(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991577 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.26

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
C12N 9/16 (2006.01)
C12N 9/24 (2006.01)
C12N 9/26 (2006.01)

(54) НОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА, СПОСОБНЫЕ ПРЕОДОЛЕВАТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

(31) **2016-252148**
(32) **2016.12.26**
(33) **JP**
(86) **PCT/JP2017/046762**
(87) **WO 2018/124121 2018.07.05**

(71) Заявитель:
Джей Си Ар ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Сонода Хироюки, Такахаси Кенити (JP)

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

(57) Предоставлено антитело против рецептора трансферрина человека или его аналог, в котором в вариабельной области тяжелой цепи антитела (a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 62 или SEQ ID NO: 63, (b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 14, а (c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или SEQ ID NO: 16, и ее аналог.

201991577 A1

201991577 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-556113EA/081

НОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА, СПОСОБНЫЕ ПРЕОДОЛЕВАТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к антителам против рецептора трансферрина человека для применения с целью конъюгации с соединением, которое должно проявлять свою функцию в центральной нервной системе при парентеральном введении (белок или низкомолекулярное соединение и тому подобное) для того, чтобы сделать это соединение способным проходить через гематоэнцефалический барьер после парентерального введения, а также к способу его получения, а также к способу его применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] В отличие от капилляров в других тканях, таких как мышцы, капилляры, которые подают кровь в большинство тканей головного мозга за исключением некоторых областей, включая циркумвентрикулярные органы (шишковидную железу, гипофиз, самое заднее поле и т.д.), отличаются тем, что эндотелиальные клетки, образующие их эндотелий, взаимно соединены крепкими межклеточными соединениями. Пассивный перенос веществ из капилляров в головной мозг таким образом ограничен, и хотя существуют некоторые исключения, вещества вряд ли будут поступать в головной мозг из крови за исключением таких соединений, как жирорастворимые или низкомолекулярные (менее чем 200-500 Дальтон) и электрически нейтральные около физиологического pH. Эта система, которая ограничивает обмен веществ между кровью и тканевой жидкостью головного мозга через эндотелий капилляров в головном мозге, называется гематоэнцефалический барьер или BBB. Гематоэнцефалический барьер не только ограничивает обмен веществ между кровью и головным мозгом, но также между тканевой жидкостью центральной нервной системы, включая головной мозг и спинной мозг, и кровью.

[0003] Благодаря гематоэнцефалическому барьеру большинство клеток центральной нервной системы избегают воздействий флуктуирующих концентраций веществ, наподобие гормонов и лимфокинов в крови, и таким образом сохраняется их биохимический гемостаз.

[0004] Однако гематоэнцефалический барьер создает проблему, когда речь идет о разработке фармацевтических средств. Например,

для мукополисахаридоза I типа (синдрома Гурлера), наследственной болезни обмена веществ, вызванной дефицитом α-L-идуронидазы, хотя в качестве лечения проводят ферментозаместительную терапию путем внутривенного введения рекомбинантной α-L-идуронидазы, терапия является неэффективной по причине заметного нарушения, наблюдаемого в центральной нервной системе (CNS) при синдроме Гурлера, потому что фермент не может проходить через гематоэнцефалический барьер.

[0005] Предпринимались попытки разработки различных способов для того, чтобы такие макромолекулярные вещества, как белки и тому подобное, которые должны быть задействованы в центральной нервной системе, проходили через гематоэнцефалический барьер. Например, в случае фактора роста нервов, хотя предпринимались попытки в способе вызвать прохождение фактора через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая возможность слияния инкапсулирующих фактор липосом с клеточной мембраной эндотелиальных клеток в капиллярах головного мозга, они не были реализованы (непатентный документ 1). В случае α-L-идуронидазы была предпринята попытка усиления пассивного переноса фермента через гематоэнцефалический барьер путем повышения его концентрации в крови посредством повышенной разовой дозы фермента, и таким образом, используя животную модель синдрома Гурлера, было показано, что с помощью этого метода улучшается нарушение в центральной нервной системе (CNS) (непатентный документ 2).

[0006] Кроме того, также была предпринята попытка обхода гематоэнцефалического барьера путем введения макромолекулярного вещества непосредственно в костномозговую полость или в головной мозг. Например, делались сообщения о способе, в котором в костномозговую полость пациента с синдромом Гурлера (мукополисахаридозом I типа) вводили человеческую α-L-идуронидазу (патентный документ 1), о способе, в котором в желудочки головного мозга пациента с болезнью Ниманна-Пика вводили человеческую кислую сфингомиелиназу (патентный документ 2), и о способе, в котором в желудочки головного мозга животных в модели синдрома Хантера вводили идуронат-2-сульфатазу (I2S) (патентный документ 3). Хотя в любом из этих способов, по-видимому, можно точно обеспечить возможность действия фармацевтического средства в центральной нервной системе, их проблема состоит в том, что они являются высокоинвазивными.

[0007] Сообщалось о различных способах обеспечения попадания макромолекулярного вещества в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, в которых макромолекулярное вещество модифицируют для придания ему аффинности к мембранным белкам, находящимся на эндотелиальных клетках капилляров головного мозга. Примеры этих мембранных белков, которые находятся на эндотелиальных клетках капилляров головного мозга, включают рецепторы для таких соединений, как инсулин, трансферрин, инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, IGF-II), LDL и лептин.

[0008] Например, сообщалось о методе, в котором фактор роста нервов (NGF) синтезировали в виде белка слияния с инсулином, и этот слитый белок имел возможность проходить через гематоэнцефалический барьер посредством его связывания с инсулиновым рецептором (патентные документы 4-6). Кроме того, сообщалось о методе, в котором фактор роста нервов (NGF) синтезировали в виде белка слияния с антителом против инсулинового рецептора, и этот слитый белок имел возможность проходить через гематоэнцефалический барьер за счет его связывания с инсулиновым рецептором (патентные документы 4 и 7). Кроме того, сообщалось о методе, в котором фактор роста нервов (NGF) синтезировали в виде белка слияния с трансферрином, и этот слитый белок имел возможность проходить через гематоэнцефалический барьер за счет его связывания с рецептором трансферрина (TfR) (патентный документ 8). Кроме того, сообщалось о методе, в котором фактор роста нервов (NGF) синтезировали в виде белка слияния с антителом против рецептора трансферрина (антитело против TfR), и этот слитый белок имел возможность проходить через гематоэнцефалический барьер за счет его связывания с TfR (патентные документы 4 и 9).

[0009] Рассматривая далее методы, в которых используют антитело против рецептора трансферрина, сообщалось, что в области техники, обеспечивающей прохождение фармацевтических средств через гематоэнцефалический барьер посредством их связывания с антителом против TfR, можно использовать одноцепочечное антитело (непатентный документ 3). Кроме того, сообщалось, что в методе можно успешно использовать антитела против hTfR, обладающие относительно высокими константами диссоциации с hTfR (низкоаффинное антитело против hTfR), чтобы обеспечить прохождение фармацевтических средств через

гематоэнцефалический барьер (патентные документы 10 и 11 и непатентный документ 4). Более того, также сообщалось, что в качестве носителя для обеспечения прохождения фармацевтических средств через гематоэнцефалический барьер можно использовать антитела против TfR, аффинность которых к hTfR изменяется в зависимости от pH (патентный документ 12 и непатентный документ 5).

СПИСОК ЦИТИРОВАНИЯ

ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ

[0010] Патентный документ 1: JP2007-504166 A1

Патентный документ 2: JP2009-525963 A1

Патентный документ 3: JP2012-62312 A1

Патентный документ 4: US5154924 B1

Патентный документ 5: JP2011-144178 A1

Патентный документ 6: US2004/0101904 A1

Патентный документ 7: JP2006-511516 A1

Патентный документ 8: JPH06-228199 A1

Патентный документ 9: US5977307 B1

Патентный документ 10: WO 2012/075037

Патентный документ 11: WO 2013/177062

Патентный документ 12: WO 2012/143379

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ

[0011] Непатентный документ 1: Xie Y. et al., J Control Release. 105. 106-19 (2005)

Непатентный документ 2: Ou L. et al., Mol Genet Metab. 111. 116-22 (2014)

Непатентный документ 3: Li JY. Protein Engineering. 12. 787-96 (1999)

Непатентный документ 4: Bien-Ly N. et al., J Exp Med. 211. 233-44 (2014)

Непатентный документ 5: Sada H. PLoS ONE. 9. E96340 (2014)

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ЗАДАЧИ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНО РЕШИТЬ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0012] На этом фоне целью настоящего изобретения является предоставление антитела против TfR, которое можно использовать для конъюгации с соединением, которое должно проявлять свою функцию в центральной нервной системе при парентеральном введении (белок или низкомолекулярное соединение и тому подобное) для того, чтобы сделать это соединение способным проходить через гематоэнцефалический барьер, а также способа его

получения, а также способа его применения.

СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

[0013] В результате интенсивных исследований, направленных на указанную выше цель, авторы настоящего изобретения обнаружили, что антитела против рецептора трансферрина человека (антитела против hTfR), которые распознают внеклеточную область hTfR, которые получают посредством способа получения антител, подробно изложенного в описании, эффективно проходят через гематоэнцефалический барьер при введении в организм, и вслед за этим завершили настоящее изобретение. Таким образом, согласно настоящему изобретению предоставлено следующее:

[0014] 1. Антитело против рецептора трансферрина человека, в котором в вариабельной области тяжелой цепи антитела,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16.

2. Антитело по п.1 выше, в котором каркасная область 3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64.

3. Антитело по п.1 или 2 выше, в котором в вариабельной области тяжелой цепи,

CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, вместо нее, а

CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16, вместо нее.

4. Антитело по п.1 или 2 выше, в котором в вариабельной области тяжелой цепи,

CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, вместо нее, а

CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16, вместо нее.

5. Антитело по п.1 или 2 выше, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность,

модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14 в отношении CDR2,

(c) SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16 в отношении CDR3 и

(d) SEQ ID NO:64 в отношении каркасной области 3,

посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее,

при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 с N-терминальной стороны аминокислотной последовательности SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а

в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

6. Антитело по п.1 или 2 выше, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14 в отношении CDR2,

(c) SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16 в отношении CDR3 и

(d) SEQ ID NO:64 в отношении каркасной области 3,

посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее,

при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 с N-терминальной стороны аминокислотной последовательности SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а

в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

7. Антитело по п.2 выше, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

8. Антитело по п.7 выше, в котором вариабельная область

тяжелой цепи содержит, на участке за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с участком, вместо участка.

9. Антитело по п.7 выше, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит, на участке за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с участком, вместо участка.

10. Антитело по п.7 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей вариабельную область тяжелой цепи, посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее,

при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

11. Антитело по п.7 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей вариабельную область тяжелой цепи, посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее,

при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

12. Антитело по п.7 выше, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66 или SEQ ID NO:68.

13. Антитело по п.12 выше, в котором тяжелая цепь содержит

аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с участком за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, вместо участка.

14. Антитело по п.12 выше, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с участком за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, вместо участка.

15. Антитело по п.12 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей тяжелую цепь, посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее, при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

16. Антитело по п.12 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей тяжелую цепь, посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее, при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

17. Антитело по любому из пп.1-16 выше, в котором в вариабельной области легкой цепи антитела,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10.

18. Антитело по п.17 выше, в котором в вариабельной области легкой цепи,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, вместо нее,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, вместо нее, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10, вместо нее.

19. Антитело по п.17 выше, в котором в вариабельной области легкой цепи,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, вместо нее,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, вместо нее, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10, вместо нее.

20. Антитело по п.17 выше, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9 или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser в отношении CDR2 и

(c) SEQ ID NO:10 в отношении CDR3

посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее.

21. Антитело по п.17 выше, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser в отношении CDR2 и

(c) SEQ ID NO:10 в отношении CDR3

посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее.

22. Антитело по любому из пп.1-16 выше, при этом вариабельная область легкой цепи антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:22.

23. Антитело по п.22 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи, вместо нее.

24. Антитело по п.22 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи, вместо нее.

25. Антитело по п.22 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее.

26. Антитело по п.22 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее.

27. Антитело по любому из пп.1-16 выше, в котором легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 или SEQ ID NO:29.

28. Антитело по п.27 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью легкой цепи, вместо нее.

29. Антитело по п.27 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью легкой цепи, вместо нее.

30. Антитело по п.27 выше, при этом антитело содержит

аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее.

31. Антитело по п.27 выше, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее.

32. Антитело по любому из пп.1-31 выше, при этом антитело обладает аффинностью как к внеклеточной области рецептора трансферрина человека, так и к внеклеточной области рецептора трансферрина обезьяны.

33. Антитело по п.32 выше, в котором константа диссоциации его комплекса с внеклеточной областью рецептора трансферрина человека составляет не более чем 1×10^{-10} М, а константа диссоциации его комплекса с внеклеточной областью рецептора трансферрина обезьяны составляет не более чем 1×10^{-9} М.

34. Антитело по любому из пп.1-33 выше, при этом антителом является Fab-антитело, $F(ab')_2$ антитело или F(ab') антитело.

35. Антитело против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-33 выше, при этом антителом является одноцепочечное антитело, выбранное из группы, состоящей из scFab, scF(ab'), $scF(ab')_2$ и scFv.

36. Антитело по п.35 выше, в котором его легкая цепь и тяжелая цепь связаны посредством линкерной последовательности.

37. Антитело по п.36 выше, в котором тяжелая цепь связана посредством линкерной последовательности с легкой цепью на ее С-терминальной стороне.

38. Антитело по п.35 выше, в котором легкая цепь связана посредством линкерной последовательности с тяжелой цепью на ее С-терминальной стороне.

39. Антитело по любому из пп.36-38 выше, в котором линкерная последовательность состоит из 8-50 аминокислотных остатков.

40. Антитело по п.39 выше, в котором линкерную последовательность выбирают из группы, состоящей из аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly, аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 и SEQ ID NO:5, аминокислотной последовательности, состоящей из

трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

41. Слитый белок антитела против рецептора трансферрина человека и другого белка (A), в котором

антителом против рецептора трансферрина человека является антитело по любому из пп.1-40 выше, а

белок (A) связан с легкой цепью антитела на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

42. Слитый белок по п.41 выше, при этом белок (A) связан непосредственно или через линкер с легкой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

43. Слитый белок по п.41 или 42 выше, в котором белок (A) связан через линкер с легкой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

44. Слитый белок по п.43 выше, в котором линкером является пептид, состоящий из 1-50 аминокислотных остатков.

45. Слитый белок по п.44 выше, в котором линкером является пептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

46. Слитый белок антитела против рецептора трансферрина человека и другого белка (A), в котором

антителом против рецептора трансферрина человека является антитело по любому из пп.1-40 выше, а

белок (A) связан с тяжелой цепью антитела на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

47. Слитый белок по п.46 выше, в котором белок (A) связан непосредственно или через линкер с тяжелой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

48. Слитый белок по п.46 или 47 выше, в котором белок (A) связан через линкер с тяжелой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

49. Слитый белок по п.48 выше, в котором линкерной последовательностью является пептид, состоящий из 1-50 аминокислотных остатков.

50. Слитый белок по п.49 выше, в котором линкером является пептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

51. Слитый белок по любому из пп.41-50 выше, в котором белком (A) является белок, происходящий от человека.

52. Слитый белок по любому из пп.41-51 выше, в котором белок (A) выбирают из группы, состоящей из фактора роста нервов (NGF), лизосомальных ферментов, цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF), нейротрофина-3, нейротрофина-4/5, нейротрофина-6, нейрегулина-1, эритропоэтина, дарбэпоэтина, активина, основного фактора роста фибробластов (bFGF), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферона α, интерферона β, интерферона γ, интерлейкина 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), цитокинов, рецептора фактора некроза опухоли-α (рецептора TNF-α), лигандов PD-1, PD-L1, PD-L2, ферментов, обладающих разрушающей β-амилоид активностью, антитела против β-амилоида, антитела против BACE, антитела против EGFR, антитела против PD-1, антитела против PD-L1, антитела против PD-L2, антитела против HER2, антитела против TNF-α, антитела против CTLA-4 и других лекарств на основе антител.

53. Слитый белок, в котором белком (A) является лизосомальный фермент, в котором лизосомальный фермент выбирают из группы, состоящей из α-L-идуронидазы, идуронат-2-сульфатазы, человеческой кислой α-глюкозидазы, глюкоцереброзидазы, β-галактозидазы, белка-активатора GM2, β-гексозаминидазы A, β-

гексозаминидазы B, N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, α-маннозидазы, β-маннозидазы, галактозилцерамидазы, сапозина C, арилсульфатазы A, α-L-фукозидазы, аспартилглюкозаминидазы, α-N-ацетилгалактозаминидазы, кислой сфингомиелиназы, α-галактозидазы A, β-глюкуронидазы, гепаран-N-сульфатазы, α-N-ацетилглюкозаминидазы, ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазы, кислой керамидазы, амило-1,6-глюкозидазы, сиалидазы, пальмитоил-белок тиоэстеразы 1, трипептидил-пептидазы 1, гиалуронидазы 1, CLN1 и CLN2.

54. Слитый белок по любому из пп.41-51 выше, в котором белком (A) является человеческая идуронат-2-сульфатаза, человеческая кислая α-глюкозидаза или человеческая α-L-идуронидаза.

55. Слитый белок по п.51 выше, в котором белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с человеческой кислой α-глюкозидазой, образуя посредством этого аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57 или SEQ ID NO:58.

56. Слитый белок по п.51 выше, в котором белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66 или SEQ ID NO:68, и тяжелая цепь связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с человеческой кислой α-глюкозидазой, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55 или 56.

57. Слитый белок по п.51 выше, в котором белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом антителом является Fab-антитело, и в котором

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных

последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой кислой α-глюкозидазой, образуя посредством этого аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89.

58. Слитый белок по п.51 выше, в котором белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом антителом является Fab-антитело, и в котором

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и тяжелая цепь связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой кислой α-глюкозидазой, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55 или 56.

59. Слитый белок по п.51 выше, в котором белком (A) является человеческая α-L-идуронидаза, в котором антителом является Fab-антитело, и в котором

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой α-L-идуронидазой, образуя посредством этого аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93.

60. Слитый белок по п.51 выше, в котором белком (A) является человеческая α-L-идуронидаза, в котором антителом является Fab-антитело, и в котором

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и тяжелая цепь связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой α-L-идуронидазой, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75 или 76.

61. Слитый белок по п.41 выше, в котором между белком (A) и антителом введена Fc-область IgG человека или ее часть.

62. Слитый белок по п.61 выше, в котором Fc-область IgG человека связана прямо или посредством линкерной последовательности с белком (A) на его C-терминальной стороне, а тяжелая цепь или легкая цепь антитела связана прямо или посредством линкерной последовательности с Fc-областью IgG человека на его C-терминальной стороне.

63. Слитый белок по п.61 или 62 выше, в котором Fc-область IgG человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70.

64. Слитый белок по п.63 выше, в котором Fc-область IgG человека связана посредством линкерной последовательности с тяжелой цепью Fab, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:61, и содержит образованную таким образом аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71.

65. Фрагмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 выше.

66. Фрагмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность белка слияния по любому из пп.41-64 выше.

67. Вектор экспрессии, содержащий включенный в него фрагмент ДНК по п.65 или 66 выше.

68. Клетка млекопитающего, трансформированная экспрессирующим вектором по п.67 выше.

69. Комплекс антитело против рецептора трансферрина человека-фармакологически активное соединение, в котором легкая цепь и/или тяжелая цепь антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 выше связана с фармакологически активным низкомолекулярным соединением, которому необходимо обеспечить возможность прохождения через гематоэнцефалический барьер и проявления его функции в головном мозге.

70. Комплекс антитело против рецептора трансферрина человека-фармакологически активное соединение по п.69 выше, в котором фармакологически активным соединением является любое соединение, выбранное из группы, состоящей из противоракового препарата, терапевтического средства для болезни Альцгеймера, терапевтического средства для болезни Паркинсона, терапевтического средства для болезни Гентингтона, терапевтического средства для шизофрении, антидепрессанта, терапевтического средства для рассеянного склероза, терапевтического средства для бокового амиотрофического

склероза, терапевтического средства для опухолей центральной нервной системы, включая опухоль головного мозга, терапевтического средства для лизосомальной болезни накопления, сопровождающейся энцефалопатией, терапевтического средства для гликогеноза, терапевтического средства для мышечной дистрофии, терапевтического средства для церебральной ишемии, терапевтического средства для прионных заболеваний, терапевтического средства для травматических расстройств центральной нервной системы, терапевтического средства для вирусных и бактериальных заболеваний центральной нервной системы, фармацевтического средства, применяемого для восстановления после хирургической операции головного мозга, фармацевтического средства, применяемого для восстановления после хирургической операции спинного мозга, siRNA, антисмысловой ДНК и пептида.

71. Применение антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 выше, обеспечивая прохождение белка (А) или фармакологически активного низкомолекулярного соединения через гематоэнцефалический барьер и проявление его функции в головном мозге.

72. Применение антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 выше для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы путем связывания с ним молекулы физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения для болезненного состояния.

73. Способ лечения болезненного состояния центральной нервной системы, включающий парентеральное введение пациенту с расстройством терапевтически эффективного количества физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения для расстройства в виде конъюгата с молекулой антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 выше.

74. Применение белка слияния по любому из пп.52-58 выше для обеспечения прохождения человеческой кислой α-глюкозидазы через гематоэнцефалический барьер и проявления его функции в головном мозге.

75. Применение белка слияния по любому из пп.52-58 выше для получения фармацевтического средства для парентерального

введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего болезнь Помпе.

76. Способ лечения заболевания центральной нервной системы, сопровождающего болезнь Помпе, включающий парентеральное введение терапевтически эффективного количества белка слияния по любому из пп.52-58 выше пациенту с заболеванием.

77. Применение белка слияния по любому из пп.52-54, 59 и 60 выше для обеспечения прохождения человеческой кислой α-L-идуронидазы через гематоэнцефалический барьер и проявления его функции в головном мозге.

78. Применение белка слияния по любому из пп.52-54, 59 и 60 выше для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего синдром Гурлера или синдром Гурлера-Шейе.

79. Способ лечения заболевания центральной нервной системы, сопровождающего синдром Гурлера или синдром Гурлера-Шейе, причем способ включает парентеральное введение терапевтически эффективного количества белка слияния по любому из пп.52-54, 59 и 60 выше пациенту с заболеванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] С помощью настоящего изобретения различные соединения, такие как белки и низкомолекулярного соединения, которые, хотя физиологически или фармакологически активны, были непригодны для парентерального введения по причине своей маленькой способности проходить через гематоэнцефалический барьер или ее отсутствия, можно предоставить в форме, которая обеспечивает возможность их прохождения через гематоэнцефалический барьер, таким образом делая их новыми фармацевтическими средствами для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0016] [Фиг. 1] Замещающие фотографии для чертежей, показывающие результат иммуногистохимического окрашивания антител против hTfR в коре головного мозга обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения антитела против hTfR. (a) Антитело против hTfR не вводили, (b) антитело против hTfR № 3 вводили. Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 50-мкм.

[Фиг. 2] Фигура, показывающая результат

иммуногистохимического окрашивания антител против hTfR в гиппокампе обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения антитела против hTfR. (a) Антитело против hTfR не вводили, (b) антитело против hTfR № 3 вводили. Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 50-мкм.

[Фиг. 3] Замещающие фотографии для чертежей, показывающие результат иммуногистохимического окрашивания антител против hTfR в мозжечке обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения антитела против hTfR. (a) Антитело против hTfR не вводили, (b) антитело против hTfR № 3 вводили. Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 50-мкм.

[Фиг. 4] Фигура, показывающая количество гуманизированных антител против hTfR, накопленных в разных органах, не являющихся головным мозгом обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения. Вертикальная ось обозначает количество гуманизированных антител против hTfR (мкг/г сырой массы) на сырую массу каждого органа. Белые столбики представляют, слева, количество, накопленное в каждом органе обезьяны после введения гуманизированного антитела против hTfR № 3, гуманизированного антитела против hTfR № 3-2, гуманизированного антитела против hTfR № 3 (IgG4) и гуманизированного антитела против hTfR № 3-2 (IgG4), соответственно, а черные столбики представляют количество, накопленное в соответствующих органах обезьяны после введения трастузумаба (Герцептин™). «ND» обозначает «не выявлено».

[Фиг. 5] Замещающие фотографии для чертежей, показывающие результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в коре головного мозга обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения. (a) Вводили герцептин, (b) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3, (c) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2, (d) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3 (IgG4), (e) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2 (IgG4). Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 20-мкм.

[Фиг. 6] Замещающие фотографии для чертежа, показывающие результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в гиппокампе обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения. (a) Вводили герцептин, (b) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3, (c) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2, (d) вводили

гуманизированное антитело против hTfR № 3 (IgG4), (e) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2 (IgG4). Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 20-мкм.

[Фиг. 7] Фигура, показывающая результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в мозжечке обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения. (a) Вводили герцептин, (b) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3, (c) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2, (d) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3 (IgG4), (e) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2 (IgG4). Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 20-мкм.

[Фиг. 8] Фигура, показывающая результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в продолговатом мозге обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения. (a) Вводили герцептин, (b) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3, (c) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2, (d) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3 (IgG4), (e) вводили гуманизированное антитело против hTfR № 3-2 (IgG4). Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 20-мкм.

[Фиг. 9] Фигура, показывающая результат иммуногистохимического окрашивания hGAA в мозжечке обезьяны-крабоеда после одного внутривенного введения. (a) вводили hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4), (b) вводили hGAA. Шкала в нижнем правом углу на каждой фотографии имеет размер 20-мкм.

[Фиг. 10] Фигура, показывающая результат оценки фармакологического действия hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) с использованием мыши. Приведены концентрации гликогена в (a) правом полушарии головного мозга, (b) шейном отделе спинного мозга, (c) сердце, (d) диафрагме, (e) печени и (f) селезенке. На каждой фигуре число 1 обозначает нормальную контрольную группу, число 2 обозначает контрольную группу заболевания, число 3 обозначает группу введения 20 мг/кг hGAA, а числа 4-7 обозначают группы введения 2,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг, соответственно, hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4). Ордината обозначает концентрацию гликогена (мг/г в показателях сырой массы). Вертикальная шкала обозначает SD, «#» обозначает $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой заболевания, «##» обозначает $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой заболевания, «$»

обозначает p<0,01 по сравнению с группой введения hGAA, а «$$» обозначает p<0,05 по сравнению с группой введения hGAA (каждое на основе критерия Тьюки).

[Фиг. 11] Фигура, показывающая результат оценки фармакологического действия hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) с использованием мыши. Концентрации гликогена в (a) четырехглавой мышце бедра, (b) икроножной мышце, (c) камбаловидной мышце, (d) передней большеберцовой мышце и (e) икроножной мышце длинного разгибателя пальцев. На каждой фигуре число 1 обозначает нормальную контрольную группу, число 2 обозначает контрольную группу заболевания, число 3 обозначает группу введения hGAA, а числа 4-7 обозначают группы введения 2,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг, соответственно, hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4). Ордината обозначает концентрацию гликогена (мг/г в показателях сырой массы). Вертикальная шкала обозначает SD, «#» обозначает p<0,01 по сравнению с контрольной группой заболевания, «##» обозначает p<0,05 по сравнению с контрольной группой заболевания, «$» обозначает p<0,01 по сравнению с группой введения hGAA, а «$$» обозначает p<0,05 по сравнению с группой введения hGAA (каждое на основе критерия Тьюки).

[Фиг. 12] Фигура, показывающая результат оценки фармакологического действия Fab GS-GAA с использованием мыши. Концентрации гликогена в (a) правом полушарии головного мозга, (b) сердце, (c) диафрагме, (d) четырехглавая мышца бедра, (e) камбаловидной мышце и (f) передней большеберцовой мышце. На каждой фигуре число 1 обозначает нормальную контрольную группу, число 2 обозначает контрольную группу заболевания, число 3 обозначает группу введения hGAA, а числа 4 и 5 обозначают 5,0 мг/кг и 20 мг/кг, соответственно, Fab GS-GAA. Ордината обозначает концентрацию гликогена (мг/г в показателях сырой массы). Вертикальная шкала обозначает SD.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Согласно настоящему изобретению термин «антитело» относится главным образом к человеческому антителу, мышиному антителу, гуманизированному антителу, а также химерному антителу между человеческим антителом и антителом нечеловекообразного млекопитающего, и химерному антителу между мышиным антителом и антителом не являющегося мышью млекопитающего, но значение термина этим не ограничено, поскольку интересующее вещество имеет свойство специфического связывания с определенным

антигеном, и не существует особого ограничения в отношении видов животных антитела. Однако предпочтительным является гуманизированное антитело.

[0018] Согласно настоящему изобретению термин «человеческое антитело» относится к антителу, весь белок которого закодирован геном, происходящим от человека. Однако термин «человеческое антитело» также включает антитело, закодированное геном, полученным путем введения мутации в исходный ген человека с целью повышения эффективности экспрессии гена, например, без модификации исходной аминокислотной последовательности. Термин «человеческое антитело» также включает антитело, которое получено путем соединения двух или более генов, кодирующих человеческие антитела, и замены некоторой части человеческого антитела частью другого человеческого антитела. Человеческое антитело содержит три определяющие комплементарность области (CDR) в легкой цепи иммуноглобулина и три определяющие комплементарность области (CDR) в тяжелой цепи иммуноглобулина. Три CDR в легкой цепи иммуноглобулина называются, с N-терминальной стороны, CDR1, CDR2 и CDR3, соответственно. Три CDR в тяжелой цепи иммуноглобулина также называются, с N-терминальной стороны, CDR1, CDR2 и CDR3, соответственно. Термин «человеческое антитело» также включает человеческое антитело, полученное путем замены CDR человеческого антитела на CDR другого человеческого антитела для изменения таких свойств как специфичность к антигену и аффинность исходного человеческого антитела и т.д.

[0019] Согласно настоящему изобретению термин «человеческое антитело» также включает антитело, которое получено посредством модификации гена исходного человеческого антитела путем введения такой мутации, как замещение, делеция, добавление, в аминокислотную последовательность исходного антитела. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности исходного антитела другими аминокислотами количество замещенных аминокислот может предпочтительно составлять 1-20, более предпочтительно 1-5, а еще более предпочтительно 1-3. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности исходного антитела количество удаленных аминокислот может предпочтительно составлять 1-20, более предпочтительно 1-5, а еще более предпочтительно 1-3. Антитело, полученное посредством комбинированной мутации этих замещения и

делеции аминокислот, также является «человеческим антителом». В некоторых случаях одну или более аминокислот, предпочтительно 1-20, более предпочтительно 1-5, а еще более предпочтительно 1-3 аминокислот можно добавить внутрь аминокислотной последовательности исходного антитела или с ее N- или C-терминальной стороны. Антитело, полученное посредством комбинированной мутации добавления, замещения и делеции аминокислот также является «человеческим антителом». Аминокислотная последовательность такого мутантного антитела имеет гомологию предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%, и еще более предпочтительно не ниже чем 98%, с аминокислотной последовательностью исходного антитела. Таким образом, согласно настоящему изобретению термин «ген, происходящий от человека» включает не только немутировавший ген, происходящий от человека, но также ген, полученный путем его модификации.

[0020] Гомологию между аминокислотной последовательностью немутировавшего антитела и аминокислотной последовательностью антитела, полученного путем введения в нее мутации, можно легко рассчитать, используя хорошо известные алгоритмы расчета гомологии. В качестве таких алгоритмов имеются, например, BLAST (Altschul SF. J Mol. Biol. 215. 403-10 (1990)), поиск сходства по Пирсону и Липману (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85. 2444 (1988)) и алгоритм поиска локальной гомологии Смита-Уотермана (Adv. Appl. Math. 2. 482-9 (1981)) и тому подобное.

[0021] Согласно настоящему изобретению термин «мышиное антитело» относится к антителу, весь белок которого состоит из аминокислотной последовательности, такой же как у антитела, закодированного геном, происходящим от мыши. Следовательно, термин «мышиное антитело» также включает антитело, которое закодирован геном, полученным путем введения мутации в исходный ген мыши, не вызвавшей изменения в его аминокислотной последовательности, но, например, для того, чтобы улучшить эффективность экспрессии гена. Кроме того, термин «мышиное антитело» также включает антитело, полученное путем комбинирования двух или более генов, кодирующих мышиные антитела путем замены части мышиного антитела частью другого мышиного антитела. Мышиное антитело имеет три определяющие комплементарность области (CDR) в легкой цепи иммуноглобулина и

три определяющие комплементарность области (CDR) в тяжелой цепи иммуноглобулина. Три CDR в легкой цепи иммуноглобулина называются, с N-терминальной стороны, CDR1, CDR2 и CDR3, соответственно. Три CDR в тяжелой цепи иммуноглобулина также называются, с N-терминальной стороны, CDR1, CDR2 и CDR3, соответственно. Термин «мышиное антитело» также включает антитело, полученное путем замены CDR мышиного антитела на CDR другого мышиного антитела для изменения специфичности и аффинности исходных мышиных антител.

[0022] Согласно настоящему изобретению термин «мышиное антитело» также включает антитело, которое получено посредством модификации гена исходного мышиного антитела путем введения такой мутации, как замещение, делеция, добавление, в аминокислотную последовательность исходного антитела. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности исходного антитела другими аминокислотами, количество замещенных аминокислот может предпочтительно составлять 1-20, более предпочтительно 1-5, а еще более предпочтительно 1-3. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности исходного антитела количество удаленных аминокислот может предпочтительно составлять 1-20, более предпочтительно 1-5, а еще более предпочтительно 1-3. Антитело, полученное посредством комбинированной мутации этих замещения и делеции аминокислот, также включено в «мышиное антитело». При добавлении одной или более аминокислот, их можно добавить внутрь аминокислотной последовательности исходного антитела или с ее N- или C-терминальной стороны в количестве предпочтительно 1-20, более предпочтительно 1-5, а еще более предпочтительно 1-3. Антитело, полученное посредством комбинированной мутации добавления, замещения и делеции аминокислот, также включено в «мышиное антитело». Аминокислотная последовательность такого мутантного антитела имеет гомологию предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%, и еще более предпочтительно не ниже чем 98% с аминокислотной последовательностью исходного антитела. Таким образом, согласно настоящему изобретению термин «ген, происходящий от мыши» включает не только немутировавший ген, происходящий от мыши, но также ген, полученный путем его модификации.

[0023] Согласно настоящему изобретению термин

«гуманизированное антитело» относится к антителу, в котором часть аминокислотной последовательности ее вариабельной области (например, в частности всех или части его CDR) происходит от нечеловекообразного млекопитающего, тогда как остальная часть происходит от человека. Примером гуманизированного антитела является антитело, полученное путем замены трех определяющих комплементарность областей (CDR) легкой цепи иммуноглобулина и трех определяющих комплементарность областей (CDR) тяжелой цепи иммуноглобулина, составляющих человеческое антитело, на CDR от нечеловекообразного млекопитающего. Поскольку оно происходит от нечеловекообразного млекопитающего, нет особого ограничения в отношении биологических видов, от которых происходят те CDR, которые трансплантируют в надлежащую позицию человеческого антитела, хотя предпочтительными являются мышь, крыса, кролик, лошадь или нечеловекообразный примат, более предпочтительными являются мышь и крыса, и еще более предпочтительной является мышь.

[0024] Согласно настоящему изобретению термин «химерное антитело» относится к антителу, полученному посредством соединения фрагментов двух или более разных антител, происходящих от двух или более разных видов.

[0025] Химерным антителом между человеческим антителом и антителом нечеловекообразного млекопитающего является антитело, предоставленное путем замены части человеческого антитела частью антитела нечеловекообразного млекопитающего. Как объяснено ниже, антитело состоит из Fc-области, Fab-области и шарнирной области. Конкретным примером таких химерных антител является химерное антитело, Fc-область которого происходит из человеческого антитела, тогда как его Fab-область происходит из антитела нечеловекообразного млекопитающего. Шарнирная область происходит либо из человеческого антитела, либо из антитела нечеловекообразного млекопитающего. Напротив, термин химерное антитело также включает антитело, Fc-область которого происходит из антитела нечеловекообразного млекопитающего, тогда как его Fab-область происходит из человеческого антитела. В таком случае также шарнирная область происходит либо из человеческого антитела, либо из антитела нечеловекообразного млекопитающего.

[0026] Можно видеть, что антитела состоят из вариабельной области и константной области. Дополнительные примеры химерных антител включают антитело, в котором константная область тяжелой

цепи (C_H) и константная область легкой цепи (C_l) обе происходят из человеческого антитела, тогда как вариабельная область тяжелой цепи (V_H) и вариабельная область легкой цепи (V_L) обе происходят из антитела нечеловекообразного млекопитающего, и наоборот, антитело, в котором константная область тяжелой цепи (C_H) и константная область легкой цепи (C_l) обе происходят из антитела нечеловекообразного млекопитающего, тогда как вариабельная область тяжелой цепи (V_H) и вариабельная область легкой цепи (V_L) обе происходят из человеческого антитела. Поскольку это нечеловеческое млекопитающее, у них нет особых ограничений в отношении биологических видов нечеловекообразного млекопитающего, хотя предпочтительными являются мышь, крыса, кролик, лошадь или нечеловекообразный примат, и более предпочтительным является мышь.

[0027] Химерным антителом между мышиным антителом и антителом не являющегося мышью млекопитающего является антитело, предоставленное путем замены части мышиного антитела частью антитела не являющегося мышью млекопитающего. Конкретный примеры таких химерных антител включают химерное антитело, Fc-область которого происходит из мышиного антитела, тогда как его Fab-область происходит из антитела не являющегося мышью млекопитающего, и наоборот, химерное антитело, Fc-область которого происходит из не являющегося мышью млекопитающего, тогда как его Fab-область происходит из мышиного антитела. Поскольку это не являющееся мышью млекопитающее, у них нет особого ограничения в отношении биологических видов не являющегося мышью млекопитающего, хотя предпочтительными являются крыса, кролик, лошадь или нечеловекообразный примат, и более предпочтительным является человек.

[0028] Химерное антитело между человеческим антителом и мышиным антителом обозначено в частности «человеческое/мышиное химерное антитело». Примеры человеческих/мышиных химерных антител включают химерное антитело, в котором Fc-область происходит из человеческого антитела, тогда как Fab-область происходит из мышиного антитела, и наоборот, химерное антитело, Fc-область которого происходит из мышиного антитела, тогда как его Fab-область происходит из человеческого антитела. Шарнирная область происходит либо из человеческого антитела, либо из мышиного антитела. Дополнительные конкретные примеры человеческих/мышиных химерных антител включают антитела,

константная область тяжелой цепи (C_H) и константная область легкой цепи (C_L) которых происходят из человеческого антитела, тогда как их вариабельная область тяжелой цепи (V_H) и вариабельная область легкой цепи (V_L) происходят из мышиного антитела, и наоборот антитела, константная область тяжелой цепи (C_H) и константная область легкой цепи (C_L) которых происходят из мышиного антитела, тогда как их вариабельная область тяжелой цепи (V_H) и вариабельная область легкой цепи (V_L) происходят из человеческого антитела.

[0029] Первоначально, антитело имеет основную структуру, имеющую четыре полипептидные цепи, в общей сложности состоящие из двух легких цепей иммуноглобулина и двух тяжелых цепей иммуноглобулина. Однако согласно настоящему изобретению термин «антитело» кроме антитела, имеющего эту основную структуру, также относится к:

(1) антителу, состоящему из двух полипептидных цепей: одной легкой цепи иммуноглобулина и одной тяжелой цепи иммуноглобулина, а также, как объяснено далее,

(2) одноцепочечному антителу, состоящему из легкой цепи иммуноглобулина, которая связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с тяжелой цепью иммуноглобулина,

(3) одноцепочечным антителам, состоящим из тяжелой цепи иммуноглобулина, которая связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с легкой цепью иммуноглобулина, а

(4) антитело, состоящее из Fab-области, т.е. структуры, оставшейся после удаления Fc-области из антитела, имеющего основную структуру в качестве исходного значения, и антитело, состоящее из Fab-области и всей или части шарнирной области (включая Fab, F(ab') и $F(ab')_2$), также включены в термин «антитело» согласно настоящему изобретению.

[0030] Термин «Fab» относится к молекуле, состоящей из одной легкой цепи, содержащей вариабельную область и C_L область (константную область легкой цепи), и одной тяжелой цепи, содержащей вариабельную область и C_H1 область (участок 1 константной области тяжелой цепи), которые соединены дисульфидной связью между их соответствующими цистеиновыми остатками. Хотя тяжелая цепь в Fab может содержать часть шарнирной области в дополнение к вариабельной области и C_H1

области (участку 1 константной области тяжелой цепи), шарнирная область в таком случае не имеет цистеинового остатка, который в ином случае присутствует в шарнирной области и будет служить, чтобы связать вместе две тяжелые цепи антитела. В Fab легкая цепь и тяжелая цепь соединены дисульфидной связью, образованной между цистеиновым остатком, имеющимся в константной области легкой цепи (C_L области), и цистеиновым остатком, расположенным в константной области тяжелой цепи (C_H1 области) или шарнирной области. Тяжелая цепь, образующая Fab, называется тяжелая цепь Fab. Так как она не имеет цистеинового остатка в шарнирной области, которая служит для связывания двух тяжелых цепей антитела, Fab состоит из одной легкой цепи и одной тяжелой цепи. Легкая цепь, составляющая Fab, содержит вариабельную область и C_L область. Тяжелая цепь в качестве компонента Fab может состоять либо из вариабельной области и C_H1 области, либо также из части шарнирной области в дополнение к вариабельной области и C_H1 области. Однако в последнем случае шарнирную область выбирают таким образом, чтобы она не содержала цистеиновый остаток, который может связывать две тяжелые цепи, для того, чтобы избежать образования дисульфидной связи между двумя тяжелыми цепями в их шарнирных областях. В F(ab') тяжелая цепь в дополнение к вариабельной области и C_H1 области содержит целую или часть шарнирной области, содержащей цистеиновый остаток, который может связывать две тяжелые цепи. $F(ab')_2$ представляет собой молекулу, состоящую из двух F(ab'), связанных вместе через дисульфидную связь, образованную между цистеиновыми остатками, имеющимися в их соответствующих шарнирных областях. Тяжелая цепь, образующая F(ab') или $F(ab')_2$, называется тяжелая цепь Fab'. Кроме того, в термин «антитело» также включен полимер, такой как димер и тример, который состоит из двух или более антител, соединенных друг с другом непосредственно или через линкер. Кроме того, в термин «антитело» согласно настоящему изобретению в дополнение к упомянутому выше также включена любая молекула, которая содержит часть молекулы иммуноглобулина и имеет свойство специфического связывания с антигеном. Таким образом, согласно настоящему изобретению термин «легкая цепь иммуноглобулина» включает молекулу, которая получена из исходной легкой цепи иммуноглобулина и имеет аминокислотную последовательность всей или части ее вариабельной области. Также, термин «тяжелая цепь иммуноглобулина» включает молекулу,

которая получена из исходной тяжелой цепи иммуноглобулина и имеет аминокислотную последовательность всей или части ее вариабельной области. Следовательно, поскольку она имеет всю или часть аминокислотной последовательности вариабельной области, молекула включена в термин «тяжелая цепь иммуноглобулина», даже если она, например, не имеет ее Fc-области.

[0031] В сказанном выше термин «Fc» или «Fc-область» относится к области, содержащей фрагмент, состоящий из C_H2 области (участка 2 константной области тяжелой цепи) и C_H3 области (участка 3 константной области тяжелой цепи) в молекуле антитела.

[0032] Кроме того, согласно настоящему изобретению термин «антитело» также включает:

(5) scFab, scF(ab') и $scF(ab')_2$, которые представляют собой одноцепочечные антитела, полученные за счет связывания легкой цепи с тяжелой цепью, которые образуют, соответственно, Fab, F(ab') и $F(ab')_2$, упомянутые в (4) выше, посредством линкерной последовательности. Такие scFab, scF(ab') и $scF(ab')_2$ могут быть молекулой, в которой либо легкая цепь связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с тяжелой цепью, либо тяжелая цепь связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с легкой цепью. Кроме того, в термин «антитело» согласно настоящему изобретению также включено scFv, которое представляет собой одноцепочечное антитело, предоставленное за счет связывания вариабельной области легкой цепи с вариабельной областью тяжелой цепи, посредством линкерной последовательности между ними. Таким scFv может быть молекула, в которой либо вариабельная область легкой цепи связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с вариабельной областью тяжелой цепи, либо вариабельная область тяжелой цепи связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с вариабельной областью легкой цепи.

[0033] Кроме того, в дополнение к полноразмерному антителу и антителам, описанным в пп.(1)-(5) выше термин «антитело» в настоящем описании включает любой вид антигенсвязывающего фрагмента, у которого отсутствует часть полноразмерного антитела

(фрагмента антитела), более широкое понятие, которое включает пп.(4) и (5) выше.

[0034] Термин «антигенсвязывающий фрагмент» относится к фрагменту антитела, который сохраняет по меньшей мере часть активности специфического связывания со своим антигеном. В дополнение к антителам, описанным выше в пп.(4) и (5), примеры связывающих фрагментов включают Fab, Fab', $F(ab')_2$, вариабельную область (Fv); одноцепочечное антитело (scFv), полученное за счет связывания вариабельной области тяжелой цепи (V_H) и вариабельной области легкой цепи (V_L) посредством надлежащего линкера между ними; диатело, которое представляет собой димер полипептида, который содержит вариабельную область тяжелой цепи (V_H) и вариабельная область легкой цепи (V_L); миниантитело, которое представляет собой димер молекулы, в которой тяжелая цепь (H цепь) scFv связана с частью константной области (C_H3), и другие низкомолекулярные антитела. Однако поскольку оно обладает антигенсвязывающей способностью, термин не ограничен этими молекулами. Такие связывающие фрагменты включают не только фрагменты, полученные за счет обработки полноразмерной молекулы белка антитела надлежащим ферментом, но также фрагменты, полученные с помощью надлежащих клеток-хозяев с использованием гена генетически сконструированного антитела.

[0035] Согласно настоящему изобретению термин «одноцепочечное антитело» относится к белку, в котором аминокислотная последовательность, содержащая всю или часть вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, связана на ее С-терминальной стороне с аминокислотной последовательностью всей или части вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, и обладающего способностью специфического связывания определенного антигена. Например, антитела, описанные в пп.(2), (3) и (5), включены в «одноцепочечное антитело». Кроме того, белок, в котором аминокислотная последовательность, содержащая всю или часть вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, связана на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, дополнительно связана на ее С-терминальной стороне с аминокислотной последовательностью всей или части вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, и которая обладает способностью специфического связывания с определенным

антигеном, также включен в термин «одноцепочечное антитело» согласно настоящему изобретению. В одноцепочечном антителе, в котором тяжелая цепь иммуноглобулина связана на е С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с легкой цепью иммуноглобулина, тяжелая цепь иммуноглобулина обычно не имеет Fc-области. Вариабельная область легкой цепи иммуноглобулина имеет три определяющие комплементарность области (CDR), которые учувствуют в определении специфичности к антигену антитела. Также, вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина также имеет три CDR. Эти CDR являются основными областями, которые определяют специфичность антитела к антигену. Следовательно, одноцепочечное антитело предпочтительно содержит все три CDR тяжелой цепи иммуноглобулина и все три CDR легкой цепи иммуноглобулина. Однако также возможно предоставить одноцепочечное антитело, в котором одна или более этих CDR удалены в таком мере, чтобы сохранить антигенспецифическую аффинность антитела.

[0036] В одноцепочечном антителе линкерной последовательностью, помещенной между легкой цепью и тяжелой цепью иммуноглобулина, предпочтительно является пептидная цепь, предпочтительно состоящая из 2-50, более предпочтительно 8-50, еще более предпочтительно 10-30, еще более предпочтительно 12-18 или 15-25, например 15 или 25 аминокислотных остатков. Хотя нет особых ограничений в отношении конкретной аминокислотной последовательности такой линкерной последовательности, поскольку антитело против hTfR, содержащее обе цепи, связанные таким образом, сохраняет аффинность к hTfR, предпочтительно, чтобы оно состояло только из глицина или из глицина и серина: например аминокислотная последовательность Gly-Ser, аминокислотная последовательность Gly-Gly-Ser, аминокислотная последовательность Gly-Gly-Gly, аминокислотная последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), аминокислотная последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), аминокислотная последовательность Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5) или последовательность, которая содержит 2-10 или 2-5 повторов любой из этих аминокислотных последовательностей. Например, при связывании аминокислотной последовательности всей вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина на ее С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с вариабельной областью легкой цепи иммуноглобулина линкерной

последовательностью предпочтительно является линкерная последовательность, содержащая 15 аминокислот, соответствующих трем из аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), последовательно связанных.

[0037] Согласно настоящему изобретению термин «рецептор трансферрина человека» или «hTfR» относится к мембранному белку, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1. Антителом против hTfR согласно настоящему изобретению в одном из его вариантов осуществления является антитело, которое специфически связывается с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:1, в ее части, начиная от цистеинового остатка в позиции 89 с N-терминальной стороны до фенилаланина на С-конце (т.е., внеклеточной области hTfR), хотя это не ограничено этим вариантом осуществления. Кроме того, согласно настоящему изобретению термин «рецептор трансферрина обезьяны» или «TfR обезьяны» относится в частности к мембранному белку, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, происходящую от обезьяны-крабоеда (Macaca fascicularis). Антителом против hTfR согласно настоящему изобретению в одном из его вариантов осуществления является антитело, которое связывается также с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2, в ее части, начиная от цистеинового остатка в позиции 89 с N-терминальной стороны до фенилаланина на С-конце (т.е., внеклеточной области TfR обезьяны), хотя это не ограничено этим вариантом осуществления.

[0038] Для получения антитела против hTfR известен общий способ, согласно которому получают рекомбинантный рецептор трансферрина человека (rhTfR), используя клетки, которые имеют введенный вектор экспрессии, имеющий встроенный ген hTfR, а затем животных, таких как мыши, иммунизируют этим rhTfR. За счет сбора тех клеток, которые вырабатывают антитела против hTfR от иммунизированных животных, и слияния их с миеломными клетками, можно получить клетки гибридомы, обладающие способностью выработки антител против hTfR.

[0039] Кроме того, клетки, вырабатывающие антитела против hTfR, также можно получить путем сбора иммунокомпетентных клеток у животных, таких как мышь, и иммунизации их с rhTfR путем иммунизации in vitro. При проведении иммунизации in vitro нет особых ограничений в отношении видов животных, у которых получают иммунокомпетентные клетки, хотя предпочтительными

являются мышь, крыса, кролик, морская свинка, собака, кошка, лошадь и приматы, включая человека, а более предпочтительными являются мышь, крыса и человек, а еще более предпочтительными являются мышь и человек. В качестве мышиных иммунокомпетентных клеток можно использовать, например, клетки селезенки, полученные из селезенки мыши. В качестве человеческих иммунокомпетентных клеток, можно использовать такие клетки, которые получают из периферической крови человека, костного мозга, селезенки и тому подобное. За счет иммунизации иммунокомпетентных клеток человека согласно иммунизации in vitro можно получить человеческое антитело против hTfR.

[0040] После иммунизации иммунокомпетентных клеток согласно иммунизации in vitro клетки можно слить с миеломными клетками для получения клеток гибридомы, обладающих способностью выработки антител. Кроме того, из иммунизированных клеток также можно выделить мРНК, синтезировать кДНК, провести реакцию ПЦР, используя кДНК в качестве матрицы для амплификации фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий легкую цепь и тяжелую цепь иммуноглобулина, и используя их искусственно реконструировать ген антитела.

[0041] Только что полученные выше клетки гибридомы также включают таких клетки, которые вырабатывают антитела, которые распознают иные белки, чем hTfR. Кроме того, не все клетки гибридомы, вырабатывающие антитела против hTfR, обязательно вырабатывают антитела против hTfR, которые демонстрируют высокую аффинность к hTfR.

[0042] Также, искусственно реконструированные гены антитела включают такие гены, которые кодируют антитела, распознающие другие белки, чем hTfR в качестве антигенов. Кроме того, не все гены, кодирующие антитела против hTfR, обязательно обладают требуемыми свойствами, такие как, кодирование антитела против hTfR, обладающего высокой аффинностью к hTfR.

[0043] Следовательно, необходим этап селекции для селекции клеток гибридомы, вырабатывающих антитела, обладающие требуемыми свойствами (такими как высокая аффинность к hTfR), из клеток гибридомы, только что полученных выше. Кроме того, в случае, когда гены антитела искусственно реконструируют, этап селекции необходим для селекции из генов антитела гена, кодирующего антитело, обладающее требуемыми свойствами (такими как высокая аффинность к hTfR). Для селекции клеток гибридомы, которые

вырабатывают антитела, обладающие высокой аффинностью к hTfR (высокоаффинные антитела), или для селекции генов, кодирующих высокоаффинные антитела, эффективны следующие способы, объясняемые подробно ниже. Кроме того, антителами, обладающими высокой аффинностью к hTfR, являются антитела, константа диссоциации (K_D) которых с hTfR, при измерении способом, описанным в примере 7, предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-8} М, более предпочтительно не более чем 1×10^{-9} М, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М, и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-11} М. Например, предпочтительными являются антитела, имеющие константу диссоциации от 1×10^{-13} М до 1×10^{-9} М или от 1×10^{-13} М до 1×10^{-10} М.

[0044] Например, для селекции клеток гибридомы, которые вырабатывают высокоаффинные антитела к антителу против hTfR, используют способ, в котором на планшет добавляют рекомбинантный hTfR и содержат на нем, затем добавляют супернатант культуры клеток гибридомы, а после удаления с планшета антител, не связанных с рекомбинантным hTfR, измеряют количество антител, содержащихся на планшете. Согласно этому способу, чем выше аффинность к hTfR антител, содержащихся в супернатанте культуры клеток гибридомы, добавленных на планшет, тем больше становится количество антител, содержащихся на планшете. Следовательно, путем измерения количества антител, содержащихся на планшете, можно отобрать те клетки гибридомы, которые соответствуют планшетам, где антитела содержатся в большем количестве, в качестве клеточных линий, вырабатывающих антитела против hTfR, обладающие относительно высокой аффинностью к hTfR. Также можно выделить ген, кодирующий высокоаффинное антитело, путем выделения мРНК из каждой выбранной таким образом клеточной линии, синтеза кДНК и амплификации фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий антитело против hTfR, посредством ПЦР, используя кДНК в качестве матрицы.

[0045] Для того, чтобы выбрать ген, кодирующий высокоаффинное антитело против hTfR из приведенных выше искусственно реконструированных генов антитела, искусственно реконструированные гены антитела один раз встраивают в вектор экспрессии, а затем вектор экспрессии вводят в клетки-хозяева. Хотя нет особых ограничений в отношении клеток, подлежащих использованию в качестве клеток-хозяев, будь они даже прокариотическими, эукариотическими, поскольку они могут

экспрессировать ген антитела после введения экспрессирующего вектора, имеющего встроенный искусственно реконструированный ген антитела, предпочтительными являются клетки, происходящие от млекопитающих, таких как человек, мышь, китайский хомяк и тому подобное, и особенно предпочтительными являются клетки CHO, происходящие из клеток яичника китайского хомячка, или клетки NS/0, происходящие из миеломы мыши. Кроме того, нет особых ограничений в отношении экспрессирующего вектора, подлежащего использованию для встраивания кодирующего антитело гена, и его экспрессии, и можно использовать любой вектор экспрессии, поскольку он может экспрессировать ген при встраивании в клетки млекопитающих. Встроенный в вектор экспрессии ген располагают после последовательности ДНК, которая может регулировать частоту транскрипции гена в клетках млекопитающих (участок регуляции экспрессии гена). Примеры участков регуляции экспрессии гена, которые можно использовать согласно настоящему изобретению, включают полученный из цитомегаловируса промотор, ранний промотор SV40, промотор фактора элонгации-1α человека (EF-1α), промотор убиквитина С человека.

[0046] В клетках млекопитающих, имеющих такой введенный вектор экспрессии, происходит экспрессия искусственно реконструированных антител, встроенных в вектор экспрессии. Для того, чтобы выбрать те клетки, которые вырабатывают высокоаффинные антитела к антителам против hTfR из полученных выше клеток, экспрессирующих искусственно реконструированные антитела, используют способ, в котором на планшет добавляют рекомбинантный hTfR, и содержат на нем, затем рекомбинантный hTfR вводят в контакт с супернатантом культуры клеток, а после удаления с планшета антител, не связанных с рекомбинантным hTfR, измеряют количество антител, содержащихся на планшете. Согласно этому способу, чем выше аффинность содержащихся в супернатанте культуры клеток антител к hTfR, тем больше становится количество содержащихся на планшете антител. Следовательно, путем измерения количества содержащихся на планшете антител можно выбрать те клетки, которые соответствуют планшету, где антитела содержатся в большем количестве, в качестве вырабатывающей антитела против hTfR клеточной линии, имеющей относительно высокоаффинные антитела против hTfR, и в конечном итоге можно выбрать ген, кодирующий антитело против hTfR, обладающее высокой аффинностью антитела против hTfR к hTfR. Используя выбранную таким образом

клеточную линию можно выполнить ПЦР для амплификации фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий антитело против hTfR, для выделения гена, кодирующего высокоаффинные антитела.

[0047] Селекцию гена, кодирующего высокоаффинное антитело против hTfR, из приведенных выше искусственно реконструированных генов антитела, также можно выполнять путем встраивания искусственно реконструированных генов антитела в вектор экспрессии, введения экспрессирующего вектора в клетки E. coli, культивирования клеток E. coli и селекции клеток E. coli, имеющих требуемый ген, таким же образом, как в приведенной выше селекции клеток гибридомы, используя супернатант культуры клеток E. coli или содержащий антитела раствор, полученный путем лизиса клеток E. coli. Выбранные таким образом клетки E. coli экспрессируют ген, кодирующий антитело против hTfR, обладающее относительно высокой аффинностью к hTfR. Из этой клеточной линии можно отобрать ген, кодирующий антитело против hTfR, обладающее относительно высокой аффинностью антитела против hTfR к hTfR. Для того чтобы обеспечить секрецию антител в супернатант культуры E. coli, ген антитела можно встроить в вектор экспрессии таким образом, чтобы присоединить сигнальную последовательность секреции на N-терминальной стороне гена.

[0048] Еще одним способом селекции гена, кодирующего высокоаффинное антитело против hTfR, является способ, в котором антитело, кодируемое приведенным выше искусственно реконструированным геном антитела, экспрессируют и удерживают на фаговых частицах. Для этого ген антитела реконструируют в качестве гена, кодирующего одноцепочечное антитело. Способ удерживания фаговых частиц для удерживания антитела на их поверхности раскрыт в международных публикациях WO1997/09436 и WO1995/11317 и тому подобное, и таким образом хорошо известен. Для того чтобы отобрать фаги, удерживающие высокоаффинные антитела к антителам против hTfR, из фагов, удерживающих антитела, кодируемые искусственно реконструированными генами антитела, используют способ, в котором рекомбинантный hTfR с планшета добавляют на планшет и содержат на нем в контакте с фагами, и после удаления фагов, не связанных с рекомбинантным hTfR, измеряют количество фагов, содержащихся на планшете. Согласно этому способу, чем выше аффинность к hTfR антител, содержащихся на фаговых частицах, тем больше становится количество фагов, содержащихся на планшете. Следовательно, путем

измерения количества фагов, содержащихся на планшете, можно отобрать фаговые частицы, соответствующие планшету, где фаги содержались в большем количестве, в качестве фаговых частиц, вырабатывающих антитело против hTfR, обладающее относительно высокой аффинностью антитела против hTfR к hTfR, и в конечном итоге можно выбрать ген, кодирующий антитело против hTfR с высокой аффинностью к hTfR. Используя отобранные таким образом фаговые частицы, можно выполнить ПЦР для амплификации фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий антитело против hTfR, и выделить ген, кодирующий высокоаффинное антитело.

[0049] Можно получить кДНК или фаговую ДНК из приведенных выше клеток, таких как клетки гибридомы, вырабатывающие высокоаффинные антитела против hTfR, или из приведенных выше фаговых частиц, удерживающих высокоаффинные антитела против hTfR, и провести ПЦР и тому подобное, используя ее в качестве матрицы для амплификации и выделения фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий всю или часть легкой цепи антитела против hTfR, тяжелой цепи антитела против hTfR или одноцепочечное антитело, в качестве антител против hTfR. Таким же образом, также можно провести ПЦР и тому подобное для амплификации и выделения фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий всю или часть вариабельной области легкой цепи антитела против hTfR, или фрагмента ДНК, содержащего ген, кодирующий всю или часть вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR.

[0050] Высокоаффинное антитело против hTfR можно получить, встраивая весь или часть гена, кодирующего легкую цепь и тяжелую цепь этого высокоаффинного антитела против hTfR в вектор экспрессии, трансформируя этим экспрессирующим вектором клетки-хозяева, такие как клетки млекопитающих, и культивируя полученные трансформированные клетки. Используя нуклеотидную последовательность выделенного гена, кодирующего антитело против hTfR, также можно транслировать аминокислотную последовательность антитела против hTfR и искусственно синтезировать фрагмент ДНК, кодирующий ту же аминокислотную последовательность. При искусственном синтезе фрагмента ДНК, за счет надлежащей селекции кодонов можно повысить уровень экспрессии антитела против hTfR в клетках-хозяевах.

[0051] Для того, чтобы ввести в аминокислотную последовательность исходного антитела против hTfR такую мутацию, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, мутацию при

необходимости можно вводить в кодирующий антитело против hTfR ген, содержащийся в выделенном фрагменте ДНК. Хотя кодирующий мутантное антитело против hTfR ген имеет гомологию с исходным геном предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, в отношении уровня гомологии нет особых ограничений. За счет введения в аминокислотную последовательность мутации для того, чтобы модифицировать количество или тип сахарных цепей, связанных с антителом против hTfR, также можно повысить стабильность антитела против hTfR в организме.

[0052] При введении мутации в ген, кодирующий всю или часть вариабельной области легкой цепи антитела против hTfR, мутированный таким образом ген имеет гомологию с исходным геном, которая предпочтительно составляет не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, хотя в отношении уровня гомологии нет особых ограничений. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно выполнять комбинированную мутацию этих замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот с вариабельной областью легкой цепи, их можно добавить внутрь или на N-терминальной стороне или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, и количество добавленных аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно проводить комбинированную мутацию из этих добавления, замещения и делеции аминокислот. Таким образом мутированная аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной вариабельной области легкой цепи, которая предпочтительно составляет не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не

ниже чем 95%. В частности, при замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности CDR другими аминокислотами количество замещенных аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности CDR количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно провести комбинированную мутацию этих замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот их можно добавить внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности, и количество добавленных аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно проводить комбинированную мутацию из этих добавления, замещения и делеции аминокислот. Аминокислотная последовательность соответствующей мутантной CDR имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной CDR, которая предпочтительно составляет не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90% и еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0053] При введении мутации в ген, кодирующий всю или часть вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR, мутированный таким образом ген имеет гомологию с исходным геном, которая предпочтительно составляет не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, хотя нет особых ограничений в отношении уровня гомологии. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно проводить комбинированную мутацию этих замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в вариабельную область тяжелой цепи, их можно добавить внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне

аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, и количество добавленных аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно проводить комбинированную мутацию из этих добавления, замещения и делеции аминокислот. Аминокислотная последовательность мутированной таким образом вариабельной области тяжелой цепи имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной вариабельной области тяжелой цепи, которая предпочтительно составляет не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%. В частности, при замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности CDR другими аминокислотами количество замещенных аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности CDR количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно выполнять комбинированную мутацию этих замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот их можно добавить внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности, и количество добавленных аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно проводить комбинированную мутацию из этих добавления, замещения и делеции аминокислот. Аминокислотная последовательность соответствующей мутантной CDR имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной CDR, которая предпочтительно составляет не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90% и еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0054] Мутацию можно вводить в обе вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи антитела против hTfR путем комбинирования упомянутой выше мутации вариабельной области легкой цепи антитела против hTfR и упомянутой выше мутации вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR.

[0055] Примеры упомянутого выше замещения одной или более аминокислот в аминокислотной последовательности легкой цепи и тяжелой цепи антитела против hTfR включают аминокислоты,

классифицированные на одни и те же группы, такие как ароматические аминокислоты (Phe, Trp, Tyr), алифатические аминокислоты (Ala, Leu, Ile, Val), полярные аминокислоты (Gln, Asn), основные аминокислоты (Lys, Arg, His), кислые аминокислоты (Glu, Asp), аминокислоты, имеющие гидрокси группу (Ser, Thr). Ожидается, что замещение между такими аналогичными аминокислотами не приведет ни к какому изменению фенотипа белка (т.е. Это консервативное аминокислотное замещение). Однако аминокислотная последовательность каркасной области 3 (SEQ ID NO:83) hTfR антитела № 3 (не опубликовано в момент подачи настоящей заявки), ранее обнаруженная автором настоящего изобретения и подтвержденная на наличие такого же типа эффекта как в настоящей заявке, имеет Trp в ее позиции 17. В отличие от этого, каркасная область 3 тяжелой цепи антитела против hTfR № 3N настоящего изобретения имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, причем в позиции 17 с ее N-терминальной стороны замещена на Leu. Кроме того, в аминокислотной последовательности CDR1 Thr в позиции 5 SEQ ID NO:12 замещена на Met, как показано в SEQ ID NO:66. Trp и Leu не имеют упомянутой выше аналогичной взаимосвязи, и Thr и Met не имеют упомянутой выше аналогичной взаимосвязи. Тем не менее, как упоминается далее, антитело № 3N, содержащее замещение, неожиданно имеет такой же тип действия, как действие антитела № 3 и демонстрирует превосходные результаты.

[0056] Кроме того, в случае, когда мутацию вводят в антитело против hTfR путем добавления одной или более аминокислот в С-конец или N-конец, если антитело против hTfR и другой белок (А) сливают, помещая между ними добавленные аминокислоты, добавленные аминокислоты составляют часть линкера. Подробное объяснение про линкер, который находится между антителом против hTfR и белком (А) в белке слияния антитела против hTfR и белка (А), будет приведено далее.

[0057] Антитела против hTfR, полученные путем культивирования клеток, отобранных упомянутыми выше способами и тому подобное, в качестве вырабатывающих антитела против hTfR, которые имеют относительно высокую аффинность антител против hTfR к hTfR, и антитела против hTfR, полученные путем экспрессии гена, кодирующего высокоаффинное антитело против hTfR, можно модифицировать путем введения в их аминокислотные последовательности такие мутации, как замещение, делеция,

добавление, для придания им требуемых свойств. Введение мутации в аминокислотную последовательность антитела против hTfR можно выполнить путем введения мутации в ген, соответствующий аминокислотной последовательности.

[0058] Аффинность антитела против hTfR к hTfR при необходимости можно регулировать путем введения в аминокислотную последовательность вариабельной области антитела такой мутации, как замещение, делеция и добавление. Например, если антитело имеет такую высокую аффинность к своему антигену, которая приводит к слишком низкой константе диссоциации в воде, существует вероятность, что после введения в организм антитело не сможет диссоциировать от антигена, приводя таким образом к нарушению функции. В таком случае большинство предпочтительных антител, подходящих для данной цели, можно получить путем введения мутации в вариабельную область антитела для того, чтобы пошагово регулировать ее константу диссоциации, чтобы в 2-5 раз, 5-10 раз, 10-100 раз и так далее увеличить константу диссоциации исходного антитела. Наоборот, константу диссоциации можно пошагово регулировать, чтобы путем введения мутации уменьшить константу диссоциации исходного антитела в 1/2-1/5 раз, 1/5-1/10 раз, 1/10-1/100 раз и так далее.

[0059] Введение такой мутации, как замещение, делеция и добавление в аминокислотную последовательность антитела против hTfR можно выполнять путем введения мутации в некоторые позиции нуклеотидной последовательности гена либо, например, посредством ПЦР и тому подобное, используя в качестве матрицы ген, кодирующий антитело против hTfR, либо посредством случайного введения мутации.

[0060] Введение мутации в аминокислотную последовательность антитела против hTfR для регулирования аффинности антитела против hTfR можно выполнять, например, путем встраивания гена, кодирующего антитело против hTfR в виде одноцепочечного антитела, в фагмиду, получая с помощью этой фагмиды фаг с экспрессируемым одноцепочечным антителом на поверхности его капсиды, обеспечивая мультипликацию фага, вводя в то же время мутацию в кодирующий одноцепочечное антитело ген за счет применения мутагена и тому подобное, и отбирая из мультиплицированных фагов фаг, экспрессирующий одноцепочечное антитело, имеющее требуемую константу диссоциации, либо посредством описанного выше способа или либо посредством

очистки, используя колонку с антигеном в определенных условиях.

[0061] Обладающими относительно высокой аффинностью к hTfR антителами, полученными упомянутым выше способом селекции клеток, вырабатывающих высокоаффинные антитела, являются антитела, константа диссоциации (K_D) которых с hTfR при измерении описанным в примере 7 способом предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-8} М, более предпочтительно не более чем 1×10^{-9} М, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-11} М. Например, предпочтительными являются антитела, имеющие константу диссоциации от 1×10^{-13} М до 1×10^{-9} М или от 1×10^{-13} М до 1×10^{-10} М. То же самое также применимо, если антителами являются одноцепочечные антитела. После получения антител их можно при необходимости модифицировать, например, путем введения мутации для придания им требуемого свойства.

[0062] Обладающие аффинностью к TfR как человека, так и обезьяны антитела можно получить путем селекции обладающих аффинностью к TfR обезьяны антител из антител против hTfR, которые были получены, как описано выше. Селекцию обладающих аффинностью к TfR обезьяны антител можно выполнять, например, посредством ELISA, используя рекомбинантный TfR обезьяны, который получают, используя методики рекомбинантной ДНК. В таком ELISA рекомбинантный TfR обезьяны добавляют на планшет и содержат на нем, и вводят в контакт с антителами против hTfR, а после удаления с планшета антител, не связанных с рекомбинантным TfR обезьяны, измеряют количество антител, содержащихся на планшете. Чем выше аффинность антител к рекомбинантному hTfR обезьяны, тем следовательно больше становится количество антител, содержащихся на планшете. Следовательно, антитела, соответствующие планшету, на котором содержится большее количество антител, можно отобрать в качестве обладающих аффинностью к TfR обезьяны антител. В данном случае термин «обезьяна» предпочтительно классифицируют, как обезьяны за исключением человека, более предпочтительно как мартышковые, еще более предпочтительно как макаки, и, например, обезьяна-крабоед или обезьяна резус, среди которых обезьяна-крабоед является удобной для использования в исследовании.

[0063] Антитела, обладающие аффинностью как к hTfR человека, так и обезьяны, предоставляют преимущество в том, что они обеспечивают фармакокинетические наблюдения за антителами,

вводимыми в организм с использованием обезьяны. Например, при разработке лекарственного препарата с использованием таких антител против hTfR согласно настоящему изобретению можно заметно ускорить ход его разработки, так как его фармакокинетическое изучение можно выполнять, используя обезьяну.

[0064] Согласно настоящему изобретению антитела, обладающие относительно высокой аффинностью к hTfR, а также, обладающие аффинностью к TfR обезьяны, демонстрируют следующую константу диссоциации с TfR человека и обезьяны, в частности при измерении описанным в примере 7 способом:

(a) константу диссоциации с hTfR: предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М, более предпочтительно не более чем $2,5\times10^{-11}$ М, еще более предпочтительно не более чем 5×10^{-12} М и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-12} М, и

(b) константу диссоциации с TfR обезьяны: предпочтительно не более чем 1×10^{-9} М, более предпочтительно не более чем 5×10^{-10} М и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М, например, не более чем $7,5\times10^{-11}$ М.

[0065] Например, константы диссоциации с hTfR и TfR обезьяны составляют не более чем 1×10^{-10} М и не более чем 1×10^{-9} М, не более чем 1×10^{-11} М и не более чем 5×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем $7,5\times10^{-11}$ М, не более чем 1×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М или не более чем 1×10^{-12} М и не более чем $7,5\times10^{-11}$ М, соответственно. В этом контексте, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR человека, он может составлять, например, 5×10^{-13} М или 1×10^{-13} М. Хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR обезьяны, он может составлять, например, 1×10^{-11} М или 1×10^{-12} М. То же самое также применимо, если антителом является одноцепочечное антитело.

[0066] Если антителами, обладающими относительно высокой аффиностью к hTfR и полученными упомянутым выше способом, в котором отбирали те клетки, которые вырабатывают высокоаффинные антитела, являются антитела нечеловекообразных животных, их можно преобразовать в гуманизированные антитела. Гуманизированным антителом является антитело, полученное за счет использования аминокислотной последовательности части вариабельной области (например, всех или части CDR) антитела

нечеловекообразного животного, и замены надлежащей области человеческого антитела последовательностью (которую имплантируют в человеческое антитело), сохраняя в то же время специфичность к антигену. Примеры гуманизированного антитела включают антитело, полученное путем замены трех определяющих комплементарность областей (CDR) в легкой цепи иммуноглобулина и трех определяющих комплементарность областей (CDR) в тяжелой цепи иммуноглобулина, причем обе составляют человеческое антитело, на CDR нечеловекообразного млекопитающего. Хотя нет особых ограничений в отношении биологических видов, из которых получают CDR, подлежащие встраиванию в человеческое антитело, при условии, что это нечеловекообразное млекопитающее, им предпочтительно является мышь, крыса, кролик, лошадь и нечеловекообразный примат, более предпочтительно мышь и крыса, и еще более предпочтительно мышь. Однако это может быть антитело, в котором часть человеческого антитела заменена частью другого человеческого антитела.

[0067] Способы получения гуманизированного антитела хорошо известны в данной области, и наиболее часто это способ, в котором аминокислотную последовательность определяющих комплементарность областей (CDR) в вариабельной области человеческого антитела заменяют на CDR антитела нечеловекообразного млекопитающего, который разработан Winter et al. (Verhoeyen M. Science. 239. 1534-1536 (1988)). Также хорошо известно, что в некоторых случаях соответствующая часть акцепторного человеческого антитела подлежит замене не только на CDR антитела нечеловекообразного млекопитающего, но также на аминокислотные последовательности, находящиеся в областях за пределами CDR, которые играют некоторую роль либо для сохранения структуры CDR, либо для связывания с антигеном, для того, чтобы воспроизводить активность, которой изначально обладает донорное антитело (Queen C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86. 10029-10033 (1989)). В данном случае области за пределами CDR называются каркасные (FR) области.

[0068] Вариабельные области как тяжелой цепи, так и легкой цепи антитела содержат четыре каркасные области 1-4 (FR1-FR4). FR1 представляет собой область рядом с CDR1 на ее N-терминальной стороне и состоит из аминокислотной последовательности от N-конца в каждом пептиде, составляющем тяжелую цепь и легкую цепь, до аминокислоты рядом с N-концом ее CDR1. FR2 состоит из

аминокислотной последовательности между CDR1 и CDR2 в каждом пептиде, составляющем тяжелую цепь и легкую цепь. FR3 состоит из аминокислотной последовательности между CDR2 и CDR3 в каждом пептиде, составляющем тяжелую цепь и легкую цепь. FR4 состоит из аминокислотной последовательности от аминокислоты рядом с С-концом CDR3 до С-конца вариабельной области. Однако согласно настоящему изобретению, которое этим не ограничено, в качестве каркасной области можно использовать область, исключающую 1-5 аминокислоты N-терминальной стороны и/или 1-5 аминокислоты С-терминальной стороны в каждой упомянутой выше FR области.

[0069] Получение гуманизированного антитела включает способы имплантации CDR (и по обстоятельствам их соседних FR) антитела нечеловекообразного млекопитающего вместо CDR (и по обстоятельствам их соседних FR) в вариабельной области человеческого антитела. В таких способах начальную каркасную область вариабельной области человеческого антитела можно получить из общедоступной базы данных ДНК и тому подобное, которая содержит гены антител зародышевых линий. Например, последовательности ДНК зародышевых линий, а также аминокислотные последовательности вариабельных областей тяжелой цепи и легкой цепи человека можно выбрать из базы данных зародышевых линий человека «VBase» (доступной в интернете на www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase). Кроме того, их можно выбрать из опубликованных ДНК последовательностей и аминокислотных последовательностей, описанных в литературе, таких как «Kabat EA. Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242 (1991)»; «Tomlinson IM. J. fol. Biol. 227. 776-98 (1992)»; и «Cox JPL. Eur. J Immunol. 24:827-836 (1994)».

[0070] Как упоминалось выше, в гуманизированном антителе области антитела нечеловекообразного млекопитающего животного, подлежащие имплантации в вариабельные области исходного человеческого антитела, обычно включают сами CDR или CDR и их соседнюю часть FR. Однако такие FR, имплантируемые вместе с CDR, также играют некоторую роль либо для сохранения структуры CDR, либо для связывания с антигеном, имея таким образом существенную функцию при определении комплементарности антитела, и термин «CDR» согласно настоящему изобретению, следовательно, относится к таким областям, которые при получении гуманизированного антитела взяты или могут быть взяты из антитела

нечеловекообразного млекопитающего животного и имплантированы в гуманизированное антитело. Таким образом, область, обычно считающаяся областью FR, согласно настоящему изобретению включена в CDR, поскольку она принимает участие либо в сохранении структуры CDR, либо в связывании с антигеном, и таким образом считается, что она имеет существенную функцию при определении комплементарности антигена.

[0071] Антитело против hTfR согласно настоящему изобретению при введении в организм, например, посредством внутривенной инъекции эффективно связывается с hTfR, находящимся на эндотелиальных клетках капилляров в головном мозге. Антитела, связанные с hTfR, попадают в головной мозг через гематоэнцефалический барьер с помощью таких механизмов, как эндоцитоз и трансцитоз. Следовательно, за счет их связывания с антителом против hTfR согласно настоящему изобретению, те белки, низкомолекулярные соединения и тому подобное, которые должны быть задействованы в головном мозге, можно эффективно доставлять в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, антитела против hTfR согласно настоящему изобретению после прохождения через гематоэнцефалический барьер могут достигать паренхимы головного мозга и нервоподобных клеток в гиппокампе; клеток Пуркинье и тому подобное мозжечка или по меньшей мере одну из них. И также ожидается, что они достигают нервоподобных клеток в полосатом теле большого мозга; и нервоподобных клеток в черном веществе среднего мозга. Следовательно, можно сделать так, чтобы один из этих белков, низкомолекулярных соединений и тому подобное, которые могут воздействовать на такие ткани или клетки, достигал тканей или клеток посредством его связывания с антителом против hTfR согласно настоящему изобретению.

[0072] Антитело против hTfR согласно настоящему изобретению может быть эффективным средством для обеспечения переноса этих соединений (белков, низкомолекулярных соединений и тому подобное) из крови в головной мозг и функционирования там, причем в противном случае эти соединения не могут проходить через гематоэнцефалический барьер при внутривенном введении и, следовательно, не могут или вряд ли могут проявлять свои физиологические или фармакологические функции в головном мозге. В частности, антитела против hTfR согласно настоящему изобретению после прохождения через гематоэнцефалический барьер могут достигать паренхимы головного мозга и нервоподобных клеток

в гиппокампе; клеток Пуркинье и тому подобное мозжечка или по меньшей мере одной из их. И также ожидается, что они достигают нервоподобных клеток в полосатом теле большого мозга; а также нервоподобных клеток в черном веществе среднего мозга. Следовательно, можно сделать так, чтобы эти соединения функционировали или усиливали свою функцию в этих тканях или клетках в головном мозге за счет введения этих соединений в комбинированном виде с молекулами антител против hTfR, парентерально, например, внутривенно.

[0073] Для связывания антител против hTfR с такими соединениями (белками, низкомолекулярными соединениями и тому подобное) доступен способ связывания их вместе посредством непептидного линкера или пептидного линкера. В качестве непептидных линкеров можно использовать полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, сополимер этиленгликоля и пропиленгликоля, полиоксиэтилированный полиол, поливиниловый спирт, полисахариды, декстран, поливиниловый эфир, биоразлагаемый полимер, полимеризованный липид, хитины и гиалуроновую кислоту или их производные, или их комбинации. Пептидным линкером является пептидная цепь, состоящая из 1-50 аминокислот, связанных пептидными связями, или ее производное, N-конец и C-конец которого должны быть ковалентно связаны либо с антителом против hTfR, либо с таким соединением, как белок, низкомолекулярное соединение и тому подобное, соответственно, для связывания антитела против hTfR с таким соединением наподобие белка, низкомолекулярным соединением.

[0074] В частности, конъюгат, который образуют посредством связывания антитела против hTfR согласно настоящему изобретению с требуемым другим белком (A) посредством PEG в качестве непептидного линкера, обозначают «антитело против hTfR-PEG-белок». Антитело против hTfR-PEG-белок можно получить путем сперва связывания антитела против hTfR с PEG с образованием антитела против hTfR-PEG, а затем связывания антитела против hTfR-PEG с другим белком (A). Альтернативно, антитело против hTfR-PEG-белок можно получить путем сперва связывания другого белка (A) с PEG с образованием «белок-PEG», а затем связывания «белок-PEG» с антителом против hTfR. Для того, чтобы связать PEG с антителом против hTfR и другим белком (A), используют PEG, который модифицируют такими функциональными группами, как карбонат, карбонилимидазол, активный сложный эфир карбоновой

кислоты, азлактон, циклический имидтион, изоцианат, изотиоцианат, имидат, альдегид и тому подобное. Такая функциональная группа, введенная в PEG, вступает в реакцию главным образом с аминогруппами в антителе против hTfR и другим белком (A) для ковалентного связывания PEG с антителом против hTfR и другим белком (A). Хотя нет особых ограничений в отношении молекулярной массы и конфигурации используемого в данном случае PEG, его средняя молекулярная масса (MW) следующая: предпочтительно MW=500-60000, более предпочтительно MW=500-20000. Например, такой PEG, средняя молекулярная масса которого составляет приблизительно 300, приблизительно 500, приблизительно 1000, приблизительно 2000, приблизительно 4000, приблизительно 10000, приблизительно 20000 и тому подобное. PEG предпочтительно используют в качестве непептидного линкера. Антитело против hTfR можно связать с требуемым низкомолекулярным соединением таким же образом, как описано выше.

[0075] Например, «антитело против hTfR-PEG» можно получить путем смешивания антитела против hTfR с полиэтиленгликолем, имеющим в качестве функциональных групп альдегидные группы (ALD-PEG-ALD), таким образом, чтобы молярное отношение ALD-PEG-ALD с антителом составляло 11, 12,5, 15, 110, 120 и тому подобное, а затем добавления в смесь восстанавливающего средства, такого как $NaCNBH_3$, чтобы обеспечить прохождение реакции. Затем за счет проведения реакции «антитело против hTfR-PEG» с другим белком (A) в присутствии восстанавливающего средства, такого как $NaCNBH_3$, получают «антитело против hTfR-PEG-белок». Напротив, также можно получить «антитело против hTfR-PEG-белок» посредством сперва связывания другого белка (A) с ALD-PEG-ALD для получения «белок-PEG», а затем связывания «белок-PEG» с антителом против hTfR.

[0076] Антитело против hTfR и другой белок (A) также можно связать вместе через пептидные связи посредством связывания тяжелой цепи или легкой цепи антитела против hTfR на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне либо посредством линкерной последовательности, либо непосредственно с N-концом или C-концом другого белка (A), соответственно. Таким образом, слитый белок между антителом против hTfR и другим белком (A) можно получить путем встраивания в вектор экспрессии млекопитающего фрагмента ДНК, в котором кДНК, кодирующая другой белок (A), расположена прямо в каркасе или посредством фрагмента

ДНК, кодирующего линкерную последовательность, на 3′-концевой или 5′-концевой стороне кДНК, кодирующей тяжелую цепь или легкую цепь антитела против hTfR, и культивирования клеток млекопитающих, в которые был введен упомянутый выше вектор экспрессии. При связывании фрагмента ДНК, кодирующего другой белок (A), с тяжелой цепью, вектор экспрессии млекопитающих, в котором фрагмент кДНК кодирует легкую цепь антитела против hTfR, также вводят в те же клетки-хозяева, тогда как, если фрагмент ДНК, кодирующий другой белок (A), связывают с легкой цепью, вектор экспрессии млекопитающих, в котором фрагмент кДНК кодирует тяжелую цепь антитела против hTfR, также встраивают в те же клетки-хозяева. В случае, когда антителом против hTfR является одноцепочечное антитело, комбинированный слитый белок, содержащий антитело против hTfR и другой белок (A), можно получить путем встраивания в вектор экспрессии (для эукариотических клеток, например, млекопитающих и дрожжей, или для прокариотических клеток, таких как E. coli.), фрагмента ДНК, который образован за счет связывания кДНК, кодирующей другой белок (A), на ее 5'-концевой стороне или на ее 3'-концевой стороне, непосредственно или посредством фрагмента ДНК, кодирующего линкерную последовательность, с кДНК, кодирующей одноцепочечное антитело против hTfR, и обеспечения экспрессии белка слияния в тех клетках, в которые вектор экспрессии был введен.

[0077] В белке слияния, относящемся к типу, в котором другой белок (A) связан с легкой цепью антитела против hTfR на его C-терминальной стороне, антитело против рецептора трансферрина человека содержит аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области легкой цепи, и аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи, а другой белок (A) связан с легкой цепью этого антитела против рецептора трансферрина человека на его C-терминальной стороне. В данном случае легкую цепь антитела против hTfR и другой белок (A) можно связать вместе непосредственно или через линкер.

[0078] В белке слияния, относящемся к типу, в котором другой белок (A) связан с тяжелой цепью антитела против hTfR на его C-терминальной стороне, антитело против рецептора трансферрина человека содержит аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной

области легкой цепи, и аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи, а другой белок (A) связан с тяжелой цепью этого антитела против рецептора трансферрина человека на его C-терминальной стороне. В данном случае тяжелую цепь антитела против hTfR и другой белок (A) можно связать вместе непосредственно или через линкер.

[0079] В белке слияния, относящемся к типу, в котором другой белок (A) связан с легкой цепью антитела против hTfR на ее N-терминальной стороне, антитело против рецептора трансферрина человека содержит аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области легкой цепи, и аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи, а другой белок (A) связан с легкой цепью этого антитела против рецептора трансферрина человека на ее N-терминальной стороне. В данном случае легкую цепь антитела против hTfR и другой белок (A) можно связать вместе непосредственно или через линкер.

[0080] В белке слияния, относящемся к типу, в котором другой белок (A) связан с тяжелой цепью антитела против hTfR на ее N-терминальной стороне, антитело против рецептора трансферрина человека содержит аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области легкой цепи, и аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи, а другой белок (A) связан с тяжелой цепью этого антитела против рецептора трансферрина человека на ее N-терминальной стороне. В данном случае тяжелую цепь антитела против hTfR и другой белок (A) можно связать вместе непосредственно или через линкер.

[0081] В сказанном выше линкерной последовательностью, помещенной между антителом против hTfR и другим белком (A), может быть пептидная цепь, состоящая предпочтительно из 1-50, более предпочтительно из 1-17, еще более предпочтительно из 1-10, еще более предпочтительно из 1-5 аминокислот, и в соответствии с другим белком (A), который нужно связать с антителом против hTfR, количество аминокислот линкерной последовательности при необходимости можно регулировать до 1, 2, 3, 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, 27 и т.д. Хотя нет особых ограничений относительно аминокислотной последовательности линкерной последовательности, поскольку связанное с ее помощью антитело против hTfR сохраняет аффинность

к hTfR, а другой белок (A), связанный линкерной последовательностью, также демонстрирует собственную физиологическую активность белка в физиологических условиях, линкер может предпочтительно состоять из глицина и серина. Примеры таких линкеров включают линкер, состоящий из одной аминокислоты, либо глицина, либо серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), аминокислотной последовательности Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5) или последовательности, которая содержит 1-10 или 2-5 любых этих последовательно связанных аминокислотных последовательностей. Они имеют последовательности, состоящие из 1-50, 2-17, 2-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29 или 27 аминокислот. Например, в качестве линкерных последовательностей можно предпочтительно использовать линкеры, содержащие аминокислотную последовательность Gly-Ser. Кроме того, предпочтительно используют содержащую 27 аминокислот линкерную последовательность, которая состоит из аминокислотной последовательности Gly-Ser, за которой следуют последовательно связанные пять копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3). Более того, также предпочтительно используют линкерную последовательность, содержащую 25 аминокислот, которая состоит из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3).

[0082] В белке слияния из антитела против hTfR и другого белка (A), когда антителом против hTfR является одноцепочечное антитело, аминокислотная последовательность, содержащая всю или часть вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, и аминокислотная последовательность, содержащая всю или часть вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина, связаны, обычно посредством линкерной последовательности. Поскольку аффинность антитела против hTfR к hTfR сохраняется, аминокислотную последовательность, полученную из легкой цепи, можно связать на ее C-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, на ее C-терминальной стороне связана с аминокислотной последовательностью, полученной из тяжелой цепи, или, наоборот, аминокислотную последовательность, полученную из тяжелой цепи,

можно связать на ее С-терминальной стороне с линкерной последовательностью, которая, в свою очередь, на ее С-терминальной стороне связана с аминокислотной последовательностью, полученной из легкой цепи.

[0083] Линкерной последовательностью, помещенной между легкой цепью и тяжелой цепью иммуноглобулина, является пептидная цепь, состоящая предпочтительно из 2-50, более предпочтительно 8-50, еще более предпочтительно 10-30, еще более предпочтительно 12-18 или 15-25, и например 15 или 25 аминокислот. Хотя не существует конкретного ограничения в отношении линкерной последовательности, поскольку антитело против hTfR, полученное из обеих цепей, которые связаны через линкер, сохраняет аффинность к hTfR, а другой белок (A), связанный с антителом, также демонстрирует собственную физиологическую активность белка в физиологических условиях, линкер предпочтительно состоит из глицина, или глицина и серина. Примеры таких линкеров включают аминокислотную последовательность Gly-Ser, аминокислотную последовательность Gly-Gly-Ser, аминокислотную последовательность Gly-Gly-Gly, аминокислотную последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), аминокислотную последовательность Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), аминокислотную последовательность Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5) или последовательность, которая содержит 2-10 или 2-5 любых этих последовательно связанных аминокислотных последовательностей. Предпочтительный вариант осуществления такой линкерной последовательности включает 15 аминокислот, состоящих из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3).

[0084] В случае, когда антителом против hTfR является одноцепочечное антитело, примером конкретных вариантов осуществления белка слияния между гуманизированными антителами против hTfR согласно настоящему изобретению и другим белком (A) является слитый белок, состоящий из другого белка (A), который связан на его С-терминальной стороне и посредством первой состоящей из 27 аминокислот линкерной последовательности, состоящих из аминокислотной последовательности Gly-Ser, за которой следуют последовательно связанные пять копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), с одноцепочечным антителом. Примером предпочтительного варианта осуществления одноцепочечных антител в данном случае

является антитело, имеющее аминокислотную последовательность SEQ ID NO:60, которая состоит из аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR № 3N, показанной как SEQ ID NO:65, которая связана на ее С-конце и посредством первой линкерной последовательности, состоящей из 15 аминокислот, состоящих из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), с вариабельной областью легкой цепи антитела против hTfR, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, антитело, имеющее аминокислотную последовательность SEQ ID NO:98, которая состоит из аминокислотной последовательности тяжелой цепи Fab-антитела против hTfR № 3N, показанной как SEQ ID NO:61, которая связана на ее С-конце и посредством линкерной последовательности состоящей из 32 аминокислот, состоящей из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, за которой следует аминокислотная последовательность Gly-Gly, с вариабельной областью легкой цепи антитела против hTfR, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23.

[0085] Когда антителом против hTfR является одноцепочечное антитело, такой слитый белок можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный фрагмент ДНК, содержащий нуклеотидную последовательность, кодирующую слитый белок, а затем культивирования клеток-хозяев.

[0086] Кроме того, согласно настоящему изобретению, когда пептидная цепь содержит множество линкераных последовательностей, каждую из этих линкерных последовательностей для удобства обозначают с N-терминальной стороны первая линкерная последовательность, вторая линкерная последовательность и так далее.

[0087] В случае, когда антителом против hTfR является Fab, примером конкретных вариантов осуществления белка слияния между гуманизированными антителами против hTfR и другим белком (A) согласно настоящему изобретению является слитый белок, который состоит из другого белка (A), который сливают на его С-терминальной стороне и посредством состоящей из 27 аминокислот линкерной последовательности, состоящих из Gly-Ser, за которой следуют последовательно связанные пять копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), с

областью, имеющей вариабельную область тяжелой цепи антитела против hTfR, и C_H1 областью. Хотя в данном случае в дополнение к C_H1 области можно включить часть шарнирной области, шарнирная область не содержит цистеинового остатка, который образовал бы дисульфидную связь между тяжелыми цепями.

[0088] В случае, когда антителом против hTfR является Fab, примером предпочтительной тяжелой цепи является цепь, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61. Аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:61, является Fab тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, и соответствует участку в позициях 1-226 с N-терминальной стороны аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66. Кроме того, участок в позициях 1-118 от N-конца SEQ ID NO:61 соответствует вариабельной области (SEQ ID NO:65), участок в позициях 119-216 соответствует C_H1 области, а участок в позициях 217-226 соответствует шарнирной области.

[0089] В случае, когда антителом против hTfR является Fab, в слитый белок можно дополнительно ввести Fc-область другого IgG. За счет введения Fc-области в слитый белок можно улучшить стабильность белка слияния в организме, например, в крови. Таким белком слияния с введенной в него Fc-областью является, например, белок, в котором Fc-область IgG человека связана прямо или посредством линкерной последовательности с другим белком (A) на ее C-терминальной стороне, а тяжелая цепь Fab-антитела против рецептора трансферрина человека связана прямо или посредством линкерной последовательности с Fc-областью IgG человека на ее C-терминальной стороне.

[0090] Линкерная последовательность между другим белком (A) и Fc-областью IgG человека предпочтительно состоит из 1-50 аминокислот. В этом контексте количество аминокислот при необходимости регулируют до 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, 27 и т.д. Хотя нет особых ограничений относительно аминокислотной последовательности линкерной последовательности, линкер может предпочтительно состоять из глицина и серина. Примеры таких линкеров включают линкер, состоящий из одной аминокислоты, либо глицина, либо серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), аминокислотной последовательности Gly-Gly-

Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), аминокислотной последовательности Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5) или последовательности, которая имеет 1-10 или 2-5 любых этих последовательно связанных аминокислотных последовательностей, и включает последовательность, состоящую из не более чем 50 аминокислот, или последовательность, состоящую из 2-17, 2-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29 или 25 аминокислот. Например, предпочтительно используют линкерную последовательность, содержащую 25 аминокислот, которая состоит из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3). То же самое также применимо для линкерной последовательности между Fc-областью IgG человека и тяжелой цепью Fab.

[0091] Кроме того, при введении Fc-области IgG человека, Fc-область IgG человека можно связать либо с тяжелой цепью, либо с легкой цепью антитела против рецептора трансферрина человека. Кроме того, антителами могут быть другие антигенсвязывающие фрагменты, включая $F(ab')_2$, F(ab') и одноцепочечное антитело.

[0092] Нет особых ограничений в отношении типа IgG Fc-области IgG человека, подлежащего введению, и это может быть любой из IgG1-IgG5. Кроме того, Fc-областью IgG человека, подлежащей введению, может быть целая Fc-область или может быть ее часть. Предпочтительным вариантом осуществления такой Fc-области IgG человека является Fc-область, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, которая представляет собой целую область Fc IgG1 человека. Кроме того, аминокислотной последовательностью тяжелой цепи Fab с добавленной к ней Fc-областью IgG человека является аминокислотная последовательность, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, в которой Fc-область IgG человека, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, связана посредством линкерной последовательности, содержащей 25 аминокислот, которая состоит из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), с N-терминальной стороной аминокислотной последовательности тяжелой цепи Fab (SEQ ID NO:61) гуманизированного антитела против hTfR 3N.

[0093] Слитый белок между антителом против hTfR и другим белком (A) можно модифицировать таким образом, чтобы он имел аффинность к альбумину. Аффинности к альбумину можно добиться

посредством связывания с белком слияния соединения, пептида, белка и тому подобное, имеющего аффинность к альбумину. Слитый белок, которому ввели аффинность к альбумину, по меньшей мере частично связан с альбумином и циркулирует в крови. Альбумин имеет функцию стабилизации связанного с ним белка. Следовательно, за счет введения аффинности к альбумину можно продлить период полураспада в крови белка слияния, вводимого в живой организм, таким образом, чтобы можно было усилить фармакологический эффект белка слияния. Введение аффинности к альбумину более эффективно, когда антителом против hTfR является антитело с недостатком Fc-области, участвующей в стабильности антитела, например, Fab.

[0094] Введение аффинности к альбумину также является эффективным, когда слитый белок между антителом против hTfR и другим белком (A) показывает иммуногенность при введении в живой организм. Поскольку слитый белок связан с альбумином, предотвращается презентация участка белка слияния, который проявляет иммуногенность, иммунным клеткам, так что иммуногенность снижается.

[0095] При введении в слитый белок аффинности к альбумину между антителом против hTfR и другим белком (A), областью, в которую вводят аффинность, может быть любая область легкой цепи антитела против hTfR, тяжелой цепи антитела против hTfR, другого белка (A) и линкерной области, или аффинность можно вводить в две или более этих областей.

[0096] В качестве пептидов или белков, имеющих аффинность к альбумину, среди других можно использовать, например, пептиды, в которых связывающий альбумин домен белка, полученный из Streptococcus strain G418 (Alm T. Biotechnol J. 5. 605-17 (2010)), имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:74, модифицируют таким образом, чтобы он имел щелочеустойчивость. Для связывания вместе пептида или белка, имеющего аффинность к альбумину (аффинный к альбумину пептид), и белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (A) (слитый белок антитело против hTfR-белок (A)), имеется способ связать их вместе посредством непептидного линкера или пептидного линкера. В качестве непептидных линкеров можно использовать полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, сополимер этиленгликоля и пропиленгликоля, полиоксиэтилированный полиол, поливиниловый спирт, полисахариды, декстран, поливиниловый эфир,

биоразлагаемый полимер, липидный полимер, хитины и гиалуроновую кислоту или их производные, или их комбинации. Пептидным линкером является пептидная цепь, состоящая из 1-50 аминокислот, связанных пептидными связями или их производными, N-конец и C-конец которой ковалентно связаны либо с аффинным к альбумину пептидом, либо с белком слияния, соответственно, для связывания вместе аффинного к альбумину пептида и белка слияния.

[0097] В частности, конъюгат, который образуется за счет связывания аффинного к альбумину пептида с белком слияния между антителом против hTfR и другим белком (A) посредством PEG в качестве непептидного линкера, обозначают «слитый белок аффинный к альбумину пептид-PEG-белок (A)». Аффинный к альбумину пептид-слитый белок антитело против hTfR-белок (A) можно получить путем связывания аффинного к альбумину пептида с PEG с образованием аффинный к альбумину пептид-PEG, а затем связывания аффинный к альбумину пептид-PEG с белком слияния антитело против hTfR-белок (A). Альтернативно, аффинный к альбумину пептид-слитый белок антитело против hTfR-белок (A) можно получить путем связывания белка слияния антитело против hTfR-белок (A) с PEG с образованием слитый белок антитело против hTfR-белок (A), а затем связывания белка слияния антитело против hTfR-белок (A)-PEG с аффинным к альбумину пептидом. Для того, чтобы связать PEG с аффинным к альбумину пептидом и белком слияния антитело против hTfR-белок (A), используют PEG, который модифицируют такими функциональными группами, как карбонат, карбонилимидазол, активный сложный эфир карбоновой кислоты, азлактон, циклический имидтион, изоцианат, изотиоцианат, имидат, альдегид и тому подобное. Такая функциональная группа, введенная в PEG, вступает в реакцию главным образом с аминогруппами в молекулах аффинного к альбумину пептида и белка слияния антитело против hTfR-белок (A) с ковалентным связыванием PEG с аффинным к альбумину пептидом и белком слияния антитело против hTfR-белок (A). Хотя нет особых ограничений в отношении молекулярной массы и конфигурации используемого в данном случае PEG, его средняя молекулярная масса (MW) следующая: предпочтительно MW=500-60000, более предпочтительно MW=500-20000. Например, такой PEG, средняя молекулярная масса которого составляет приблизительно 300, приблизительно 500, приблизительно 1000, приблизительно 2000, приблизительно 4000, приблизительно 10000, приблизительно 20000 и тому подобное. В качестве непептидного линкера предпочтительно

используют PEG.

[0098] Например, аффинный к альбумину пептид-PEG можно получить путем смешивания аффинного к альбумину пептида с альдегидная группа-модифицированный PEG (ALD-PEG-ALD) таким образом, чтобы молярное отношение модифицированного PEG к аффинному к альбумину пептиду составляло 11, 12,5, 15, 110, 120 и тому подобное, а затем добавления в смесь восстанавливающего средства, такого как $NaCNBH_3$, чтобы обеспечить прохождение реакции. Затем за счет проведения реакции аффинный к альбумину пептид-PEG с белком слияния антитело против hTfR-белок (A) в присутствии восстанавливающего средства, такого как $NaCNBH_3$, получают аффинный к альбумину пептид-PEG-слитый белок антитело против hTfR-белок (A). Напротив, также можно получить аффинный к альбумину пептид-PEG-слитый белок антитело против hTfR-белок (A) сперва посредством связывания белка слияния антитело против hTfR-белок (A) с ALD-PEG-ALD для получения слитый белок антитело против hTfR-белок (A)-PEG, а затем связывания слитый белок-PEG с аффинным к альбумину пептидом.

[0099] Также можно слить слитый белок антитела против hTfR-белок (A) с аффинным к альбумину пептидом. Слитый белок (слитый белок антитело против hTfR-белок (A)-аффинный к альбумину пептид) можно получить путем встраивания в вектор экспрессии млекопитающего сегмента ДНК, в котором кДНК, кодирующая аффинный к альбумину пептид, помещена прямо в каркас или посредством сегмента ДНК, кодирующего линкерную последовательность на 3′-концевой или 5′-концевой стороне кДНК, кодирующей тяжелую цепь (включая слитый белок между тяжелой цепью и белком (A)) или легкую цепь (включая слитый белок между легкой цепью и белком (A)) белка слияния антитело против hTfR-белок (A), и культивирования клеток млекопитающих, в которые введен вектор экспрессии. Когда фрагмент ДНК, кодирующий аффинный к альбумину пептид, связывают с тяжелой цепью (или белком слияния между тяжелой цепью и белком (A)), в те же клетки-хозяева также вводят вектор экспрессии млекопитающих, в который был встроен сегмент кДНК, кодирующий слитый белок между легкой цепью, составляющей антитело против hTfR и белок (A) (или легкую цепь), тогда как, когда сегмент ДНК, кодирующий аффинный к альбумину пептид, связывают с легкой цепью (или белком слияния между легкой цепью и белком (A)), в те же клетки-хозяева также вводят вектор экспрессии млекопитающих, в который был встроен сегмент кДНК,

кодирующий слитый белок между тяжелой цепью антитела против hTfR и белком (A) (или тяжелую цепь). То есть, аффинный к альбумину пептид можно связать либо на N-терминальной, либо C-терминальной стороне тяжелой цепи (включая слитый белок между тяжелой цепью и белком (A)) или легкой цепи (включая слитый белок между легкой цепью и белком (A)) белка слияния антитело против hTfR-белок (A), но когда белок (A) связывают с тяжелой цепью антитела против hTfR на N-терминальной стороне, аффинный к альбумину пептид предпочтительно связать на C-терминальной стороне антитела против hTfR, и особенно предпочтительно связать аффинный к альбумину пептид на C-терминальной стороне тяжелой цепи.

[0100] Слитый белок антитело против hTfR-белок (A) можно слить с аффинным к альбумину пептидом непосредственно или посредством линкерной последовательности. В данном случае линкерная последовательность предпочтительно состоит из 1-50 аминокислот. В данном случае количество аминокислот при необходимости регулируют до 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29, 27 и т.д. Хотя нет ограничения относительно аминокислотной последовательности линкерной последовательности, линкерная последовательность предпочтительно состоит из глицина и серина. Примеры линкеров включают линкеры, имеющие последовательности, состоящие из 1-50, 2-17, 2-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29 или 25 аминокислот, причем линкер состоит из одной из аминокислот: глицина и серина, аминокислотной последовательности: Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), аминокислотной последовательности Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5) или последовательности, которая содержит 1-10 или 2-5 любых этих последовательно связанных аминокислотных последовательностей. Например, можно предпочтительно использовать содержащую в общей сложности 15 аминокислот линкерную последовательность, которая состоит из трех последовательно связанных копий аминокислотной последовательности: Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3).

[0101] Аффинность связывания с альбумином белка слияния антитело против hTfR-белок (A), в который был введен аффинный к альбумину пептид, предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-7} M, более предпочтительно не более чем 5×10^{-7} M, еще более

предпочтительно не более чем 1 × 10^{-8} М, еще более предпочтительно не более чем 1 × 10^{-9} М при измерении с помощью интерферометрии биослоя, как описано в примере 7.

[0102] Fab-антитело можно стабилизировать в крови даже посредством способа, не связанного с введением Fc-области или аффинного к альбумину пептида. Например, Fab-антитело можно стабилизировать посредством PEG-модификации самого Fab-антитела или слияния между Fab-антителом и другим белком. Такой способ обычно выполняют в области белковых фармацевтических препаратов, и пегилированный эритропоэтин, интерферон и т.д. вошли в практическое применение в виде фармацевтических продуктов. Fab-антитело также можно стабилизировать путем введения мутации в Fab-антитело. Например, Fab-антитело можно стабилизировать путем замены метионина лейцином в позиции 4 с N-терминальной стороны легкой цепи. Однако способ введения мутации этим не ограничен, и мутацию можно вводить в тяжелую цепь. Кроме того, способ стабилизации Fab-антитела не ограничен описанными выше способами, и можно использовать все хорошо известные способы.

[0103] Хотя нет особых ограничений в отношении другого белка (A), который нужно связать с антителом против hTfR, этот белок, который может проявлять свою физиологическую активность в организме, и в частности, такой белок, который должен проникать внутрь головного мозга и проявлять там свою функцию, но вследствие своей неспособности проходить через гематоэнцефалический барьер в таких условиях, нельзя ожидать его функционирования в головном мозге просто при внутривенном введении. Примеры таких белков включают лизосомальные ферменты, такие как фактор роста нервов (NGF), α-L-идуронидазу (IDUA), идуронат-2-сульфатазу (IDS), глюкоцереброзидазу (GBA), β-галактозидазу, белок-активатор GM2, β-гексозаминидазу A, β-гексозаминидазу B, N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу, α-маннозидазу (LAMAN), β-маннозидазу, галактозилцерамидазу (GALC), сапозин C, арилсульфатазу A (ARSA), α-L-фукозидазу (FUCA1), аспартилглюкозаминидазу, α-N-ацетилгалактозаминидазу, кислую сфингомиелиназу (ASM), α-галактозидазу A, β-глюкуронидазу (GUSB), гепаран-N-сульфатазу (SGSH), α-N-ацетилглюкозаминидазу (NAGLU), ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазу, N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазу, кислую керамидазу (AC), амило-1,6-глюкозидазу, сиалидазу, аспартилглюкозаминидазу, пальмитоил-белок тиоэстеразу 1 (PPT-1), трипептидил-пептидазу 1

(TPP-1), гиалуронидазу 1, кислую α-глюкозидазу (GAA), CLN1 и CLN2 и тому подобное.

[0104] Можно использовать фактор роста нервов (NGF), связанный с антителом против hTfR, в качестве терапевтического средства для слабоумия при болезни Альцгеймера; α-L-идуронидазу (IDUA), связанную с антителом против hTfR, в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при синдроме Гурлера или синдроме Гурлера-Шейе; идуронат-2-сульфатазу (IDS), связанную с антителом против hTfR, в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при синдроме Хантера; глюкоцереброзидазу (GBA) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Гоше; β-галактозидазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при GM1-ганглиозидозе 1-3 типа; белок-активатор GM2 в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при GM2-ганглиозидозе, вариант АБ; β-гексозаминидазу А в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Сандгоффа и болезни Тея-Сакса; β-гексозаминидазу В в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Сандгоффа; N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при I-клеточной болезни; α-маннозидазу (LAMAN) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при α-маннозидозе; β-маннозидазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при β-маннозидозе; галактозилцерамидазу (GALC) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Краббе; сапозин С в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни накопления наподобие болезни Гоше; арилсульфатазу А (ARSA) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при метахроматической дегенерации белого вещества (метахроматической лейкодистрофии); α-L-фукозидазу (FUCA1) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при флукозидозе; аспартилглюкозаминидазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при аспартилглюкозаминурии; α-N-

ацетилгалактозаминидазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Шиндлера и болезни Кавасаки; кислую сфингомиелиназу (ASM) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Ниманна-Пика; α-галактозидазу А в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Фабри; β-глюкуронидазу (GUSB) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при синдроме Слая; гепаран-N-сульфатазу (SGSH), α-N-ацетилглюкозаминидазу (NAGLU), ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазу и N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазу в качестве терапевтических средств для расстройств центральной нервной системы при синдроме Санфилиппо; кислую керамидазу (AC) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Фарбера; амило-1,6-глюкозидазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Кори (болезни Форбас-Кори); сиалидазу в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при дефиците сиалидазы; пальмитоил-белок тиоэстеразу 1 (PPT-1) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при нейрональном цероидном липофусцинозе или болезни Сантавуори-Халтиа; трипептидил-пептидазу 1 (TPP-1) в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при нейрональном цероидном липофусцинозе или болезни Янского-Бильшовского; гиалуронидазу 1 в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при дефиците гиалуронидазы; кислую α-глюкозидазу (GAA) в качестве терапевтических средств для расстройств центральной нервной системы при болезни Помпе; CLN1 и CLN2 в качестве терапевтических средств для расстройств центральной нервной системы при болезни Баттена. В частности, антитела против hTfR согласно настоящему изобретению после прохождения через гематоэнцефалический барьер достигают паренхимы головного мозга и нервоподобных клеток гиппокампа большого мозга и клеток Пуркинье мозжечка и, как ожидается, дальше достигают нервоподобных клеток полосатого тела большого мозга и нервоподобных клеток черного вещества среднего мозга. Следовательно, антитело против hTfR можно слить с белками, функцию которых необходимо проявить в этих тканях или клетках

для усиления фармакологического воздействия белков. Однако этим не ограничено их медицинское применение.

[0105] Кроме того, то, что используют в качестве терапевтического средства согласно настоящему изобретению, можно использовать для предотвращения наступления заболевания.

[0106] Кроме того, примеры белков, которые могут проявлять свое фармакологическое действие при связывании с антителом против hTfR, включают: лизосомальные ферменты, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF), нейротрофин-3, нейротрофин-4/5, нейротрофин-6, нейрегулин-1, эритропоэтин, дарбэпоэтин, активин, основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF2), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферон α, интерферон β, интерферон γ, интерлейкин 6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), цитокины, рецептор фактора некроза опухоли α (рецептор TNF-α), лиганды PD-1, PD-L1, PD-L2, ферменты, обладающие разрушающей β-амилоид активностью, антитела против β-амилоида, антитела против BACE, антитела против EGFR, антитела против PD-1, антитела против PD-L1, антитела против PD-L2, антитела против HER2, антитела против TNF-α, антитела против CTLA-4 и другие лекарства на основе антител.

[0107] Можно использовать лизосомальные ферменты, связанные с антителом против hTfR, в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при лизосомальных болезнях накопления; CNTF в качестве терапевтического средства для бокового амиотрофического склероза; GDNF, нейротрофин-3 и нейротрофин-4/5 в качестве терапевтических средств для церебральной ишемии; GDNF в качестве терапевтического средства для болезни Паркинсона; нейрегулин-1 в качестве терапевтического средства для шизофрении; эритропоэтин и дарбэпоэтин в качестве терапевтических средств для церебральной ишемии; bFGF и FGF2 в качестве терапевтических средств для травматических расстройств центральной нервной системы; для восстановления после хирургической операции головного мозга и хирургической операции спинного мозга; ферменты, обладающие разрушающей β-амилоид активностью, антитела против β-амилоид и антитела против BACE в качестве терапевтических средств для болезни Альцгеймера;

антитела против EGFR, антитела против PD-1, антитела против PD-L1, антитела против PD-L2, антитела против HER2 и антитела против CTLA-4 в качестве терапевтических средств для опухолей центральной нервной системы, включая опухоль головного мозга; и антитело против TNFαR-hTfR в качестве терапевтических средств для церебральной ишемии и энцефалита.

[0108] Возможные кандидаты для «другого белка (A)», подлежащего слиянию с антителом против hTfR, обычно включают эти терапевтическое средства для таких заболеваний, как нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона; психические расстройства, такие как шизофрения и депрессия; рассеянный склероз; боковой амиотрофический склероз; опухоли центральной нервной системы, включая опухоль головного мозга; лизосомальные болезни накопления, сопровождающиеся энцефалопатией; гликогеноз; мышечная дистрофия; церебральная ишемия; энцефалит; прионные заболевания; травматические расстройства центральной нервной системы. Кроме того, кандидатами для другого белка (A), подлежащего слиянию с антителом против hTfR, также в общем может быть терапевтическое средство для вирусных и бактериальных заболеваний центральной нервной системы. Кроме того, кандидатами для «другого белка (A)», подлежащего слиянию с антителом против hTfR, в общем также могут быть фармацевтические средства, которые можно использовать для восстановления после хирургической операции головного мозга или хирургической операции спинного мозга.

[0109] В дополнение к упомянутым выше белкам натурального типа (дикого типа), другим белком (A), который нужно связать с антителом против hTfR, также может быть один из их аналогов, в котором модифицируют одну или более аминокислот этих белков натурального типа (дикого типа), например, заменяют другими аминокислотами или удаляют, поскольку они полностью или частично имеют функции их соответствующих исходных белков. При замене одной или более аминокислот другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3. При делеции одной или более аминокислот количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3. Для получения требуемых аналогов также можно выполнить комбинацию

такого замещения и делеции аминокислот. Кроме того, аминокислотные последовательности, полученные путем добавления одной или более аминокислот внутрь или на N-терминальной стороне или на C-терминальной стороне аминокислотной последовательности белков натурального типа (дикого типа) или их аналогов, также включены в упомянутые выше белки, поскольку они полностью или частично имеют функции их соответствующих исходных белков. Количество подлежащих добавлению в данном случае аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3. Также можно получить требуемые аналоги исходных белков путем комбинирования добавления, замещения и делеции аминокислот.

[0110] Кроме того, в случае, когда мутацию вводят в другой белок (A) путем добавления одной или более аминокислот на его C-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между белком и антителом против hTfR при их слиянии, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0111] Человеческая кислая α-глюкозидаза натурального типа (hGAA) представляет собой лизосомальный фермент, состоящий из последовательности из 883 аминокислот, показанной как SEQ ID NO:55. Однако в hGAA натурального типа также включена последовательность, состоящая из 896 аминокислот, показанная как SEQ ID NO:56, в которой с N-терминальной стороны аминокислотной последовательности SEQ ID NO:55, дополнительно добавлено 13 аминокислот.

[0112] Пример конкретных вариантов осуществления белков слияния согласно настоящему изобретению между антителом против hTfR и другим белком (A) относится к типу, в котором тяжелая цепь антитела против hTfR связана на ее C-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hGAA натурального типа. Примеры белков слияния такого типа включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, и тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана пептидными связями на ее C-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hGAA. Белок, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, представляет собой антитело против hTfR типа IgG1, а белок, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, представляет собой антитело против hTfR типа IgG4. Нуклеотидная

последовательность, кодирующая белок, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, показана как, например, SEQ ID NO:67, а нуклеотидная последовательность, кодирующая белок, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, показана как, например, SEQ ID NO:69.

[0113] Человеческая кислая α-глюкозидаза (hGAA) также называется α-1,4-глюкозидаза или кислая мальтаза. hGAA обладает активностью разрушения гликогена посредством гидролиза α-1,4- и α-1,6-гликозидных связей гликогена в лизосоме. Болезнь Помпе, также называемая болезнь накопления гликогена II типа (GSD II), представляет собой заболевание, вызываемое накоплением внутриклеточного гликогена, связанного с дефицитом активности кислой α-глюкозидазы (кислой мальтазы) в лизосоме. У пациентов с болезнью Помпе могут проявляться расстройства центральной нервной системы. hGAA, конъюгированную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Помпе.

[0114] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая GAA» или «hGAA» относится, в частности, к hGAA, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hGAA натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получают путем введения в hGAA натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hGAA. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGAA другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGAA количество подлежащих делеции аминокислот составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении в hGAA одной или более аминокислот их можно добавить внутрь или с N-терминальной стороны или С-терминальной стороны аминокислотной последовательности hGAA, а количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более

предпочтительно 1-2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции. Аминокислотная последовательность мутантной hGAA имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hGAA предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0115] Утверждение, что hGAA обладает активностью hGAA, в данном случае означает, что hGAA, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hGAA натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hGAA натурального типа. То же самое также применимо, если hGAA, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0116] Слитый белок между антителом против hTfR и hGAA можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный фрагмент ДНК, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:59, которая кодирует аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный фрагмент ДНК, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:24, которая кодирует легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Помпе, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы при болезни Помпе. Полученным таким образом белком слияния является слитый белок гуманизированного антитела против hTfR типа IgG4 и hGAA.

[0117] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hGAA являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hGAA, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0118] Человеческий I2S натурального типа представляет собой лизосомальный фермент, состоящий из последовательности из 525 аминокислот, показанной как SEQ ID NO:50. Конкретный пример

белков слияния согласно настоящему изобретению между антителом против hTfR и другим белком (A) относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее C-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с человеческим I2S натурального типа. Примеры такого типа белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого связана пептидными связями на ее C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из аминокислотной последовательности Gly-Ser, с человеческим I2S с образованием аминокислотной последовательности SEQ ID NO:53. Белок, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:53, является продуктом слияния тяжелой цепи антитела против hTfR типа IgG1 и hI2S, а фрагмент тяжелой цепи имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66. За счет замены этого фрагмента тяжелой цепи аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68, также можно сливать антитело против hTfR типа IgG4 с hI2S.

[0119] Человеческий I2S (hI2S) обладает активностью гидролиза сульфатных связей гепарансульфата и дерматансульфата, относящихся к гликозаминогликану. Генетические нарушения этого фермента у пациентов с синдромом Хантера приводят к таким симптомам, как неправильное развитие скелета, так как продукты частичного гидролиза гепарансульфата и дерматансульфата накапливаются в тканях печени, селезенки и тому подобное вследствие нарушения метаболизма гепарансульфата и дерматансульфата. Кроме того, у пациентов с синдромом Хантера могут проявляться расстройства центральной нервной системы. hI2S, конъюгированный с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающихся синдромом Хантера.

[0120] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческий I2S» или «hI2S» относится, в частности, к hI2S, имеющему ту же аминокислотную последовательность, как у hI2S натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hI2S натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью I2S. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hI2S другими

аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hI2S количество подлежащих делеции аминокислот составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении к hI2S одной или более аминокислот их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hI2S, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантного hI2S имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходного hI2S предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0121] Утверждение, что hI2S обладает активностью I2S, в данном случае означает, что hI2S, слитый с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hI2S натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hI2S натурального типа. То же самое также применимо, если hI2S, слитый с антителом против hTfR, является мутантным.

[0122] Слитый белок между антителом против hTfR и hGAA можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный фрагмент ДНК, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:54, которая кодирует аминокислотную последовательность SEQ ID NO:53, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный фрагмент ДНК, содержащий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:24, которая кодирует аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23 (легкая цепь антитела против hTfR), а затем культивирования клеток-

хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Помпе, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Помпе. Полученным таким образом белком слияния является слитый белок гуманизированного антитела против hTfR типа IgG1 и hGAA.

[0123] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или человеческий I2S являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и человеческим I2S, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0124] Человеческая α-L-идуронидаза натурального типа (hIDUA) представляет собой лизосомальный фермент, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:75 или 76. hIDUA, показанная как SEQ ID NO:76, относится к типу, в котором Ala-Pro добавляют на N-терминальной стороне аминокислотной последовательности SEQ ID NO:75.

[0125] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (A) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hIDUA натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hIDUA пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SE ID NO: 66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0126] Человеческая α-L-идуронидаза (hIDUA) представляет собой лизосомальный фермент, гидролизующий связь идуроновой кислоты, имеющуюся в молекуле дерматансульфата или гепарансульфата. Синдром Гурлера, который также называется мукополисахаридоз I типа, представляет собой заболевание, вызываемое накоплением дерматансульфата и тому подобное в клетках вследствие дефицита активности α-L-идуронидазы в лизосоме. Пациенты с синдромом Гурлера могут иметь

сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hIDUA, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Гурлера.

[0127] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая IDUA» или «hIDUA» относится, в частности, к hIDUA, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hIDUA натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hIDUA натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hIDUA. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hIDUA другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hIDUA количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении в hIDUA одной или более аминокислот их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hIDUA, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hIDUA имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hIDUA предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0128] Утверждение, что hIDUA обладает активностью hIDUA, в данном случае означает, что hIDUA, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hIDUA натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80%

активности, которой в действительности обладает hIDUA натурального типа. То же самое также применимо, если hIDUA, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0129] Слитый белок между антителом против hTfR и hIDUA можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:90, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для синдрома Гурлера, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Гурлера. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hIDUA.

[0130] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hIDUA являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hIDUA, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0131] Человеческая пальмитоил-белок тиоэстераза 1 натурального типа (hPPT-1) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:77.

[0132] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hPPT-1 натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hPPT-1 пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа

IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0133] Нейрональный цероидный липофусциноз (включая болезнь Сантавуори-Халтиа) представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках воскоподобного липофусцина вследствие дефицита активности в лизосоме пальмитоил-белок тиоэстеразы 1. Пациенты с нейрональным цероидным липофусцинозом могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hPPT-1, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих нейрональный цероидный липофусциноз.

[0134] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая PPT-1» или «hPPT-1» относится, в частности, к hPPT-1, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hPPT-1 натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hPPT-1 натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hPPT-1. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hPPT-1 другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hPPT-1 количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hPPT-1 их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hPPT-1, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hPPT-1 имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hPPT-1 предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0135] Утверждение, что hPPT-1 обладает активностью hPPT-1,

в данном случае означает, что hPPT-1, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hPPT-1 натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hPPT-1 натурального типа. То же самое также применимо, если hPPT-1, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0136] Слитый белок между антителом против hTfR и hPPT-1 можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:100, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для нейронального цероидного липофусциноза, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих нейрональный цероидный липофусциноз. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hPPT-1.

[0137] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hPPT-1 являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hPPT-1, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0138] Человеческая кислая сфингомиелиназа натурального типа (haSM) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:78.

[0139] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с haSM натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из

аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с haSM пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0140] Человеческая кислая сфингомиелиназа (haSM) представляет собой лизосомальный фермент, гидролизующий сфингомиелин в холинфосфат и церамид. Болезнь Ниманна-Пика классифицируют на типы A-F согласно отличию в причине и состоянии заболевания. Среди них, типы A и B вызваны генетически обусловленным дефицитом кислой сфингомиелиназы (ASM). Болезнь Ниманна-Пика представляет собой заболевание, вызываемое накоплением сфингомиелина в клетках вследствие дефицита активности кислой сфингомиелиназы в лизосоме. Пациенты с болезнью Ниманна-Пика могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. haSM, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Ниманна-Пика.

[0141] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая ASM» или «haSM» относится, в частности, к haSM, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у haSM натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность haSM натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью haSM. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности haSM другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности haSM количество подлежащих делеции аминокислот составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в haSM их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне

или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности haSM, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной haSM имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной haSM предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0142] Утверждение, что haSM обладает активностью haSM, в данном случае означает, что haSM, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает haSM натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает haSM натурального типа. То же самое также применимо, если haSM, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0143] Слитый белок между антителом против hTfR и haSM можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:106, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Ниманна-Пика, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Ниманна-Пика. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и haSM.

[0144] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или haSM являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и haSM, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0145] Человеческая арилсульфатаза А натурального типа (hARSA) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:79.

[0146] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hARSA натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hARSA пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0147] Метахроматическая дегенерация белого вещества (метахроматическая лейкодистрофия) представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках сульфатида и тому подобное вследствие дефицита активности арилсульфатазы А в лизосоме. Пациенты с метахроматической дегенерацией белого вещества могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hARSA, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих метахроматическую дегенерацию белого вещества.

[0148] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая ARSA» или «hARSA» относится, в частности, к hARSA, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hARSA натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hARSA натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hARSA. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hARSA другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной

последовательности hARSA количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hARSA их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hARSA, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hARSA имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hARSA предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0149] Утверждение, что hARSA обладает активностью hARSA, в данном случае означает, что hARSA, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hARSA натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hARSA натурального типа. То же самое также применимо, если hARSA, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0150] Слитый белок между антителом против hTfR и hARSA можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:115, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для метахроматической дегенерации белого вещества, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих метахроматическую дегенерацию белого вещества. Полученный таким образом слитый белок представляет

собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hARSA.

[0151] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hARSA являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hARSA, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0152] Человеческая гепаран-N-сульфатаза натурального типа (hSGSH) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:80.

[0153] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hSGSH натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hSGSH пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0154] Синдром Санфилиппо, который также называется мукополисахаридоз II типа (MPS II типаI), представляет собой заболевание, вызываемое накоплением гепарансульфата в клетках вследствие дефицита активности гепаран-N-сульфатазы в лизосоме. Необходимо заметить, что синдром Санфилиппо может быть вызван дефицитом других ферментов, таких как α-N-ацетилглюкозаминидаза. Пациенты с синдромом Санфилиппо могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hSGSH, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Санфилиппо.

[0155] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая SGSH» или «hSGSH» относится, в частности, к hSGSH, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hSGSH натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в

аминокислотную последовательность hSGSH натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hSGSH. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hSGSH другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hSGSH количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hSGSH их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hSGSH, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hSGSH имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hSGSH предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0156] Утверждение, что hSGSH обладает активностью hSGSH, в данном случае означает, что hSGSH, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hSGSH натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hSGSH натурального типа. То же самое также применимо, если hSGSH, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0157] Слитый белок между антителом против hTfR и hSGSH можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:124, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК,

кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для синдрома Санфилиппо, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Санфилиппо. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hSGSH.

[0158] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hSGSH являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hSGSH, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0159] Человеческая глюкоцереброзидаза натурального типа (hGBA) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:81.

[0160] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hGBA натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hGBA пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0161] Человеческая глюкоцереброзидаза (hGBA) представляет собой лизосомальный фермент, гидролизующий гликолипид глюкоцереброзид (глюкозилцерамид). Болезнь Гоше представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках глюкоцереброзиды вследствие дефицита активности глюкоцереброзидазы в лизосоме. Пациенты с болезнью Гоше могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hGBA, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной

нервной системы, сопровождающих болезнь Гоше.

[0162] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая GBA» или «hGBA» относится, в частности, к hGBA, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hGBA натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hGBA натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hGBA. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGBA другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGBA количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hGBA их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hGBA, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hGBA имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hGBA предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0163] Утверждение, что hGBA обладает активностью hGBA в данном случае означает, что hGBA, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hGBA натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hGBA натурального типа. То же самое также применимо, если hGBA, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0164] Слитый белок между антителом против hTfR и hGBA можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:130, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Гоше, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Гоше. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hGBA.

[0165] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hGBA являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hGBA, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0166] Человеческая трипептидил пептидаза-1 натурального типа (hTPP-1) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:82.

[0167] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hTPP-1 натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hTPP-1 пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SE ID NO: 66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0168] Нейрональный цероидный липофусциноз (включая болезнь Сантавуори-Халтиа) представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках липофусцина вследствие дефицита активности

трипептидил пептидазы 1 в липосоме. Пациенты с нейрональным цероидным липофусцинозом могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hTPP-1, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих нейрональный цероидный липофусциноз.

[0169] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая TPP-1» или «hTPP-1» относится, в частности, к hTPP-1, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hTPP-1 натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hTPP-1 натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hTPP-1. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hTPP-1 другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hTPP-1 количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении в hTPP-1 одной или более аминокислот их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hTPP-1, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hTPP-1 имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hTPP-1предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0170] Утверждение, что hTPP-1 обладает активностью hTPP-1, в данном случае означает, что hTPP-1, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hTPP-1 натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более

предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hTPP-1 натурального типа. То же самое также применимо, если hTPP-1, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0171] Слитый белок между антителом против hTfR и hTPP-1 можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:136, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для нейронального цероидного липофусциноза, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих нейрональный цероидный липофусциноз. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hTPP-1.

[0172] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hTPP-1 являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hTPP-1, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0173] Человеческая α-N-ацетилглюкозаминидаза натурального типа (hNAGLU) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:83.

[0174] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hNAGLU натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hNAGLU пептидной связью.

Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0175] Синдром Санфилиппо представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках гепарансульфата вследствие дефицита активности α-N-ацетилглюкозаминидазы в лизосоме. Пациенты с синдромом Санфилиппо могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hNAGLU, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Санфилиппо.

[0176] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая NAGLU» или «hNAGLU» относится, в частности, к hNAGLU, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hNAGLU натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hNAGLU натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hNAGLU. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hNAGLU другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hNAGLU количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hNAGLU их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hNAGLU, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hNAGLU имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hNAGLU предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0177] Утверждение, что hNAGLU обладает активностью hNAGLU, в данном случае означает, что hNAGLU, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hNAGLU натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hNAGLU натурального типа. То же самое также применимо, если hNAGLU, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0178] Слитый белок между антителом против hTfR и hNAGLU можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:142, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для синдрома Санфилиппо, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Санфилиппо. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hNAGLU.

[0179] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hNAGLU являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hNAGLU, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0180] Человеческая β-глюкуронидаза натурального типа (hGUSB) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:84.

[0181] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hGUSB натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из

аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hGUSB пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0182] Синдром Слая, который также называется мукополисахаридоз VII тип (MPS VII тип), представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках мукополисахаридов вследствие дефицита активности β-глюкуронидазы в лизосоме. Пациенты с синдромом Слая могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hGUSB, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Слая.

[0183] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая GUSB» или «hGUSB» относится, в частности, к hGUSB, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hGUSB натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hGUSB натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hGUSB. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGUSB другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGUSB количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hGUSB их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности hGUSB, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную

мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hGUSB имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hGUSB предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0184] Утверждение, что hGUSB обладает активностью hGUSB, в данном случае означает, что hGUSB, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hGUSB натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hGUSB натурального типа. То же самое также применимо, если hGUSB, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0185] Слитый белок между антителом против hTfR и hGUSB можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:150, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hGUSB. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для синдрома Слая, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих синдром Слая.

[0186] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hGUSB являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hGUSB, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0187] Человеческая галактозилцерамидаза натурального типа (hGALC) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:85.

[0188] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению

относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hGALC натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hGALC пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0189] Болезнь Краббе представляет собой заболевание, вызываемое дефицитом активности галактозилцерамидазы. Пациенты с болезнью Краббе могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hGALC, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Краббе.

[0190] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая GALC» или «hGALC» относится, в частности, к hGALC, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hGALC натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hGALC натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hGALC. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGALC другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hGALC количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении в hGALC одной или более аминокислот их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности hGALC, и количество подлежащих

добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hGALC имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hGALC предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0191] Утверждение, что hGALC обладает активностью hGALC, в данном случае означает, что hGALC, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hGALC натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hGALC натурального типа. То же самое также применимо, если hGALC, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0192] Слитый белок между антителом против hTfR и hGALC можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:158, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Краббе, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Краббе. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hGALC.

[0193] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hGALC являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hGALC, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0194] Человеческая кислая керамидаза натурального типа (hAC) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из

аминокислотной последовательности SEQ ID NO:86.

[0195] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (A) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее C-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hAC натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на C-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hAC пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0196] Болезнь Фарбера представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках церамида вследствие дефицита активности кислой керамидазы в лизосоме. Пациенты с болезнью Фарбера могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hAC, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Фарбера.

[0197] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая AC» или «hAC» относится, в частности, к hAC, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hAC натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hAC натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hAC. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hAC другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hAC количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и

делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hAC их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hAC, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hAC имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hAC предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0198] Утверждение, что hAC обладает активностью hAC, в данном случае означает, что hAC, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hAC натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hAC натурального типа. То же самое также применимо, если hAC, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0199] Слитый белок между антителом против hTfR и hAC можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:166, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Фарбера, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих болезнь Фарбера. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hAC.

[0200] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hAC являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их C-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hAC,

добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0201] Человеческая α-L-фукозидаза натурального типа (hFUCA1) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:87.

[0202] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (A) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее C-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hFUCA1 натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на C-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hFUCA1 пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0203] Флукозидоз представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках фукозосодержащих олигосахаридов вследствие дефицита активности α-L-фукозидазы в лизосоме. Пациенты с флукозидозом могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hFUCA1, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих флукозидоз.

[0204] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая FUCA1» или «hFUCA1» относится, в частности, к hFUCA1, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hFUCA1 натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hFUCA1 натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hFUCA1. При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hFUCA1 другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hFUCA1 количество подлежащих делеции

аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hFUCA1 их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hFUCA1, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hFUCA1 имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hFUCA1 предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0205] Утверждение, что hFUCA1 обладает активностью hFUCA1, в данном случае означает, что hFUCA1, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hFUCA1 натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой типа в действительности обладает hFUCA1 натурального. То же самое также применимо, если hFUCA1, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0206] Слитый белок между антителом против hTfR и hFUCA1 можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:174, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый белок можно использовать в качестве терапевтического средства для флукозидоза, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих флукозидоз. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hFUCA1.

[0207] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hFUCA1 являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hFUCA1, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0208] Человеческая α-маннозидаза натурального типа (hLAMAN) относится к типу лизосомального фермента, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:88.

[0209] Конкретный пример белка слияния между антителом против hTfR и другим белком (А) согласно настоящему изобретению относится к типу, в котором тяжелую цепь антитела против hTfR сливают на ее С-конце и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser в качестве линкерной последовательности с hLAMAN натурального типа. Примеры таких белков слияния включают белок, легкая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66 или 68, и связана на С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности Gly-Ser с hLAMAN пептидной связью. Антитело против hTfR типа IgG1 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а антитело против hTfR типа IgG4 имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68.

[0210] Человеческая α-маннозидаза (hLAMAN) представляет собой лизосомальный фермент, гидролизующий маннозу α-типа. α-маннозидоз представляет собой заболевание, вызываемое накоплением в клетках маннозосодержащих олигосахаридов вследствие дефицита активности α-маннозидазы в лизосоме. Патенты с α-маннозидозом могут иметь сопровождающее расстройство центральной нервной системы. hLAMAN, связанную с антителом против hTfR, можно использовать в качестве терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих α-маннозидоз.

[0211] Согласно настоящему изобретению, хотя термин «человеческая LAMAN» или «hLAMAN» относится, в частности, к hLAMAN, имеющей такую же аминокислотную последовательность, как у hLAMAN натурального типа, он также включает те аминокислотные последовательности, которые получены путем введения в аминокислотную последовательность hLAMAN натурального типа такой мутации, как замещение, делеция, добавление и тому подобное, поскольку они обладают активностью hLAMAN. При замене одной или

более аминокислот аминокислотной последовательности hLAMAN другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности hLAMAN количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого замещения и делеции аминокислот. При добавлении одной или более аминокислот в hLAMAN их можно добавлять внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности hLAMAN, и количество подлежащих добавлению аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1 или 2. Также можно вводить комбинированную мутацию такого добавления, замещения и делеции аминокислоты. Аминокислотная последовательность мутантной hLAMAN имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной hLAMAN предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0212] Утверждение, что hLAMAN обладает активностью hLAMAN, в данном случае означает, что hLAMAN, слитая с антителом против hTfR, обладает активностью не ниже чем 3% активности, которой в действительности обладает hLAMAN натурального типа. Однако активность составляет предпочтительно не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, еще более предпочтительно не ниже чем 80% активности, которой в действительности обладает hLAMAN натурального типа. То же самое также применимо, если hLAMAN, слитая с антителом против hTfR, является мутантной.

[0213] Слитый белок между антителом против hTfR и hLAMAN можно получить, например, посредством трансформации клеток-хозяев, таких как клетки млекопитающих, экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:182, и экспрессирующим вектором, имеющим встроенный сегмент ДНК, кодирующий легкую цепь антитела против hTfR, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а затем культивирования клеток-хозяев. Полученный таким образом слитый

белок можно использовать в качестве терапевтического средства для α-маннозидоза, в частности, терапевтического средства для расстройств центральной нервной системы, сопровождающих α-маннозидоз. Полученный таким образом слитый белок представляет собой слитый белок между гуманизированными антителами против hTfR типа IgG4 и hLAMAN.

[0214] Кроме того, в случае, когда антитела против hTfR или hLAMAN являются мутантными за счет добавления к ним одной или более аминокислот на их С-конце или N-конце, если добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и hLAMAN, добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0215] В качестве примеров белков слияния между антителом против hTfR и другим белком (A), белки слияния, имеющие в качестве другого белка (A) hGAA, hI2S, hIDUA, hPPT-1, haSM, hARSA, hSGSH, hGBA, hTTP-1, hNAGLU, hGUSB, hAC, hFUca1 и hLAMAN, соответственно, описаны выше, но нет особых ограничений относительно аминокислотной последовательностиs CDR тяжелой цепи и легкой цепи антитела против hTfR в предпочтительных вариантах осуществления белков слияния между антителом против hTfR и таким другим белком (A), поскольку антитело обладает специфической аффинностью к hTfR.

Однако антителами против TfR, используемыми в настоящем описании, являются антитела, имеющие следующую константу диссоциации, в частности, при измерении описанным в примере 7 способом:

константа диссоциации с TfR человека: предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М, более предпочтительно не более чем 1×10^{-11} М, еще более предпочтительно не более чем 5×10^{-12} М, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-12} М; а

константа диссоциации с TfR обезьяны: предпочтительно не более чем 1×10^{-9} М, более предпочтительно не более чем 5×10^{-10} М, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М, например не более чем $7,5 \times 10^{-11}$ М.

Например, константы диссоциации с TfR человека и TfR обезьяны составляют не более чем 1×10^{-10} М и не более чем 1×10^{-9} М, не более чем 1×10^{-11} М и не более чем 5×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем $7,5 \times 10^{-11}$ М, не более чем 1×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М или не более чем 1×10^{-12} М и не более чем $7,5 \times 10^{-11}$ М, соответственно. В этом контексте, хотя нет особенно

четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR человека, он может составлять, например, 5×10^{-13} М или 1×10^{-13} М. Хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR обезьяны, он может составлять, например, 1×10^{-11} М или 1×10^{-12} М. То же самое также применимо, если антителом является одноцепочечное антитело.

[0216] Также можно связать относительно короткую пептидную цепь с антителом против hTfR таким же образом, как при связывании другого белка (A) с антителом против hTfR. Нет особых ограничений в отношении пептидной цепи, которую нужно связать с антителом против hTfR, поскольку пептидная цепь обладает требуемой физиологической активностью. Например, существуют пептидные цепи, содержащие аминокислотную последовательность такой области различных белков, которая проявляет физиологическую активность. Хотя нет особых ограничений в отношении длины пептидной цепи, они состоят предпочтительно из 2-200 аминокислот, например, из 5-50 аминокислот.

[0217] При связывании низкомолекулярного соединения с антителом против hTfR нет особых ограничений в отношении кандидатных низкомолекулярных соединений, но они представляют собой такое низкомолекулярное соединение, которое хотя и необходимо ввести внутрь головного мозга для проявления там его функции, вследствие их неспособности проходить через гематоэнцефалический барьер самих по себе, нельзя ожидать проявления их функции в головном мозге просто при внутривенном введении. Примеры таких низкомолекулярных соединений включают противораковый препарат, такой как циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, бусульфан, тиотепа, нимустин, ранимустин, дакарбазин, прокарбазин, темозоломид, кармустин, стрептозоцин, бендамустин, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин, 5-фторурацил, сульфадиазин, сульфаметоксазол, метотрексат, триметоприм, пириметамин, фторурацил, флуцитозин, азатиоприн, пентостатин, гидроксимочевина, флударабин, цитарабин, гемцитабин, иринотекан, доксорубицин, этопозид, левофлоксацин, ципрофлоксацин, винбластин, винкристин, паклитаксел, доцетаксел, митомицин C, доксорубицин, эпирубицин. Дополнительные примеры низкомолекулярного соединения, которое нужно связать с антителом против hTfR включают siRNA, антисмысловые ДНК и короткие пептиды.

[0218] При связывании между антителом против hTfR и

низкомолекулярным соединением, низкомолекулярное соединение можно связать либо только с одной из легкой цепи и тяжелой цепи, либо его можно связать и с легкой цепью и с тяжелой цепью, соответственно. Кроме того, поскольку оно обладает аффинностью к hTfR, антитело против hTfR может содержать аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области легкой цепи, и/или аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи.

[0219] Кандидаты низкомолекулярных соединений, подлежащих слиянию с антителами против hTfR, обычно могут быть эти терапевтические средства для таких заболеваний, как нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона; психические расстройства, такие как шизофрения, депрессия; рассеянный склероз; боковой амиотрофический склероз; опухоль центральной нервной системы, включая опухоль головного мозга; лизосомальные болезни накопления с сопровождающей энцефалопатией; гликогеноз; мышечная дистрофия; церебральная ишемия; энцефалит; прионные заболевания; травматические расстройства центральной нервной системы. Кроме того, терапевтические средства для вирусных и бактериальных заболеваний центральной нервной системы также в общем могут быть кандидатами низкомолекулярных соединений, подлежащих слиянию с антителами против hTfR. Кроме того, те фармацевтические средства, которые можно использовать для восстановления после хирургической операции головного мозга или хирургической операции спинного мозга, также в общем могут быть кандидатами низкомолекулярных соединений, подлежащих слиянию.

[0220] Если антитело против hTfR происходит от нечеловекообразного животного, его введение человеку может повлечь за собой существенный риск возникновения взаимодействия антиген-антитело, провоцируя посредством этого неблагоприятные побочные эффекты. За счет преобразования их в гуманизированные антитела антигенность антител нечеловекообразных животных можно снизить и, следовательно, можно подавить провоцирование побочных эффектов вследствие взаимодействия антиген-антитело при введении человеку. Кроме того, сообщалось, что согласно экспериментам с использованием обезьян гуманизированные антитела более устойчивы в крови, чем мышиные антитела, и ожидается, что их терапевтическое действие, следовательно, может стать, соответственно, более продолжительным. Провоцирование побочных

эффектов вследствие взаимодействия антиген-антитело можно подавить также за счет использования в качестве антител против hTfR человеческого антитела.

[0221] Ниже будет приведено подробное объяснение, касающееся случая, когда антителом против hTfR является гуманизированное антитело или человеческое антитело. В легкой цепи человеческого антитела существуют цепи λ и κ. Легкой цепью, составляющей человеческое антитело, может быть либо λ, либо κ цепь. А в человеческой тяжелой цепи существуют γ, μ, α, σ и ε цепи, которые соответствуют IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, соответственно. Хотя тяжелой цепью, составляющей антитело против hTfR, может быть любая из γ, μ, α, σ и ε цепей, предпочтительной является γ цепь. Кроме того, в γ цепи человеческой тяжелой цепи существуют γ1, γ2, γ3 и γ4 цепи, которые соответствуют IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, соответственно. Когда тяжелой цепью, составляющей антитело против hTfR, является γ цепь, хотя γ цепью может быть любая из γ1, γ2, γ3 и γ4 цепи, предпочтительной является γ1 или γ4 цепь. В случае, когда антителом против hTfR является гуманизированное антитело или человеческое антитело и IgG, легкой цепью человеческого антитела может быть либо λ цепь, либо κ цепь, и хотя тяжелой цепью человеческого антитела может быть либо γ1, либо γ2, либо γ3, либо γ4 цепи, предпочтительной является γ1 или γ4 цепь. Например, предпочтительный вариант осуществления антитела против hTfR включает белок, легкой цепью которого является λ цепь, а тяжелой цепью является γ1 цепь.

[0222] В случае, когда антителом против hTfR является гуманизированное антитело или человеческое антитело, антитело против hTfR и другой белок (A) можно связать вместе за счет связывания антитела против hTfR на N-конце (или C-конце) тяжелой цепи или легкой цепи посредством линкерной последовательности или прямо с C-концом (или N-концом), соответственно, другого белка (A) пептидными связями. При связывании другого белка (A) с тяжелой цепью антитела против hTfR на ее N-терминальной стороне (или на C-терминальной стороне) C-конец (или N-конец), соответственно, другого белка (A) связан с N-концом (или C-концом) γ, μ, α, σ или ε цепи антитела против hTfR посредством линкерной последовательности или непосредственно, пептидными связями. При связывании другого белка (A) с легкой цепью антитела против hTfR на ее N-терминальной стороне (или C-терминальной стороне) C-конец (или N-конец), соответственно,

другого белка (A) связывают с N-концом (или C-концом) λ цепи и κ цепи антитела против hTfR посредством линкерной последовательности или непосредственно, пептидными связями. Однако в случае, когда антитело против hTfR состоит из Fab-области, или из Fab-области и всей или части шарнирной области (Fab, $F(ab')_2$ и F(ab')), другой белок (A) можно связать на его C-конце (или N-конце) и посредством линкерной последовательности или непосредственно с N-концом (или C-концом), соответственно, тяжелой цепи или легкой цепи, которая составляет Fab, $F(ab')_2$ и F(ab'), пептидными связями.

[0223] В белке слияния, полученном за счет связывания другого белка (A) с легкой цепью антитела против hTfR, которым является гуманизированное антитело или человеческое антитело, на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне, антитело против рецептора трансферрина человека содержит аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области легкой цепи, и аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи. Легкая цепь антитела против hTfR и другой белок (A) в данном случае можно связать непосредственно или через линкер.

[0224] В белке слияния, полученном за счет связывания другого белка (A) с тяжелой цепью антитела против hTfR, которым является гуманизированное антитело или человеческое антитело, на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне, антитело против рецептора трансферрина человека содержит аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области легкой цепи, и аминокислотную последовательность, содержащую всю или часть вариабельной области тяжелой цепи. Тяжелую цепь антитела против hTfR и другой белок (A) в данном случае можно связать непосредственно или через линкер.

[0225] При помещении линкерной последовательности между антителом или человеческим антителом против hTfR и другим белком (A) линкерной последовательностью предпочтительно является пептидная цепь, состоящая из 1-50 аминокислот, хотя количество аминокислот, составляющих такую линкерную последовательность, при необходимости можно регулировать в соответствии с другим белком (A), который нужно связать с антителом против hTfR, наподобие 1-17, 1-10, 10-40, 20-34, 23-31, 25-29 и так далее. Хотя нет особых ограничений в отношении конкретной аминокислотной последовательности такой линкерной

последовательности, поскольку антитело против hTfR и другой белок (A), связанные линкерной последовательностью, сохраняют свои соответствующие функции (аффинность к hTfR и активность или функцию в физиологических условиях), она предпочтительно состоит из глицина или серина, например, она состоит из одной аминокислоты, либо глицина, либо серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:4), аминокислотной последовательности Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO:5) или последовательности, которая содержит 1-10 или 2-5 любых этих последовательно связанных аминокислотных последовательностей. Например, предпочтительно используют содержащую 27 аминокислот линкерную последовательность, которая состоит из аминокислотной последовательности Gly-Ser, за которой следуют последовательно связанные пять копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3). Кроме того, также предпочтительно используют линкерную последовательность, содержащую 25 аминокислот, которая состоит из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3).

[0226] Кроме того, при утверждении в настоящем описании, что другой белок (A), слитый с антителом или человеческим антителом против hTfR, сохраняет свою активность или функцию в физиологических условиях, или просто он «сохраняет активность», это означает, что по сравнению с присущей активностью другого белка (A) натурального типа активность или функция сохраняется не ниже чем 3%. Однако такая активность или функция предпочтительно составляет не ниже чем 10%, более предпочтительно не ниже чем 20%, еще более предпочтительно не ниже чем 50%, а еще более предпочтительно не ниже чем 80% по сравнению с присущей активностью другого белка (A) натурального типа. То же самое также применимо, когда другим белком (A), слитым с антителом против hTfR, является мутантный белок.

[0227] Дополнительным примером конкретных вариантов осуществления белка слияния между гуманизированными антителами или человеческим антителом против hTfR и другим белком (A) согласно настоящему изобретению является белок, полученный посредством слияния тяжелой цепи антитела против hTfR на ее C-

терминальной стороне с другим белком (A) посредством состоящей из 27 аминокислот линкерной последовательности, которая состоит из аминокислотной последовательности Gly-Ser, за которой следуют последовательно связанные пять копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3).

[0228] В случае, когда антителом против hTfR является Fab, примером конкретных вариантов осуществления белков слияния между гуманизированными антителами или человеческим антителом против hTfR настоящего изобретения и другим белком (A) является белок, полученный за счет слияния другого белка (A) на его C-терминальной стороне посредством линкерных последовательностей с областью, состоящей из вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR и сопровождающей ее C_H1 области, в котором линкерная последовательность состоит из 25 аминокислот и состоит из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3). Хотя в данном случае также допускается, что кроме C_H1 области также имеется часть шарнирной области, шарнирная область не содержит цистеинового остатка, который образовал бы между тяжелыми цепями дисульфидную связь.

[0229] Специфическая аффинность антитела против hTfR к hTfR свойственна главным образом аминокислотным последовательностям CDR тяжелой цепи и легкой цепи антитела против hTfR. Нет особых ограничений относительно аминокислотных последовательностей этих CDR, поскольку в дополнение к hTfR антитело против hTfR обладает специфической аффинностью к hTfR обезьяны.

Однако согласно настоящему изобретению гуманизированное антителом или человеческим антителом против hTfR, которое представляет собой антитело, обладающее относительно высокой аффинностью к hTfR и обладающее аффинностью к TfR как человека, так и обезьяны, одновременно, является антитело

константа диссоциации которого с TfR человека предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-10} M, более предпочтительно не более чем $2,5\times10^{-11}$ M, еще более предпочтительно не более чем 5×10^{-12} M и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-12} M, а

константа диссоциации которого с TfR обезьяны предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-9} M, более предпочтительно не более чем 5×10^{-10} M и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-10} M, например, не более чем $7,5\times10^{-11}$ M,

в частности, при измерении описанным в примере 7 способом.

Например, константы диссоциации с TfR человека и TfR обезьяны составляют не более чем 1×10^{-10} М и не более чем 1×10^{-9} М, не более чем 1×10^{-11} М и не более чем 5×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем $7,5\times10^{-11}$ М, не более чем 1×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М или не более чем 1×10^{-12} М и не более чем $7,5\times10^{-11}$ М, соответственно. В этом контексте, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR человека, он может составлять, например, 5×10^{-13} М или 1×10^{-13} М. Кроме того, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR обезьяны, он может составлять, например, 1×10^{-11} М или 1×10^{-12} М и тому подобное. То же самое также применимо, если антителом является одноцепочечное антитело.

[0230] Примеры предпочтительных вариантов осуществления обладающего аффинностью к hTfR антитела включают антитела, в которых в вариабельной области тяжелой цепи

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, a

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16.

[0231] Примеры более конкретных вариантов осуществления обладающего аффинностью к hTfR антитела включают антитела, в которых в вариабельной области тяжелой цепи,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13, a

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15.

[0232] В упомянутых выше предпочтительных вариантах осуществления обладающего аффинностью к hTfR антитела и более конкретных вариантах осуществления обладающего аффинностью к hTfR антитела предпочтительные примеры аминокислотной последовательности каркасной области 3 тяжелой цепи антитела включают области, содержащие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64.

[0233] Примеры предпочтительных комбинаций легкой цепи и

тяжелой цепи обладающего аффинностью к hTfR антитела включают цепи, имеющие аминокислотные последовательности ниже в вариабельных областях: комбинацию

легкой цепи, в которой

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10, и

тяжелой цепи, в которой

(d) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63,

(e) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, а

(f) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16.

[0234] Примеры конкретных вариантов осуществления комбинаций легкой цепи и тяжелой цепи обладающего аффинностью к hTfR антитела включают цепи, имеющие аминокислотные последовательности ниже в вариабельных областях: комбинацию

легкой цепи, содержащей аминокислотные последовательности, показанные как SEQ ID NO:6 в качестве CDR1, SEQ ID NO:8 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:10 в качестве CDR3, соответственно, и тяжелой цепи, содержащей аминокислотные последовательности, показанные как SEQ ID NO:62 в качестве CDR1, SEQ ID NO:13 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:15 в качестве CDR3, соответственно.

[0235] В упомянутых выше предпочтительных комбинациях легкой цепи и тяжелой цепи обладающего аффинностью к hTfR антитела и конкретных вариантах осуществления комбинаций легкой цепи и тяжелой цепи обладающего аффинностью к hTfR антитела предпочтительные примеры аминокислотной последовательности каркасной области 3 тяжелой цепи антитела включают области, имеющие аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64.

[0236] Примеры предпочтительных вариантов осуществления обладающих аффинность к hTfR гуманизированных антител включают антитела, имеющие аминокислотные последовательности ниже:

антитела против hTfR, вариабельная область легкой цепи которых содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17,

SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:22, а вариабельная область тяжелой цепи которых содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

[0237] В аминокислотных последовательностях вариабельной области легкой цепи, показанных как SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 и SEQ ID NO:22, CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 или 7, CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 или 9, а CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10. Однако термин CDR, который использован выше в отношении аминокислотных последовательностей вариабельной области легкой цепи, показанных как SEQ ID NO:17-22, не ограничен этими конкретными последовательностями, но также может включать область, содержащую аминокислотные последовательности одной из CDR, или включать аминокислотную последовательность, содержащую не менее чем 3 последовательные аминокислоты одной из упомянутых выше CDR.

[0238] В аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, показанной как SEQ ID NO:65,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62 или 63,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 или 14, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15 или 16, а

аминокислотная последовательность, показанная как SEQ ID NO:64, также содержится в виде каркасной области 3. Однако термин CDR, используемый выше в отношении аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи, показанных как SEQ ID NO:65, не ограничен этими конкретными последовательностями, но также может включать область, содержащую аминокислотные последовательности одной из CDR или включать аминокислотную последовательность, содержащую не менее чем 3 последовательные аминокислоты одной из упомянутых выше CDR. То же самое также применимо для каркасных областей.

[0239] Примеры более конкретных вариантов осуществления обладающего аффинностью к hTfR гуманизированного антитела включают:

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18, в вариабельной области легкой

цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, в вариабельной области тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20, в вариабельной области легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, в вариабельной области тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21, в вариабельной области легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, в вариабельной области тяжелой цепи и

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22, в вариабельной области легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, в вариабельной области тяжелой цепи.

[0240] Примеры более конкретных вариантов осуществления обладающего аффинностью к hTfR гуманизированного антитела включают:

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, в тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, в тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, в тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, в тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, в тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, в тяжелой цепи,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, в легкой цепи и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, в тяжелой цепи, и

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, в легкой цепи и аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:68, в тяжелой цепи.

В упомянутых выше конкретных вариантах осуществления гуманизированным антителом против hTfR, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, в тяжелой цепи, является антитело типа IgG1, а антителом, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, является антитело типа IgG4. Они оба содержат в качестве вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

[0241] Примеры более конкретных вариантов осуществления гуманизированного антитела, которым является Fab, обладающий аффинностью к hTfR, включают:

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, в тяжелой цепи Fab,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, в тяжелой цепи Fab,

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, в тяжелой цепи Fab, и

антитело, которое содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, в тяжелой цепи Fab.

[0242] В случае, когда антителом против hTfR является Fab, конкретные примеры антитела, в котором в тяжелую цепь Fab добавляют другую Fc-область, включают:

антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, в тяжелой цепи Fab с добавленной в него Fc-областью,

антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:25, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, в тяжелой цепи Fab с добавленной в него Fc-областью,

антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:27, в легкой цепи и содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:71, в тяжелой цепи Fab с добавленной в него Fc-областью, и

антитело содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:29, в легкой цепи и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, в тяжелой цепи Fab с добавленной в него Fc-областью.

[0243] При добавлении в тяжелую цепь Fab упомянутой выше другой Fc-области, например, тяжелую цепь Fab с добавленной в него Fc-областью можно связать непосредственно или посредством линкерной последовательности с другим белком (A) на его C-терминальной стороне. Кроме того, тяжелой цепью Fab, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71, является тяжелая цепь Fab, в которой Fc-область IgG человека, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70, связана посредством линкерной последовательности, содержащей 25 аминокислот, которая состоит из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO:3), с N-терминальной стороной аминокислотной последовательности тяжелой цепи Fab (аминокислотная последовательность: 61) гуманизированного антитела против hTfR 3N.

[0244] Выше были приведены для примера предпочтительные варианты осуществления обладающего аффинностью к hTfR антитела. При необходимости можно вызвать мутацию легкой цепи и тяжелой цепи этих антител против hTfR посредством замещения, делеции, добавления и тому подобное в аминокислотных последовательностях их вариабельных областей для того, чтобы довести аффинность антитела против hTfR к hTfR до должного уровня.

[0245] При замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. Также допустимо введение комбинированной мутации такого замещения и делеции аминокислот.

[0246] При добавлении одной или более аминокислот с вариабельной областью легкой цепи их можно добавить внутрь или на N-терминальной стороне или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, и в количестве предпочтительно 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. Также допустимо введение комбинированной мутации такого добавления, замещения и делеции аминокислот. Такая мутантная аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной вариабельной области легкой цепи предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0247] В частности, при замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности соответствующих CDR или соответствующих каркасных областей в легкой цепи другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2 и еще более предпочтительно 1. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности соответствующих CDR или соответствующих каркасных областей количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2 и еще более предпочтительно 1. Также допустимо введение комбинированной мутации такого замещения и делеции аминокислот.

[0248] При добавлении одной или более аминокислот в аминокислотную последовательность соответствующих CDR или соответствующих каркасных областей в легкой цепи их добавляют внутрь или на N-терминальной стороне или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности и в количестве предпочтительно 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2 и еще более предпочтительно 1. Также допустимо введение комбинированной мутации такого добавления, замещения и делеции аминокислот. Аминокислотная последовательность каждой из таких мутантных CDR или каркасных областей имеет гомологию с аминокислотной последовательностью соответствующих исходных CDR предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90% и еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0249] При замене другими аминокислотами одной или более

аминокислот аминокислотной последовательности SEQ ID NO:65, которая является вариабельной областью тяжелой цепи, количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. Также допустимо введение комбинированной мутации такого замещения и делеции аминокислот.

[0250] При добавлении одной или более аминокислот в аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, которая является вариабельной областью тяжелой цепи, их можно добавить внутрь или на N-терминальной стороне или C-терминальной стороне аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, и в количестве предпочтительно 1-10, более предпочтительно 1-5, еще более предпочтительно 1-3 и еще более предпочтительно 1-2. Также допустимо введение комбинированной мутации такого добавления, замещения и делеции аминокислот. Такая мутантная аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи имеет гомологию с аминокислотной последовательностью исходной вариабельной области тяжелой цепи предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90%, еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0251] В частности, при замене одной или более аминокислот аминокислотной последовательности соответствующих CDR или соответствующих каркасных областей в аминокислотной последовательности SEQ ID NO:65, другими аминокислотами количество подлежащих замене аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2 и еще более предпочтительно 1. При делеции одной или более аминокислот аминокислотной последовательности соответствующих CDR количество подлежащих делеции аминокислот предпочтительно составляет 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2 и еще более предпочтительно 1. Также допустимо введение комбинированной мутации такого замещения и делеции аминокислот.

[0252] При добавлении одной или более аминокислот в аминокислотную последовательность соответствующих CDR или

соответствующих каркасных областей в аминокислотной последовательности SEQ ID NO:65, их добавляют внутрь или на N-терминальной стороне или С-терминальной стороне аминокислотной последовательности и в количестве предпочтительно 1-5, более предпочтительно 1-3, еще более предпочтительно 1-2 и еще более предпочтительно 1. Также допустимо введение комбинированной мутации такого добавления, замещения и делеции аминокислот. Аминокислотная последовательность каждой из таких мутантных CDR имеет гомологию с аминокислотной последовательностью соответствующих исходных CDR предпочтительно не ниже чем 80%, более предпочтительно не ниже чем 90% и еще более предпочтительно не ниже чем 95%.

[0253] Кроме того, в случае, когда в аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, которая является вариабельной областью тяжелой цепи антитела против hTfR, вводят описанную выше мутацию, такую как замещение, делеция, добавление, предпочтительно, что аминокислота метионин в позиции 5 с N-терминальной стороны исходной CDR1, показанной как SEQ ID NO:62 или 63, и аминокислота лейцин в позиции 17 с N-терминальной стороны каркасной области 3, показанной как SEQ ID NO:64, должны быть сохранены в той же позиции, что и исходные. Кроме того, предпочтительно, что аминокислотные последовательности CDR1 и каркасной области 3 тяжелой цепи также должны быть сохранены в тех же позициях, что и исходные.

[0254] Мутацию можно вводить в обе вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи антитела против hTfR, путем комбинирования упомянутой выше мутации вариабельной области легкой цепи антитела против hTfR и упомянутой выше мутации вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR.

[0255] Примеры упомянутого выше замещения одной или более аминокислот в аминокислотной последовательности вариабельных областей тяжелой цепи и легкой цепи антитела против hTfR включают аминокислоты, классифицированные на одни и те же группы, такие как ароматические аминокислоты (Phe, Trp, Tyr), алифатические аминокислоты (Ala, Leu, Ile, Val), полярные аминокислоты (Gln, Asn), основные аминокислоты (Lys, Arg, His), кислые аминокислоты (Glu, Asp), аминокислоты, имеющие гидрокси группу (Ser, Thr).

[0256] Кроме того, в случае введения мутации в антитело против hTfR путем добавления одной или более аминокислот на его

С-конце или N-конце, если при их слиянии добавленные аминокислоты расположены между антителом против hTfR и другим белком (A), добавленные аминокислоты составляют часть линкера.

[0257] В упомянутых выше предпочтительных вариантах осуществления антитела, включая гуманизированное антитело, обладающее аффинностью к hTfR, нет особых ограничений относительно аминокислотной последовательности CDR тяжелой цепи и легкой цепи антитела против hTfR, поскольку антитело обладает специфической аффинностью к hTfR и TfR обезьяны.

Однако согласно настоящему изобретению человеческое антитело, обладающее относительно высокой аффинностью к hTfR и обладающее аффинностью к TfR как человека, так и обезьяны, одновременно, представляет собой антитело

константа диссоциации которого с TfR человека предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-10} М, более предпочтительно не более чем $2,5\times10^{-11}$ М, еще более предпочтительно не более чем 5×10^{-12} М и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-12} М, а

константа диссоциации которого с TfR обезьяны предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-9} М, более предпочтительно не более чем 5×10^{-10} М и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-10} М, например, не более чем $7,5\times10^{-11}$ М,

в частности, при измерении описанным в примере 7 способом.

Например, константы диссоциации с TfR человека и TfR обезьяны составляют не более чем 1×10^{-10} М и не более чем 1×10^{-9} М, не более чем 1×10^{-11} М и не более чем 5×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М, не более чем 5×10^{-12} М и не более чем $7,5\times10^{-11}$ М, не более чем 1×10^{-12} М и не более чем 1×10^{-10} М или не более чем 1×10^{-12} М и не более чем $7,5\times10^{-11}$ М, соответственно. В этом контексте, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR человека, он может составлять, например, 5×10^{-13} М или 1×10^{-13} М. Кроме того, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR обезьяны, он может составлять, например, 5×10^{-11} М, 1×10^{-11} М, 1×10^{-12} М и так далее. То же самое применимо, когда антителом является одноцепочечное антитело.

[0258] Конкретные варианты осуществления белка слияния между гуманизированными антителами, которое обладает аффинностью к hTfR, и другим белком (A), описанным выше, включают: белки слияния, в которых другим белком (A) является человеческая

кислая α-глюкозидаза (hGAA), человеческая идуронат-2-сульфатаза (hI2S), человеческая α-L-идуронидаза (hIDUA), человеческая пальмитоил-белок тиоэстераза 1 (hPPT-1), человеческая кислая сфингомиелиназа (haSM), человеческая арилсульфатаза A (hARSA), человеческая гепаран-N-сульфатаза (hSGSH), человеческая глюкоцереброзидаза (hGBA), человеческая трипептидил-пептидаза 1 (hTPP-1), человеческая α-N-ацетилглюкозаминидаза (hNAGLU), человеческая β-глюкуронидаза (hGUSB), человеческая кислая керамидаза (hAC), человеческая α-L-фукозидаза (hFUCA1) или α-маннозидаза (hLAMAN).

[0259] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза (hGAA), включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой

цепи показана как SEQ ID NO:29.

В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hGAA является hGAA, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55 или 56, или ее мутанты.

[0260] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза (hGAA), включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:57, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:58, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Антитело (1) относится к типу IgG1, а антитело (2) относится к типу IgG4. Кроме того, hGAA является hGAA, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55.

[0261] В упомянутом выше (1) аминокислотной последовательностью тяжелой цепи hTfR, которая включена в SEQ ID NO:57, является последовательность, показанная как SEQ ID NO:66. А именно, слитый белок согласно (1) выше содержит в качестве гуманизированного антитела аминокислотную последовательность

легкой цепи, показанную как SEQ ID NO:23, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, показанную как SEQ ID NO:66. В упомянутом выше (2) аминокислотной последовательностью тяжелой цепи hTfR, которая включена в SEQ ID NO:58, является последовательность, показанная как SEQ ID NO:68. А именно, слитый белок согласно (2) выше содержит в качестве гуманизированного антитела аминокислотную последовательность легкой цепи, показанную как SEQ ID NO:23, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, показанную как SEQ ID NO:68.

[0262] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза (hGAA), а гуманизированным антителом является Fab-антитело, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29.

В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

[0263] Более конкретный пример белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза (hGAA), а гуманизированным антителом является Fab-антитело, включает: белок, который состоит из участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности, причем эта линкерная последовательность состоит из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с hGAA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:89, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

[0264] Слитый белок, где другим белком (A) является человеческая кислая α-глюкозидаза (hGAA), обладает аффинностью к TfR как человека, так и обезьяны, одновременно, и представляет собой белок

константа диссоциации которого с TfR обезьяны предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-10} M, более предпочтительно не более чем 5×10^{-11} M,

константа диссоциации которого с TfR человека предпочтительно составляет не более чем 1×10^{-10} M, более предпочтительно не более чем 5×10^{-11} M, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-11} M и еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-12} M,

при измерении описанным в примере 7 способом.

Например, константы диссоциации с TfR обезьяны и TfR человека составляют не более чем 1×10^{-10} M и не более чем 1×10^{-10} M, не более чем 1×10^{-10} M и не более чем 1×10^{-11} M, не более чем 1×10^{-10} M и не более чем 1×10^{-12} M, не более чем 5×10^{-11} M и не более чем 1×10^{-11} M, не более чем 5×10^{-11} M и не более чем 1×10^{-11} M или не более чем 5×10^{-11} M и не более чем 1×10^{-12} M,

соответственно. В этом контексте, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR обезьяны, он может составлять, например, 1×10^{-11} М, 1×10^{-12} М или 1×10^{-13} М. Хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR человека, он может составлять, например, 1×10^{-12} М, 5×10^{-13} М или 1×10^{-13} М. То же самое также применимо, если антителом является одноцепочечное антитело.

[0265] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая идуронат-2-сульфатаза (hI2S), включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29.

В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из

одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4.

[0266] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая идуронат-2-сульфатаза (hI2S), включают:

белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:53, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23. В этом случае антитело относится к типу IgG1. Аминокислотная последовательность тяжелой цепи hTfR, которая включена в SEQ ID NO:53, является последовательность, показанная как SEQ ID NO:66. А именно, этот слитый белок содержит в качестве гуманизированного антитела аминокислотную последовательность легкой цепи, показанную как SEQ ID NO:23, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, показанную как SEQ ID NO:66. Антитело может относиться к типу IgG4, и в этом случае аминокислотную последовательность тяжелой цепи, показанную как SEQ ID NO:66, можно заменить аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:68.

[0267] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческая идуронат-2-сульфатаза (hI2S), а гуманизированным антителом является Fab-антитело, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с hI2S, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29.

В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

[0268] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hIDUA, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из

тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hIDUA является hIDUA, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75 или 76, или ее мутанты.

[0269] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hIDUA, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом

аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:90, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, содержащий в общей сложности 42 аминокислот, который состоит из аминокислотной последовательности Gly-Ser, за которой следуют последовательно связанные восемь копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:91, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:92, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:93, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:94, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти

копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:95, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hIDUA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:96, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из hIDUA, связанной с аминокислотной последовательностью на ее C-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее C-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:97, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(9) белок, который состоит из: участка, состоящего из hIDUA, связанной с одноцепочечным гуманизированным антителом против hTfR № 3N(2), показанным как SEQ ID NO:98, на его C-терминальной стороне и через линкер, содержащий семь аминокислот, который состоит из аминокислотной последовательности Gly-Gly, следующей за аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:3, который показан как SEQ ID NO:99.

Белки слияния (1)-(3) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (4)-(9) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0270] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(3) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(3) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (4)-(9) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (4)-(9) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0271] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hPPT-1, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser,

аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hPPT-1 является hPPT, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:77, или ее мутанты.

[0272] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hPPT-1, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:100, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:101, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:102, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом

аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:103, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hPPT-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:104, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, а

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из hPPT-1, связанной с аминокислотной последовательностью на ее С-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее С-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:105, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5) и (6) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0273] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5) и (6) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5) и (6) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0274] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (А) является haSM, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из

тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, haSM является haSM, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:78, или ее мутанты.

[0275] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является haSM, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:106, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:107, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:108, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:109, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:110, а аминокислотная последовательность последнего показана

как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:111, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:112, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с haSM, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:113, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, а

(9) белок, который состоит из: участка, состоящего из haSM, связанной с аминокислотной последовательностью на ее С-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее С-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:114, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(9) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0276] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4)

показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5) и (6) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5) и (6) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0277] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hARSA, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная

последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hARSA является hARSA, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:79, или ее мутанты.

[0278] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hARSA, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:115, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:116, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:117, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из

тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:118, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:119, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:120, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:121, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hARSA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:122, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(9) белок, который состоит из: участка, состоящего из

hARSA, связанной с аминокислотной последовательностью на ее С-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее С-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:123, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(9) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0279] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5)-(9) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(9) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0280] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (А) является hSGSH, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная

последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hSGSH является hSGSH, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:80, или ее мутанты.

[0281] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hSGSH, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:124, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий

аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:125, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:126, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:127, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hSGSH, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:128, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из hSGSH, связанной с аминокислотной последовательностью на ее С-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее С-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:129, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело

которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5) и (6) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0282] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5) и (6) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5) и (6) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0283] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hGBA, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или

N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hGBA является hGBA, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:81, или ее мутанты.

[0284] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hGBA, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:130, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:131, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом

аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:132, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:133, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGBA, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:134, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из hGBA, связанной с аминокислотной последовательностью на ее С-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее С-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:135, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5) и (6) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0285] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках

слияния (5) и (6) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5) и (6) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0286] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hTPP-1, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной

последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hTPP-1 является hTPP-1, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:82, или ее мутанты.

[0287] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hTPP-1, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:136, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:137, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:138, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID

NO:139, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hTPP-1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:140, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, а

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из hTPP-1, связанной с аминокислотной последовательностью на ее С-терминальной стороне, которая состоит из последовательно связанных двух копий тяжелой цепи hTfR (Fab), имеющей на ее С-терминальной стороне линкер, состоящий из последовательно связанных шести копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:141, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5) и (6) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0288] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5) и (6) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5) и (6) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0289] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (А) является hNAGLU, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне или

N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hNAGLU является hNAGLU, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:83, или ее мутанты.

[0290] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hNAGLU, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:142, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:143, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:144, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:145, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:146, а аминокислотная последовательность последнего показана

как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:147, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:148, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hNAGLU, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:149, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(8) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0291] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5)-(8) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(8) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0292] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hGUSB, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hGUSB является hGUSB, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:84, или ее мутанты.

[0293] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hGUSB, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:150, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:151, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:152, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:153, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех

копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:154, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:155, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:156, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGUSB, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:157, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(8) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0294] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках

слияния (5)-(8) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(8) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0295] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hGALC, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной

последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hGALC является hGALC, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:85, или ее мутанты.

[0296] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hGALC, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:158, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:159 а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:160, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:161, а аминокислотная последовательность последнего показана

как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:162, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:163, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:164, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hGALC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:165, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(8) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0297] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь

которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5)-(8) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(8) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0298] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hAC, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, а

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью

является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hAC является hAC, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:86, или ее мутанты.

[0299] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hAC, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:166, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:167, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:168, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий

аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:169, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:170, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:171, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:172, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hAC, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:173, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(8) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0300] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5)-(8) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(8) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0301] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hFUCA1, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hFUCA1, и другого участка, состоящего из

легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hFUCA1 является hFUCA1, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:87, или ее мутанты.

[0302] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hFUCA1, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:174, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:175, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID

NO:176, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:177, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:178, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:179, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:180, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hFUCA1, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID

NO:181, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(8) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0303] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5)-(8) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(8) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0304] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hLAMAN, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная

последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27, и

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29. В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 или 1-20 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4. Кроме того, hLAMAN является hLAMAN, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:88, или ее мутанты.

[0305] Более конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является hLAMAN, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:182, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:183, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из

тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:184, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:185, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(5) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных трех копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:186, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(6) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных пяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:187, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23,

(7) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных десяти копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:188, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23, и

(8) белок, который состоит из: участка, состоящего из

тяжелой цепи hTfR (Fab), связанной на ее С-терминальной стороне и через линкер, состоящий из последовательно связанных 20 копий аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, с hLAMAN, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность первого показана как SEQ ID NO:189, а аминокислотная последовательность последнего показана как SEQ ID NO:23.

Белки слияния (1)-(4) представляют собой белки, антитело которых относится к типу IgG1, а белки слияния (5)-(8) представляют собой белки, антитело которых относится к типу Fab.

[0306] В данном случае аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (1)-(4) показаны как SEQ ID NO:68. А именно, упомянутые выше белки слияния (1)-(4) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68. Кроме того, аминокислотные последовательности тяжелых цепей hTfR в упомянутых выше белках слияния (5)-(8) показаны как SEQ ID NO:61. А именно, упомянутые выше белки слияния (5)-(8) имеют гуманизированное антитело, легкая цепь которого содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а тяжелая цепь которого (Fab) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61.

[0307] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческий лизосомальный фермент, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его С-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ

ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи hTfR, связанной на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи показана как SEQ ID NO:66 или 68, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29.

В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

В данном случае антитело, имеющее SEQ ID NO:66 в тяжелой цепи, относится к типу IgG1, а антитело, имеющее SEQ ID NO:68, относится к типу IgG4.

[0308] Конкретные примеры белка слияния, когда другим белком (A) является человеческий лизосомальный фермент, а гуманизированным антителом является Fab-антитело, включают:

(1) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее C-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ

ID NO:23,

(2) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее С-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:25,

(3) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее С-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:27,

(4) белок, который состоит из: участка, состоящего из тяжелой цепи Fab hTfR, связанной на ее С-терминальной стороне или N-конце и посредством линкерной последовательности с человеческим лизосомальным ферментом, и другого участка, состоящего из легкой цепи hTfR, при этом аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab показана как SEQ ID NO:61, а аминокислотная последовательность легкой цепи показана как SEQ ID NO:29.

В данном случае предпочтительно, что линкерной последовательностью является последовательность, состоящая из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

[0309] Человеческий лизосомальный фермент, отличающийся от описанного выше, также можно получить в виде белка слияния с антителом против hTfR согласно таким же вариантам осуществления, как варианты осуществления, описанные относительно hGAA и hI2S. Примеры человеческого лизосомального фермента включают β-галактозидазу, белок-активатор GM2, β-гексозаминидазу А, β-

гексозаминидазу B, N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу, β-маннозидазу, галактозилцерамидазу, сапозин C, аспартилглюкозаминидазу, α-галактозидазу A, α-N-ацетилглюкозаминидазу, ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазу, N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазу, амило-1,6-глюкозидазу, сиалидазу, гиалуронидазу 1, CLN1 и CLN2, хотя ими не ограничены. Также, при слиянии белка, не являющегося лизомой, слитый белок можно получить таким же образом.

[0310] Слитый белок, где другим белком (A) является человеческий лизосомальный фермент, обладает аффинностью как к TfR человека, так и TfR обезьяны, и имеет следующую константу диссоциации при измерении описанным в примере 7 способом:

константа диссоциации с TfR обезьяны: предпочтительно не более чем 1×10^{-10} M, более предпочтительно не более чем 5×10^{-11} M; a

константа диссоциации с TfR человека: предпочтительно не более чем 1×10^{-10} M, более предпочтительно не более чем 5×10^{-11} M, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-11} M, еще более предпочтительно не более чем 1×10^{-12} M.

Например, константы диссоциации с TfR обезьяны и TfR человека составляют не более чем 1×10^{-10} M и не более чем 1×10^{-10} M, не более чем 1×10^{-10} M и не более чем 1×10^{-11} M, не более чем 1×10^{-10} M и не более чем 1×10^{-12} M, не более чем 5×10^{-11} M и не более чем 1×10^{-11} M, не более чем 5×10^{-11} M и не более чем 1×10^{-11} M или не более чем 5×10^{-11} M и не более чем 1×10^{-12} M, соответственно. В этом контексте, хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR обезьяны, он может составлять, например, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M или 1×10^{-13} M. Хотя нет особенно четкого нижнего предела константы диссоциации с TfR человека, он может составлять, например, 1×10^{-12} M, 5×10^{-13} M или 1×10^{-13} M. То же самое также применимо, если антителом является одноцепочечное антитело.

[0311] Антитело против hTfR согласно настоящему изобретению можно использовать для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы посредством его связывания с молекулой физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярные соединения. А антитело против hTfR, конъюгированное с молекулой физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения, можно

использовать в способе лечения пациента с болезненным состоянием центральной нервной системы, в котором терапевтически эффективное количество физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения вводят пациенту с заболеванием центральной нервной системы парентерально (включая внутривенную инъекцию, такую как внутривенная инфузия). Антитело против hTfR, конъюгированное с молекулой физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения, после парентерального введения, может не только попадать внутрь головного мозга, но также достигать других органов, где экспрессируется hTfR. Кроме того, фармацевтическое средство можно использовать для предотвращения наступления заболевания.

[0312] В частности, так как антитело против hTfR согласно настоящему изобретению в виде конъюгата с человеческой кислой α-глюкозидазой (hGAA) может обеспечивать прохождение hGAA через гематоэнцефалический барьер и функционирование в головном мозге, антитело можно использовать для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего болезнь Помпе. Кроме того, антитело против hTfR, конъюгированное с hGAA, можно использовать в способе лечения пациента с болезненным состоянием при расстройстве центральной нервной системы, сопровождающем болезнь Помпе, в котором пациенту с болезнью Помпе парентерально вводят терапевтически эффективное количество антител (включая внутривенную инъекцию, такую как внутривенная инфузия). После парентерального введения антитело против hTfR, конъюгированное с hGAA, может не только попадать внутрь головного мозга, но также достигать других органов, где экспрессируется hTfR. Кроме того, фармацевтическое средство можно использовать для предотвращения наступления болезненного состояния.

[0313] В частности, так как антитело против hTfR согласно настоящему изобретению в виде конъюгата с человеческой идуронат-2-сульфатазой (hI2S) может обеспечивать прохождение hI2S через гематоэнцефалический барьер и функционирование в головном мозге, антитело можно использовать для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего синдром Хантера. Кроме того, антитело против hTfR, конъюгированное с

hI2S, можно использовать в способе лечения пациента с болезненным состоянием при расстройстве центральной нервной системы, сопровождающем синдром Хантера, в котором терапевтически эффективное количество антител парентерально вводят пациенту с синдромом Хантера (включая внутривенную инъекцию, такую как внутривенная инфузия). После парентерального введения антитело против hTfR, конъюгированное с hI2S, может не только попадать внутрь головного мозга, но также достигать других органов, где экспрессируется hTfR. Кроме того, фармацевтическое средство можно использовать для предотвращения наступления расстройств.

[0314] В частности, так как антитело против hTfR согласно настоящему изобретению в виде конъюгата с человеческой α-L-идуронидазой (hIDUA) может обеспечивать прохождение hIDUA через гематоэнцефалический барьер и функционирование в головном мозге, антитело можно использовать для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего синдром Гурлера. Кроме того, антитело против hTfR, конъюгированное с hIDUA, можно использовать в способе лечения пациента с болезненным состоянием при расстройстве центральной нервной системы, сопровождающем синдром Гурлера, в котором терапевтически эффективное количество антител парентерально вводят пациенту с синдромом Гурлера (включая внутривенную инъекцию, такую как внутривенная инфузия). После парентерального введения антитело против hTfR, конъюгированное с hIDUA, может не только попадать внутрь головного мозга, но также достигать других органов, где экспрессируется hTfR. Фармацевтическое средство также можно использовать для профилактики таких болезненных состояний.

[0315] Кроме того, в частности, так как антитело против hTfR согласно настоящему изобретению в виде конъюгата с человеческим лизосомальным ферментом может обеспечивать прохождение человеческого лизосомального фермента через гематоэнцефалический барьер и функционирование в головном мозге, антитело можно использовать для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, вызванного дефицитом человеческого лизосомального фермента. Кроме того, антитело против hTfR, конъюгированное с человеческим лизосомальным

ферментом, можно использовать в способе лечения пациента с болезненным состоянием центральной нервной системы, вызванным дефицитом человеческого лизосомального фермента, в котором терапевтически эффективное количество антител парентерально вводят пациенту (включая внутривенную инъекцию, такую как внутривенная инфузия). Антитело против hTfR, конъюгированное с человеческим лизосомальным ферментом, после парентерального введения, может не только попадать внутрь головного мозга, но также достигать других органов, где экспрессируется человеческий лизосомальный фермент. Кроме того, фармацевтическое средство можно использовать для предотвращения наступления болезненного состояния.

[0316] Белки, низкомолекулярное соединение и тому подобное, которые конъюгируют с антителом против hTfR согласно настоящему изобретению, можно использовать в качестве фармацевтических средств, которые должны проявлять их функции в центральной нервной системе (CNS) после парентерального введения. Такие фармацевтические средства обычно можно вводить пациентам посредством внутривенной инъекции, такой как внутривенная инъекция, подкожная инъекция, внутримышечная инъекция и тому подобное, хотя нет особых ограничений в отношении пути их введения.

[0317] Белки, низкомолекулярные соединения и тому подобное, которые конъюгируют с антителом против hTfR согласно настоящему изобретению, можно поставлять в медицинские учреждения в качестве фармацевтических средств в таких формах лиофилизированного продукта или водного препарата. В случае водного препарата их можно поставлять в виде препаратов, в которых одно из фармацевтических средств заранее растворяют в растворе, содержащем стабилизатор, буфер и изотонирующее средство, и герметично закрывают во флаконах или шприцах. Тип препаратов, герметично закрытых в шприце, обычно называется предварительно заполненный в шприц препарат. Форма предварительно заполненного в шприц препарата облегчает самостоятельное введение пациентами фармацевтического средства.

[0318] При поставке водного препарата концентрация белка, низкомолекулярного соединения и тому подобное, конъюгированного с антителом против hTfR в водном препарате, составляет, например, 1-4 мг/мл, хотя ее при необходимости нужно регулировать в соответствии с дозировкой. Когда нет особых

ограничений в отношении стабилизаторов, которые должны содержаться в водном препарате, поскольку они являются фармацевтически доступными, можно предпочтительно использовать неионные поверхностно-активные вещества. Примеры таких неионных поверхностно-активных веществ включают полисорбат и полоксамер, любой из которых можно использовать отдельно или в комбинации. Среди полисорбатов предпочтительно используют полисорбат 20 и полисорбат 80. В качестве полоксамера особенно предпочтительным является полоксамер 188 (полиоксиэтилен (160) полиоксипропилен (30) гликоль). Кроме того, концентрация неионного поверхностно-активного вещества, содержащегося в водном препарате, предпочтительно составляет 0,01-1 мг/мл, более предпочтительно, 0,01-0,5 мг/мл и еще более предпочтительно 0,1-0,5 мг/мл. В качестве стабилизаторов также можно использовать аминокислоты, такие как гистидин, аргинин, метионин и глицин. При использовании в качестве стабилизатора концентрация аминокислоты в водном препарате предпочтительно составляет 0,1-40 мг/мл, более предпочтительно 0,2-5 мг/мл и еще более предпочтительно 0,5-4 мг/мл. Хотя нет особых ограничений в отношении буфера, который должен содержаться в водном препарате, поскольку он является фармацевтически доступным, предпочтительным является фосфатный буфер, а более предпочтительным является натрий-фосфатный буфер. При использовании в качестве буфера концентрация натрия фосфата предпочтительно составляет 0,01-0,04 М. pH водного препарата, отрегулированного с помощью буфера, предпочтительно составляет 5,5-7,2. Хотя нет особых ограничений в отношении изотонирующего средства, которое должно содержаться в водном препарате, поскольку оно является фармацевтически доступным, в качестве изотонирующего средства предпочтительно можно использовать натрия хлорид или маннитол отдельно или в комбинации.

Примеры

[0319] Хотя настоящее изобретение описано более подробно ниже со ссылкой на примеры, эти примеры не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Примеры 1-15 относятся к справочному примеру (антитела № 3).

[0320] [Пример 1] Конструирование экспрессирующего вектора hTfR

Используя в качестве матрицы кДНК Quick Clone человеческой селезенки (Clontech Inc.) и используя праймер hTfR5' (SEQ ID

NO:41) и праймер hTfR3' (SEQ ID NO:42), проводили ПЦР для амплификации фрагмента гена, кодирующего рецептор трансферрина человека (hTfR). Амплифицированный фрагмент, кодирующий hTfR, расщепляли с помощью MluI и NotI, а затем вставляли между участками MluI и NotI вектора pCI-neo (Promega Inc.). Полученный таким образом вектор обозначали pCI-neo(hTfR). Затем этот вектор расщепляли с помощью MluI и NotI для вырезания фрагмента гена, кодирующего hTfR, и этот фрагмент вставляли между участками MluI и NotI pE-mIRES-GS-puro, экспрессирующего вектора, раскрытого в международной публикации WO 2012/063799 для получения экспрессирующего вектора hTfR, pE-mIRES-GS-puro(hTfR).

[0321] [Пример 2] Получение рекомбинантного hTfR

В клетки CHO-K1 посредством электропорации вводили pE-mIRES-GS-puro(hTfR), и клетки затем подвергали селекционному культивированию в среде CD OptiCHO™ (Invitrogen Inc.), содержащей метионин сульфоксимин (MSX) и пуромицин для получения экспрессирующих рекомбинантный hTfR клеток. Экспрессирующие рекомбинантный hTfR клетки культивировали, и получали рекомбинантный hTfR.

[0322] [Пример 3] Иммунизация мышей рекомбинантным hTfR

Мышей иммунизировали рекомбинантным hTfR, полученным в примере 2 в качестве антигена. Иммунизацию проводили посредством внутривенной или внутрибрюшинной инъекции мышам антигена.

[0323] [Пример 4] Получение клеток гибридомы

Приблизительно через одну неделю после последней инъекции селезенки мышей иссекали и гомогенизировали для выделения клеток селезенки. Полученные таким образом клетки селезенки сливали с клетками клеточной линии миеломы мышей (P3.X63.Ag8,653) полиэтиленгликолевым методом. После слияния клеток клетки суспендировали в среде RPMI 1640, содержащей добавку (1X) HAT (Life Technologies Inc.) и 10% эмбриональную телячью сыворотку с ультра низким IgG (Life Technologies Inc.), и суспензию клеток распределяли на 20 96-луночных планшетов, по 200 мкл/лунку. После культивирования клеток в течение 10 дней в инкубаторе с углекислым газом (37°C, 5% CO_2), каждую лунку исследовали под микроскопом, и отбирали лунки, которые содержат одну колонию.

[0324] Когда клетки в каждой лунке почти достигали слияния, супернатант культуры собирали в качестве супернатанта культуры гибридомы и подвергали следующему процессу скрининга.

[0325] [Пример 5] Скрининг вырабатывающей высокоаффинные

антитела клеточной линии

Раствор рекомбинантного hTfR (Sino Biologics Inc.) разводили 50 мМ натрий-фосфатного буфера (pH 9,5-9,6) до 5 мкг/мл для получения твердофазного раствора. После добавления в каждую лунку плоскодонного 96-луночного планшета Nunc MaxiSorp™ 50 мкл твердофазного раствора (субстрат: полистирол, произв. Nunc Inc.), планшет оставляли стоять в течение одного часа при комнатной температуре, обеспечивая адгезию и иммобилизацию рекомбинантного hTfR на планшете. Твердофазный раствор выбрасывали, каждую лунку три раза промывали 250 мкл промывочного раствора (PBS, содержащий PBS-T: 0,05% Tween20), затем в каждую лунку добавляли 200 мкл блокирующего раствора (PBS, содержащий 1% BSA), и планшет оставляли стоять в течение одного часа при комнатной температуре.

[0326] Блокирующий раствор выбрасывали, и каждую лунку три раза промывали 250 мкл PBS-T. В каждую лунку добавляли 50 мкл супернатанта культуры гибридомы, и планшет оставляли стоять в течение одного часа при комнатной температуре, обеспечивая связывание содержащихся в супернатанте культуры мышиных антител против hTfR с рекомбинантным hTfR. В то же самое время в некоторые лунки в качестве контроля добавляли 50 мкл супернатанта культуры гибридомы, которая не вырабатывала мышиные антитела против hTfR. Кроме того, в лунки добавляли 50 мкл среды для культуры гибридомы, в качестве макетных лунок, кроме тех лунок, в которые добавляли супернатант культуры. Измерение проводили в режиме n=2. Затем раствор выбрасывали, и каждую лунку три раза промывали 250 мкл PBS-T.

[0327] В каждую из упомянутых выше лунок добавляли 100 мкл раствора меченых HRP козьих антител против мышиного иммуноглобулина (Promega Inc.), и планшет оставляли стоять в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем раствор выбрасывали, а каждую лунку три раза промывали 250 мкл PBS-T. В каждую лунку добавляли 50 мкл раствора хромогенного субстрата, стабилизированного TMB субстрата для пероксидазы хрена (Promega Inc.), и лунки оставляли стоять в течение 10-20 минут при комнатной температуре. Затем после добавления 100 мкл останавливающего раствора (2N серная кислота), на планшет-ридере при 450 нм измеряли поглощающую способность каждой лунки. Для каждого из супернатанта культуры и контроля, соответственно, брали средние значения двух лунок, и из каждого из средних

значений, вычитали соответствующее среднее значение для двух макетных лунок, размещенных в соответствии с каждым из супернатанта культуры и контроля, обеспечивая измерение.

[0328] Четырнадцать типов клеток гибридомы, соответствующих супернатантам культуры, добавленных в лунки, которые продемонстрировали более высокие измерения, отбирали в качестве клеточных линий (вырабатывающая высокоаффинные антитела клеточная линия), которые вырабатывают антитела обладающие высокой аффинностью к hTfR (высокоаффинные антитела против hTfR). Эти четырнадцать типов клеточных линий обозначали клональная линия 1 - клональная линия14. Из этих клеточных линий выбирали клональную линию 3 и использовали в экспериментах ниже. Кроме того, антитела против hTfR, полученные с помощью клональной линии 3, обозначали как антитела против hTfR № 3.

[0329] [Пример 6] Анализ аминокислотной последовательности вариабельной области высокоаффинных антител против hTfR

Из клональной линии 3, выбранной в примере 5, получали кДНК, используя которую в качестве матрицы амплифицировали гены, кодирующие легкую цепь и тяжелую цепь антитела. За счет трансляции нуклеотидной последовательности амплифицированных генов определяли соответствующие аминокислотные последовательности вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи для антитела против hTfR № 3, полученного с помощью клеточной линии.

[0330] Было обнаружено, что антитело против hTfR № 3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:48, в качестве вариабельной области легкой цепи, и аминокислотную последовательность SEQ ID NO:49, в качестве вариабельной области тяжелой цепи. Было обнаружено, что вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 или 7, в качестве CDR1; SEQ ID NO:8 или 9 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:10 в качестве CDR3; а вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:11 или 12 в качестве CDR1, SEQ ID NO:13 или 14 в качестве CDR2 и SEQ ID NO:15 или 16 в качестве CDR3. Однако также считалось, что CDR не ограничены CDR, которые состоят из этих аминокислотных последовательностей, но ими также могут быть области либо аминокислотных последовательностей, которые содержат любую из упомянутых выше последовательностей, либо аминокислотных последовательностей, состоящих из не менее чем трех

последовательных аминокислот, содержащих часть упомянутых выше последовательностей.

[0331] В таблице 1 собраны все SEQ ID NO соответствующих аминокислотных последовательностей, содержащихся в CDR1-CDR3 вариабельной области легкой цепи, и CDR1-CDR3 вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR № 3. Однако в таблице 1 эти аминокислотные последовательности показаны только в качестве примеров и не ограничивают аминокислотную последовательность каждой CDR аминокислотными последовательностями в Таблице 1, но считалось, что CDR не ограничены CDR, которые состоят из этих аминокислотных последовательностей, но ими также могут быть области либо аминокислотных последовательностей, которые содержат любую из упомянутых выше последовательностей, либо аминокислотных последовательностей, состоящих из не менее чем трех последовательных аминокислот, содержащих часть упомянутых выше последовательностей.

[0332] [Таблица 1]

Таблица 1. Номера соответствующих аминокислотных последовательностей, содержащихся в CDR1-CDR3 вариабельных областей легкой цепи и тяжелой цепи антитела против hTfR № 3

Антитело №	вариабельная область легкой цепи			вариабельная область тяжелой цепи		
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
3	6, 7	8, 9	10	11, 12	13, 14	15, 16

[0333] [Пример 7] Измерение аффинности антитела против hTfR к TfR человека и обезьяны

Аффинность антитела против hTfR к TfR человека и обезьяны измеряли на Octet RED96 (ForteBio Inc., подразделение Pall Corporation), системе для анализа взаимодействий между биомолекулами с использованием интерферометрии биослоя (BLI). Основные принципы интерферометрии биослоя кратко объяснены ниже. Когда слой биомолекулы, иммобилизованной на поверхности наконечника датчика, облучают светом с определенной длиной волны, свет отражается от двух поверхностей, одной у биомолекулы и другой у внутреннего, эталонного слоя, создающего интерферирующие световые волны. Молекула в измеряемом образце связана с биомолекулой на поверхности наконечника датчика и таким образом увеличивает толщину слоев на наконечнике датчика,

что приводит к сдвигу между интерферирующими волнами. За счет измерения колебаний этого сдвига между интерферирующими волнами можно в реальном времени проводить определение количества молекул, связанных со слоем биомолекул, иммобилизованных на поверхности наконечника датчика и их кинетический анализ. Измерение проводили в общем согласно инструкции по использованию, прилагаемой к Octet RED96. В качестве TfR человека использовали рекомбинантный TfR человека (r TfR человека: Sino Biological Inc.), который имел аминокислотную последовательность внеклеточной области hTfR, т.е. цистеиновый остаток в позиции 89 от N-терминальной стороны до фенилаланина на C-конце, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:1, с гистидиновой меткой, присоединенной к N-концу. В качестве TfR обезьяны использовали рекомбинантный TfR обезьяны (r TfR обезьяны: Sino Biological Inc.), который имел аминокислотную последовательность внеклеточной области TfR обезьяны-крабоеда, т.е. цистеиновый остаток в позиции 89 с N-терминальной стороны до фенилаланина на C-конце, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, с гистидиновой меткой, присоединенной к N-концу.

[0334] Клональную линию 3, выбранную в примере 5, разводили средой RPMI 1640, содержащей добавку (1X) HAT (Life Technologies Inc.) и 10% эмбриональную телячью сыворотку с ультра низким IgG (Life Technologies Inc.) для того, чтобы регулировать плотность клеток до приблизительно 2×10^5 клеток/мл. В 1-л коническую колбу добавляли 200 мл каждой суспензии клеток, и культивирование проводили в течение 6-7 дней во влажных окружающих условиях при 37°C, 5% CO_2 и 95% воздуха, со встряхиванием со скоростью приблизительно 70 об/мин. Для сбора супернатанта культуры культуральную среду центрифугировали, а затем фильтровали через 0,22 мкм фильтр (Millipore Inc.). Собранный таким образом супернатант культуры загружали на колонку Protein G (объем колонки: 1 мл, GE Healthcare Inc.), которую заранее уравновешивали тремя объемами колонки 20 мМ буфера Tris (pH 8,0), содержащего 150 мМ NaCl. После промывания колонки 5 объемами колонки того же самого буфер, адсорбированные антитела элюировали 4 объемами колонки 50 мМ глицинового буфера (pH 2,8), содержащего 150 мМ NaCl, и собирали элюированные фракции. Элюированные фракции доводили до pH 7,0 посредством добавления 1 М буфера Tris (pH 8,0). В описанных ниже экспериментах их использовали в качестве очищенных продуктов антител против hTfR

№ 3.

[0335] Очищенный продукт антител против hTfR № 3 подвергали этапам 2-кратного разведения HBS-P+ (10 мМ HEPES, содержащий 150 мМ NaCl, 50 мкм EDTA и 0,05% поверхностно-активное вещество P20) для получения растворов антител 7 разных концентраций, 0,78125-50 нм (0,117-7,5 мкг/мл). Раствор антител использовали в качестве раствора образца. r TfR обезьяны и человека, соответственно, разводили HBS-P+ для получения 25 мкг/мл растворов, которые использовали в качестве раствора r TfR человека-ECD (Histag) и раствора r TfR-ECD обезьяны (Histag), соответственно.

[0336] Каждый из полученных выше растворов образцов добавляли посредством этапов 2-кратного разведения, 200 мкл/лунку, в 96-луночный планшет, черный (Greiner Bio-One Inc.). Каждый из полученных выше растворов r TfR-ECD человека (Histag) и растворов r TfR-ECD обезьяны (Histag) добавляли, 200 мкл/лунку, в заданные лунки. В соответствующие лунки для исходного уровня, диссоциации и промывания добавляли HBS-P+, 200 мкл/лунку. В лунки для регенерации добавляли 10 мМ глицин-HCl (pH 1,7), 200 мкл/лунку. В лунки для активации добавляли 0,5 мМ раствора $NiCl_2$, 200 мкл/лунку. Планшет и биодатчик (Biosensor/Ni-NTA: ForteBio Inc., подразделение Pall Corporation) устанавливали в предписанные позиции Octet RED96.

[0337] Octet RED96 использовали в условиях, показанных в таблице 2 ниже, для сбора данных, по которым затем, используя программное обеспечение для анализа, прилагаемое к Octet RED96, и подгоняя кривую реакции связывания к модели связывания 1:1 или модели связывания 2:1, измеряли константу скорости ассоциации (kon) и константу скорости диссоциации (koff) антител против hTfR с r TfR человека и r TfR обезьяны, и рассчитывали константу диссоциации (K_D). Измерение проводили при 25-30°C.

[0338] [Таблица 2]

Таблица 2. Рабочие условия Octet RED96

	Стадия	Время контакта (сек)	Скорость (об/мин)	Пороговый уровень
1	Исходный уровень 1	60	1000	-
2	Загрузка	600	1000	1,5-2,0
3	Исходный уровень 2	60	1000	-
4	Ассоциация	180	1000	-

5	Диссоциация	540	1000	-
6	Регенерация	5	1000	-
7	Промывание	5	1000	-
Стадии 6-7 повторяли 6-7 раз				
8	Активация	60	1000	-
Стадии 1-8 повторяли до измерения всех образцов				

[0339] Таблица 3 показывает результаты измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) антител против hTfR № 3 и константы диссоциации (k_D) с TfR человека и TfR обезьяны.

[0340] [Таблица 3]

Таблица 3 Аффинность антител против hTfR № 3 для TfR человека и TfR обезьяны

	kon ($M^{-1}c^{-1}$)	koff (c^{-1})	K_D (M)
TfR человека	$6,53\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$
TfR обезьяны	$3,89\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$

[0341] В результате измерения аффинности антител против hTfR с TfR человека константа диссоциации антител против hTfR № 3 с TfR человека составляла не более чем 1×10^{-12} М, а константа диссоциации с TfR обезьяны составляла не более чем 1×10^{-12} М. Результат показывает, что антитело против hTfR № 3 представляет антитело, имеющее высокую аффинность не только к TfR человека, но также к TfR обезьяны.

[0342] [Пример 7-2] Оценка переноса антител против hTfR в головной мозг, используя мышей

Затем проводили оценку переноса в головной мозг через BBB для антител против hTfR № 3 посредством использования нокаутированных по hTfR мышей (мышей hTfR-KI), у которых ген, кодирующий внеклеточную область рецептора трансферрина мышей был заменен геном, кодирующим внеклеточную область рецептора трансферрина человека. Мышей hTfR-KI получали посредством способа, в целом описанного ниже. Кроме того, в качестве антител против hTfR № 3 использовали очищенные полученные в примере 7 продукты.

[0343] Химически синтезировали фрагмент ДНК, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:45, в котором ген устойчивости к неомицину, фланкированный последовательностями loxP, помещали на 3'-стороне кДНК, кодирующей химерный hTfR,

внутриклеточная область которого состояла из аминокислотной последовательности мышиного TfR, а внеклеточная область состояла из аминокислотной последовательности человеческой hTfR последовательности. Этот фрагмент ДНК обычным способом вставляли в направленный вектор, имеющий в качестве последовательности 5'-плеча нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:46, а в качестве последовательности 3'-плеча нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:47, и конструкцию вводили в мышиные ES клетки посредством электропорации. Мышиные ES клетки, в которые был введен ген, подвергали селекционному культивированию в среде в присутствии неомицина для селекции тех мышиных ES клеток, в которых направленный вектор был встроен в хромосому через гомологичную рекомбинацию. Полученные таким образом рекомбинантные мышиные ES клетки инъецировали в эмбрионы ICR мышей на стадии 8 клеток (эмбрионы-хозяева), и полученные таким образом эмбрионы имплантировали псевдобеременным мышам (мышам-реципиентам), которые были получены посредством спаривания с мышами, подвергнутыми вазолигатуре. Полученное потомство (химерных мышей) обследовали на цвет их шерсти, и отбирали тех мышей, которые имели более высокую долю белой шерсти в их общем волосяном покрове, т.е. тех мышей, у которых ES клетки вносили больший вклад в развитие отдельных организмов. Каждую из этих химерных мышей спаривали с ICR мышами для получения мышей F1. Отбирали мышей F1 с белой шерстью, анализировали ДНК, выделенную из ткани их хвостов, и тех мышей, у которых ген рецептор трансферрина мышей в их хромосомах был заменен химерным hTfR, относили к мышам hTfR-KI.

[0344] Очищенный продукт антител против hTfR № 3 флуоресцентно метили флуоресцинизотиоцианатом (FITC), используя Fluorescein Labeling Kit-NH2 (Dojindo Laboratories) согласно приложенной инструкции. Получали раствор PBS, содержащий флуоресцентно меченые FITC антитела. Раствор PBS антител внутривенно инъецировали мыши hTfR-KI (самец, в возрасте 10-12 недель) с дозировкой антител против hTfR 3 мг/кг. В качестве контроля, раствор PBS, содержащий мышиный IgG1 (Sigma Inc.), флуоресцентно меченый FITC таким же образом, как описано выше, внутривенно инъецировали мыши hTfR-KI (самец, в возрасте 10-12 недель) в дозе 3 мг/кг. Приблизительно через восемь часов после внутривенной инъекции все тело промывали физиологическим солевым раствором, и получали головной мозг (часть, включающую большой

мозг и мозжечок). Вырезанный таким образом головной мозг взвешивали (сырая масса), а затем ткани головного мозга гомогенизировали с помощью T-PER (Thermo Fisher Scientific Inc.), содержащего смесь ингибиторов протеаз (Sigma Inc.). Гомогенат центрифугировали, супернатант собирали, и количество флуоресцентно меченых FITC антител, содержащихся в супернатанте, измеряли следующим образом. Сперва в каждую лунку планшета с высокой степенью связывания (Meso Scale Diagnostics Inc.) добавляли 10 мкл антител против FITC (Bethyl Inc.) и оставляли стоять в течение одного часа для того, чтобы иммобилизовать их на планшете. Затем планшет блокировали посредством добавления в каждую лунку 150 мкл блокирующего буфера SuperBlock в PBS (Thermo Fisher Scientific Inc.) и встряхивания планшета в течение одного часа. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл супернатанта гомогената тканей головного мозга, и планшет встряхивали в течение одного часа. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл антимышиных антител (Козьих) SULFO-TAG (Meso Scale Diagnostics Inc.), и встряхивание продолжали в течение одного часа. Затем в каждую лунку добавляли 150 мкл буфера считывания T (Meso Scale Diagnostics Inc.), и величину люминесценции из каждой лунки считывали на ридере Sector™ Imager 6000. Количество антител против hTfR, содержащихся на один грамм головного мозга (сырая масса) (концентрация антител против hTfR в тканях головного мозга) рассчитывали посредством получения стандартной кривой на основе измерений стандартных образцов, содержащих известные концентрации флуоресцентно меченых FITC антител против hTfR, а затем интерполируя измерение каждого из образцов со ссылкой на стандарт. Результаты показаны в таблице 4.

[0345] Концентрация антител против hTfR № 3 в тканях головного мозга была приблизительно в 27,8 раз больше, чем концентрация в контроле. Результат означает, что антитела против hTfR № 3 проходят в головной мозг, активно проходя через BBB.

[0346] [Таблица 4]

Таблица 4. Концентрация антител против hTfR в тканях головного мозга

Антитела №	Ткани головного мозга (мкг/г сырой массы)	Относительное значение к контролю
Контроль	0,003	1

3	0,0833	27,8

[0347] [Пример 8] Фармакокинетический анализ антител против hTfR у обезьяны

Антитело против hTfR № 3 вводили внутривенно один раз самцу обезьяны-крабоеда в дозировке 5,0 мг/кг, а через 8 часов после введения проводили промывание всего тела физиологическим солевым раствором. В качестве отрицательного контроля обезьяну, которая не получала антител против hTfR, таким же образом подвергали промыванию всего тела. После промывания иссекали ткани головного мозга, включая продолговатый мозг. Используя ткани головного мозга измеряли концентрацию антител против hTfR, и проводили иммуногистохимическое окрашивание. Используемыми антителами против hTfR № 3 были продукты очистки антител, описанных в примере 7.

[0348] Измерение концентрации антител против hTfR в тканях головного мозга проводили, в значительной степени следуя описанной ниже методике. Собранные ткани головного мозга делили на большой мозг, мозжечок, гиппокамп и продолговатый мозг, и их, соответственно, гомогенизировали буфером RIPA (Wako Pure Chemical Industries Inc.), содержащим смесь ингибиторов протеаз (Sigma-Aldrich Inc.), и центрифугировали для сбора супернатанта. В лунки планшета с высокой степенью связывания (Meso Scale Diagnostics Inc.) добавляли аффинно очищенные козьи антимышиные IgG Fcγ pAb (Jackson ImmunoResearch Inc.), 10 мкл каждого, и планшет оставляли стоять в течение одного часа для иммобилизации антител. Затем планшет блокировали посредством добавления в каждую лунку 150 мкл блокирующего буфера SuperBlock в PBS (Thermo Fisher Scientific Inc.) и встряхивали в течение одного часа. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл супернатанта гомогената тканей головного мозга, и планшет встряхивали в течение одного часа. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл аффинно очищенных козьих антимышиных IgG Fab-Biotin (Jackson ImmunoResearch Inc.), и встряхивание продолжали в течение одного часа. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл стрептавидина SULFO-Tag (Meso Scale Diagnostics Inc.), и встряхивание продолжали в течение 30 минут. В каждую лунку добавляли 150 мкл буфера считывания T (Meso Scale Diagnostics Inc.), и величину люминесценции из каждой лунки считывали на ридере Sector™ Imager 6000 (Meso Scale Diagnostics). Количество антител против hTfR, содержащихся на один грамм головного мозга (сырая масса)

(концентрацию антител против hTfR в тканях головного мозга) рассчитывали посредством получения стандартной кривой на основе измерения стандартных образцов, содержащих известные концентрации антител против hTfR, а затем интерполируя измерение каждого из образцов со ссылкой на стандарт.

[0349] Результат измерения концентрации антител против hTfR в тканях головного мозга показан в таблице 5. Наблюдали, что антитела против hTfR № 3 накапливаются во всех частях из большого мозга, мозжечка, гиппокампа и продолговатого мозга. Эти результаты демонстрируют, что антитела против hTfR № 3 обладали свойством проходить через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в тканях головного мозга, и показывают, что посредством связывания этих антител с фармацевтическим средством, которое необходимо доставить для функционирования в тканях головного мозга, можно обеспечить эффективное накапливание этих фармацевтических средств в тканях головного мозга.

[0350] [Таблица 5]

Таблица 5. Концентрация антител против hTfR в тканях головного мозга (мкг/г сырой массы)

Антитело №	большой мозг	мозжечок	гиппокамп	шейный отдел спинного мозга
3	0,72	0,6	0,33	0,31

[0351] Иммуногистохимическое окрашивание антител против hTfR в этих тканях головного мозга проводили, в целом следуя описанным ниже методикам. Собранные ткани быстро замораживали до -80°C в Tissue-Tek Cryo 3DM (Sakura Finetek Inc.) для получения замороженных блоков тканей. Замороженные блоки нарезали на 4-мкм срезы, которые накладывали на покрытые MAS предметные стекла (Matsunami Glass Inc.). Срезы тканей вводили в реакцию с 4% параформальдегидом (Wako Pure Chemical Industries Inc.) в течение 5 минут при 4°C и фиксировали на предметных стеклах. Затем срезы тканей вводили в реакцию с раствором метанола, содержащим 0,3% перекись водорода (Wako Pure Chemical Industries Inc.) в течение 30 мин. Для инактивации собственных пероксидаз. Затем предметные стекла блокировали посредством реакции с блокирующим буфером SuperBlock в PBS в течение 30 мин. При комнатной температуре. Затем срезы тканей вводили в реакцию с антителами против тяжелой и легкой цепи IgG мышей (Bethyl

Laboratories Inc.) в течение одного часа при комнатной температуре. Срезам тканей обеспечивали возможность изменения цвета с помощью субстрата DAB (3,3'-диаминобензидин, Vector Laboratories Inc.), доокрашивали раствором гематоксилина Майера (Merck Inc.), обезвоживали, очищали, укладывали и рассматривали под микроскопом.

[0352] На Фиг. 1 представлен результат иммуногистохимического окрашивания антител против hTfR в коре головного мозга. В коре головного мозга обезьян, которым вводили антитела против hTfR № 3, наблюдали специфическое окрашивание кровеносных сосудов (Фиг. 1b). Кроме того, также наблюдали специфическое обширное окрашивание области паренхимы головного мозга вне кровеносных сосудов. В отличие от этого, в коре головного мозга контрольной обезьяны, которой не вводили антитела против hTfR, окрашивание не наблюдалось, указывая, что фонового окрашивания почти не было (Фиг. 1a).

[0353] На Фиг. 2 представлен результат иммуногистохимического окрашивания антител против hTfR в гиппокампе. В коре головного мозга обезьян, которым вводили антитела против hTfR № 3, наблюдали специфическое окрашивание кровеносных сосудов (Фиг. 2b). Кроме того, также наблюдали специфическое окрашивание нервоподобных клеток, а также наблюдали специфическое и обширное окрашивание области паренхимы головного мозга вне кровеносных сосудов. С другой стороны, окрашивание не наблюдалось в гиппокампе контроля без введения антител против hTfR, указывая, что фонового окрашивания почти не было (Фиг. 2a).

[0354] На Фиг. 3 представлен результат иммуногистохимического окрашивания антител против hTfR в мозжечке. В коре головного мозга обезьян, которым вводили антитела против hTfR № 3, наблюдали специфическое окрашивание кровеносных сосудов (Фиг. 3b). Кроме того, также наблюдали специфическое окрашивание клеток Пуркинье. В отличие от этого, окрашивание не наблюдалось в мозжечке контроля без введения антител против hTfR, указывая, что фонового окрашивания почти не было (Фиг. 3a).

[0355] Из приведенных выше результатов иммуногистохимического окрашивания большого мозга, гиппокампа и мозжечка было обнаружено, что антитела против hTfR № 3 могут связываться с hTfR, находящимися на эндотелии кровеносных

сосудов головного мозга, а после связывания с hTfR они проходят через гематоэнцефалический барьер и переходят в паренхиму головного мозга, а дальше из паренхимы головного мозга в нервоподобные клетки в гиппокампе, и поглощаются клетками Пуркинье в мозжечке.

[0356] [Пример 9] Получение гуманизированных антител против hTfR

Проводили гуманизацию аминокислотной последовательности, содержащейся в вариабельных областях легкой цепи и тяжелой цепи антитела против hTfR № 3. Таким образом, получали гуманизированную вариабельную область легкой цепи, имеющую одну из аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:17 - SEQ ID NO:22, и гуманизированную вариабельную область тяжелой цепи, имеющую одну из аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:31 - SEQ ID NO:36.

[0357] [Пример 10] Получение генов, кодирующих гуманизированные антитела против hTfR

Для упомянутых выше антител против hTfR № 3 искусственно синтезировали фрагменты ДНК, которые содержали ген, кодирующий полноразмерную легкую цепь и тяжелую цепь, имеющие вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR, соответственно. При этом добавляли последовательности MluI и последовательность, кодирующую лидерный пептид, в этом порядке от 5′ конца, на 5' стороне гена, кодирующего полноразмерную легкую цепь, а на 3' стороне добавляли последовательность NotI. И добавляли последовательности MluI и последовательность, кодирующую лидерный пептид, в этом порядке от 5′ конца, на 5' стороне гена, кодирующего полноразмерную тяжелую цепь, а на 3' стороне добавляли последовательность NotI. Введенный выше лидерный пептид предназначен для функционирования в качестве сигнала секреции при экспрессии легкой цепи и тяжелой цепи гуманизированного антитела в клетках млекопитающих в качестве клеток-хозяев для того, чтобы секретировать из клеток легкую цепь и тяжелую цепь.

[0358] Для легкой цепи антитела против hTfR № 3 синтезировали фрагмент ДНК (SEQ ID NO:24), который содержал ген, кодирующий полноразмерную легкую цепь (легкую цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3), состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:23, которая имела в

вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18.

[0359] В отношении легкой цепи антитела против hTfR № 3, также синтезировали

фрагмент ДНК (SEQ ID NO:26), кодирующий полноразмерную аминокислотную последовательность легкой цепи (легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3-2), состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:25, которая имела в вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:20;

фрагмент ДНК (SEQ ID NO:28), кодирующий полноразмерную аминокислотную последовательность легкой цепи (легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3-3), состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:27, которая имела в вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:21;

фрагмент ДНК (SEQ ID NO:30), кодирующий полноразмерную аминокислотную последовательность легкой цепи (легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3-4), состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:29, которая имела в вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:22.

[0360] Для тяжелой цепи антитела против hTfR № 3 синтезировали фрагмент ДНК (SEQ ID NO:38), который кодировал полноразмерную тяжелую цепь (тяжелую цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3), состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:37, которая имела в вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32. Тяжелой цепью гуманизированного антитела против hTfR, кодируемой фрагментом ДНК, показанным как SEQ ID NO:38, является IgG1.

[0361] Кроме того, для тяжелой цепи антитела против hTfR № 3 также синтезировали фрагмент ДНК (SEQ ID NO:40), кодирующий полноразмерную аминокислотную последовательность тяжелой цепи (тяжелой цепи IgG4 гуманизированного антитела против hTfR № 3), состоящей из аминокислотной последовательности SEQ NO:39, которая имела в вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:32;

Тяжелой цепью гуманизированного антитела против hTfR, кодируемой фрагментом ДНК, показанным как SEQ ID NO:40, является IgG4.

[0362] [Пример 11] Конструирование экспрессирующего вектора гуманизированного антитела против hTfR

Вектор pEF/myc/nuc (Invitrogen Inc.) расщепляли с помощью KpnI и NcoI для вырезания области, содержащей промотор EF-1α и его первый интрон, и это была T4 ДНК полимераза с тупыми концами. Область, содержащую энхансер/промотор CMV и интрон, удаляли из pCI-neo (Invitrogen Inc.) посредством ее расщепления BglII и EcoRI, а остальным фрагментом, оставшимся таким образом, была T4 ДНК полимераза с тупыми концами. Для получения вектора pE-neo в нее вставляли упомянутую выше область, содержащую промотор EF-1α и его первый интрон. Этот вектор, pE-neo, расщепляли с помощью SfiI и BstXI для удаления области приблизительно 1 kb, содержащей ген устойчивости к неомицину. ПЦР проводили с использованием в качестве матрицы pcDNA3,1/Hygro(+)(Invitrogen) и с использованием праймера Hyg-Sfi5' (SEQ ID NO:43) и праймера Hyg-BstX3' (SEQ ID NO:44) для амплификации гена гидромицина. Для получения вектора pE-hygr амплифицированный таким образом ген гидромицин расщепляли с помощью SfiI и BstXI и вставляли в упомянутый выше вектор pE-neo, из которого был удален ген устойчивости к неомицину.

[0363] Векторы pE-hygr и pE-neo расщепляли с помощью как MluI, так и NotI. Фрагмент ДНК (SEQ ID NO:24), кодирующий легкую цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3, и фрагмент ДНК (SEQ ID NO:38), кодирующий тяжелую цепь антитела, оба синтезированы в примере 10, расщепляли с помощью MluI и NotI, и полученные таким образом фрагменты вставляли в вектор pE-hygr и вектор pE-neo, соответственно, между их участками MluI и NotI. Полученные таким образом векторы в описанных ниже экспериментах использовали в качестве экспрессирующего вектора для легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, pE-hygr(LC3), и в качестве экспрессирующего вектора для тяжелой цепи антитела, pE-neo(HC3).

[0364] Кроме того, в отношении легкой цепи антитела против hTfR № 3, следующее фрагменты, синтезированные в примере 10, а именно:

фрагмент ДНК (SEQ ID NO:26), кодирующий легкую цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3-2,

фрагмент ДНК (SEQ ID NO:28), кодирующий легкую цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3-3, и

фрагмент ДНК (SEQ ID NO:30), кодирующий легкую цепь

гуманизированного антитела против hTfR № 3-4,

расщепляли с помощью MluI и NotI и вставляли в вектор pE-hygr между его участками MluI и NotI для получения

pE-hygr(LC3-2), экспрессирующего вектора для легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3-2,

pE-hygr(LC3-3), экспрессирующего вектора для легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3-3, а

pE-hygr(LC3-4), экспрессирующего вектора для легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3-4, соответственно.

[0365] Кроме того, таким же образом, как описано выше в отношении тяжелой цепи антитела против hTfR № 3, фрагмент ДНК (SEQ ID NO:40), кодирующий тяжелую цепь IgG4 гуманизированного антитела против hTfR № 3, синтезированную в примере 10, расщепляли с помощью MluI и NotI и вставляли в вектор pE-neo между его участками MluI и NotI для получения pE-neo(HC3-IgG4), экспрессирующего вектора для тяжелой цепи IgG4 гуманизированного антитела против hTfR № 3.

[0366] [Пример 12] Получение клеток для экспрессии гуманизированных антител против hTfR

Клетки CHO (CHO-K1: купленные у американской коллекции типовых культур) трансформировали с помощью pE-hygr(LC3), вектора для экспрессии легкой цепи, и pE-neo(HC3), вектора для экспрессии тяжелой цепи, и тот и другой получали в примере 11, следующим образом, используя GenePulser (Bio-Rad Inc.). Трансформацию клеток в целом проводили следующим образом. Клетки CHO-K1, 5×10^5, высевали в 3,5-см чашку для культивирования, содержащую среду CD OptiCHO™ (Life Technologies Inc.), и культивировали в течение ночи при 37°C, 5% CO_2. Среду заменяли средой Opti-MEM™ I (Life Technologies Inc.), и клетки суспендировали при плотности 5×10^6 клеток/мл. Брали одну сотую мкл суспензии клеток, в которую добавляли 5 мкл каждого из раствора pE-hygr(LC3) и раствора плазмидной ДНК pE-neo(HC3), оба разводили средой Opti-MEM™ I до 100 мкг/мл. Эти плазмиды вводили в клетки посредством электропорации, используя GenePulser (Bio-Rad Inc.). Затем клетки культивировали в течение ночи в условиях 37°C, 5% CO_2 и подвергали селекционному культивированию в среде D OptiCHO™, дополненной 0,5 мг/мл гидромицина и 0,8 мг/мл G418.

[0367] Затем клетки, отобранные выше посредством селекционного культивирования, высевали на 96-луночные планшеты таким образом, чтобы посеять не более чем одну клетку на лунку

посредством предельного разведения. Затем клетки культивировали в течение приблизительно 10 дней таким образом, чтобы образовались моноклональные колонии. Собирали соответствующие супернатанты культуры лунок, в которых образовалась моноклональная колония, количество гуманизированных антител, содержащихся в супернатантах культур, определяли посредством ELISA, и отбирали клеточные линии с высокой экспрессией гуманизированных антител.

[0368] Упомянутый выше ELISA проводили в общем следующим образом. В каждую лунку 96-луночных микротитровальных планшетов (Nunc Inc.) добавляли 100 мкл раствора козьих поликлональных антител против IgG человека, разведенных 0,05 М натриево бикарбонатного буфера (pH 9,6) до 4 мкг/мл, и планшет оставляли стоять в течение по меньшей мере одного часа при комнатной температуре для того, чтобы обеспечить адсорбцию антител планшетами. Затем после промывания лунок три раза PBS-T в каждую лунку добавляли 200 мкл блокирующего буфера Starting Block (PBS) (Thermo Fisher Scientific Inc.), и планшеты оставляли стоять в течение 30 минут при комнатной температуре. После промывания каждой лунки PBS-T три раза в каждую лунку добавляли супернатант культуры или стандартный продукт IgG человека, который был разведен PBS, дополненным 0,5% BSA и 0,05% Tween20 (PBS-BT) до нужных концентраций, в количестве 100 мкл, и планшеты оставляли стоять в течение по меньшей мере одного часа при комнатной температуре. После промывания планшетов три раза PBS-T в каждую лунку добавляли 100 мкл раствора меченых HRP поликлональных антител против IgG человека, который был разведен PBS-BT, и планшеты оставляли стоять в течение по меньшей мере одного часа при комнатной температуре. После промывания лунок три раза PBS-T в каждую лунку добавляли 0,4 мг/мл о-фенилендиамина в цитратно-фосфатном буфере (pH 5,0) в количестве 100 мкл, и лунки оставляли стоять в течение 8-20 минут при комнатной температуре. Затем для завершения реакции в каждую лунку добавляли 1 моль/л серной кислоты в количестве 100 мкл, и измеряли поглощающую способность для каждой лунки при 490 нм, используя 96-луночный планшет-ридер. Клетки, соответствующие лункам, которые демонстрировали упомянутые выше измерения, относили к клеточной линии с высокой экспрессией для гуманизированных антител против hTfR № 1. Их обозначали, как экспрессирующая антитела № 3 клеточная линия.

[0369] Кроме того, таким же образом клетки CHO трансформировали с помощью экспрессирующего вектора легкой цепи pE-hygr(LC3-2) и экспрессирующего вектора тяжелой цепи pE-neo(HC3), и тот и другой получали в примере 11, и получали клеточную линию с высокой экспрессией для гуманизированных антител против hTfR № 3-2. Их обозначали экспрессирующая антитела № 3-2 клеточная линия.

[0370] Кроме того, таким же образом клетки CHO трансформировали с помощью экспрессирующего вектора легкой цепи pE-hygr(LC3-3) и экспрессирующего вектора тяжелой цепи pE-neo(HC3), и тот и другой получали в примере 11, и получали клеточную линию с высокой экспрессией для гуманизированных антител против hTfR № 3-3. Их обозначали экспрессирующая антитела № 3-3 клеточная линия.

[0371] Кроме того, таким же образом клетки CHO трансформировали с помощью экспрессирующего вектора легкой цепи pE-hygr(LC3-4) и экспрессирующего вектора тяжелой цепи pE-neo(HC3), и тот и другой получали в примере 11, и получали клеточную линию с высокой экспрессией для гуманизированных антител против hTfR № 3-4. Их обозначали экспрессирующая антитела № 3-4 клеточная линия.

[0372] Кроме того, таким же образом клетки CHO трансформировали с помощью экспрессирующего вектора легкой цепи pE-hygr(LC3) и экспрессирующего вектора тяжелой цепи pE-neo(HC3-IgG4), и тот и другой получали в примере 11, и получали клеточную линию с высокой экспрессией для гуманизированных антител против hTfR № 3(IgG4). Их обозначали экспрессирующая антитела № 3(IgG4) клеточная линия.

[0373] Кроме того, таким же образом клетки CHO трансформировали с помощью экспрессирующего вектора легкой цепи pE-hygr(LC3-2) и экспрессирующего вектора тяжелой цепи pE-neo(HC3-IgG4), и тот и другой получали в примере 11, и получали клеточную линию с высокой экспрессией для гуманизированных антител против hTfR № 3-2 (IgG4). Их обозначали экспрессирующая антитела № 3-2 (IgG4) клеточная линия.

[0374] [Пример 13] Очистка гуманизированных антител против hTfR

Экспрессирующую антитела № 3 клеточную линию, экспрессирующую антитела № 3-2 клеточную линию, экспрессирующую антитела № 3-3 клеточную линию и экспрессирующую антитела № 3-4

клеточную линию, полученные в примере 12, соответственно, разводили средой CD OptiCHO™ до плотности приблизительно 2×10^5 клеток/мл. Суспензии клеток, 200 мл, добавляли в коническую колбу 1 л, и культивировали в течение 6-7 дней во влажных окружающих условиях при 37°C, 5% CO_2, 95% воздуха со встряхиванием со скоростью приблизительно 70 об/мин. Для получения супернатанта культуры каждый супернатант культуры собирали посредством центрифугирования и фильтровали через 0,22 мкм фильтр (Millipore Inc.). В каждый полученный таким образом супернатант культуры добавляли пять объемов 20 мМ буфера Tris (pH 8,0), содержащего 150 мМ NaC, и загружали на колонку Protein A (объем колонки: 1 мл, Bio-Rad Inc.), которую заранее уравновешивали тремя объемами колонки 20 мМ буфера Tris (pH 8,0), содержащего 150 мМ NaCl. Затем колонку промывали пятью объемами колонки того же самого буфера, и адсорбированные гуманизированные антитела элюировали четырьмя объемами колонки 50 мМ глицинового буфера (pH 2,8), содержащего 150 мМ NaCl, и собирали элюированные фракция. Элюированные фракции добавляли и нейтрализовали 1 М буфера Tris (pH 8,0) и использовали в качестве препарата очищенных антител.

[0375] В сказанном выше очищенные антитела из супернатанта культуры экспрессирующей антитела № 3 клеточной линии обозначали гуманизированные антитела против hTfR № 3. Очищенные антитела из супернатанта культуры экспрессирующей антитела № 3-2 клеточной линии обозначали гуманизированные антитела против hTfR № 3-2. Очищенные антитела из супернатанта культуры экспрессирующей антитела № 3-3 клеточной линии обозначали гуманизированные антитела против hTfR № 3-3. Очищенные антитела из супернатанта культуры экспрессирующей антитела № 3-4 клеточной линии обозначали гуманизированные антитела против hTfR № 3-4.

[0376] Кроме того, экспрессирующую антитела № 3(IgG4) клеточную линию и экспрессирующую антитела № 3-2 (IgG4) клеточную линию, полученные в примере 12, также культивировали таким же образом, как описано выше, и из их супернатантов культуры получали очищенные гуманизированные антитела против hTfR № 3(IgG4) и гуманизированные антитела против hTfR № 3-2 (IgG4), соответственно. Два этих антитела использовали в фармакокинетическом анализе, используя обезьян, описанных в примере 15.

[0377] [Пример 14] Измерение аффинности гуманизированных

антител против hTfR к TfR человека и TfR обезьяны

Аффинность гуманизированных антител против hTfR, полученных в примере 13, к TfR человека и обезьяны измеряли посредством способа, описанного в примере 7. Таблица 6 показывает результат измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) и константы диссоциации (k_D) гуманизированных антител против hTfR № 3-3-4 (соответствующих № 3-3-4, соответственно, в таблице) с TfR человека.

[0378] [Таблица 6]

Таблица 6. Аффинность гуманизированных антител против hTfR с TfR человека

Антитело №	Kon ($M^{-1}c^{-1}$)	Koff (c^{-1})	k_D (M)
3	$1,19*10^{6}$	$<1,0*10^{-7}$	$<1,0*10^{-12}$
3-2	$6,06*10^{5}$	$1,45*10^{-5}$	$<2,39*10^{-11}$
3-3	$6,00*10^{5}$	$1,25*10^{-5}$	$<2,09*10^{-11}$
3-4	$1,01*10^{6}$	$1,0*10^{-7}$	$<1,0*10^{-12}$

[0379] В таблице 7 показан результат измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) и константы диссоциации (k_D) гуманизированных антител против hTfR № 3-3-4 (соответствующих № 3-3-4, соответственно, в таблице) с TfR обезьяны.

[0380] [Таблица 7]

Антитело №	Kon ($M^{-1}c^{-1}$)	Koff (c^{-1})	k_D (M)
3	$6,03*10^{5}$	$6,76*10^{-4}$	$1,12*10^{-9}$
3-2	$4,95*10^{5}$	$8,76*10^{-4}$	$1,77*10^{-9}$
3-3	$4,88*10^{5}$	$9,32*10^{-4}$	$1,91*10^{-9}$
3-4	$5,19*10^{5}$	$1,35*10^{-4}$	$2,60*10^{-10}$

[0381] Результат измерения аффинности гуманизированных антител против hTfR № 3-3-4 к TfR человека показал, что константа диссоциации между гуманизированными антителами против hTfR № 3 и 3-4 и TfR человека была менее чем 1×10^{-12} M (Таблица 6). А константа диссоциации между гуманизированными антителами против hTfR № 3-2 и 3-3 и TfR человека была $2,39\times10^{-11}$ M и $2,09\times10^{-11}$ M, соответственно. В то же самое время константа диссоциации между предварительно гуманизированными антителами против hTfR (антитела № 3), соответствующими этим антителам и TfR человека была: 1×10^{-12} M (Таблица 3). Эти результаты демонстрируют, что высокая аффинность этих предварительно

гуманизированных антител против hTfR к TfR человека сохранялась после гуманизации антител.

[0382] Затем глядя на результат измерения аффинности гуманизированных антител против hTfR к TfR обезьяны, в отношении гуманизированных антител против hTfR № 3-3-4, хотя константа диссоциации антител против hTfR № 3, соответствующих им предварительно гуманизированных антител, с TfR обезьяны была менее чем 1×10^{-12} М, их константа диссоциации после гуманизации была от $2,60\times10^{-10}$ М до $1,91\times10^{-9}$ М, показывая снижение аффинности к TfR обезьяны. В отношении гуманизированных антител против hTfR № 3, хотя наблюдали снижение аффинности к TfR обезьяны, результат означает, что высокая аффинность при предварительной гуманизации антител против hTfR к TfR обезьяны не была потеряна после их гуманизации, но в целом сохранялась.

[0383] [Пример 15] Фармакокинетический анализ гуманизированных антител против hTfR у обезьяны

Используя обезьян проводили фармакокинетические анализ четырех антител: гуманизированных антител против hTfR № 3, гуманизированных антител против hTfR № 3-2, гуманизированных антител против hTfR № 3 (IgG4) и гуманизированных антител против hTfR № 3-2 (IgG4). Кроме того, тяжелой цепью гуманизированного антитела против hTfR № 3 был IgG1, хотя в гуманизированном антителе против hTfR № 3 (IgG4) тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3 была преобразована в IgG4, причем ее вариабельная область осталась незатронутой. Кроме того, тяжелой цепью гуманизированного антитела против hTfR № 3-2 был IgG1, хотя в гуманизированном антителе против hTfR № 3-2 (IgG4) тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3-2 была преобразована в IgG4, причем ее вариабельная область осталась незатронутой. Эти четыре антитела, соответственно, один раз внутривенно вводили самцам обезьян-крабоедов в дозировке 5,0 мг/кг, и образец их периферической крови брали перед введением, через 2 минуты, 30 минут, 2 часа, 4 часа и через 8 часов после введения, а затем их подвергали промыванию всего тела. В качестве отрицательного контроля трастузумаб (Герцептин™, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), гуманизированные антитела против белка HER2, таким же образом вводили внутривенно один раз одной обезьяне, и образец ее периферической крови брали перед введением, через 2 минуты, 30 минут, 2 часа, 4 часа и через 8 часов после введения, а затем ее подвергали промыванию всего

тела. После промывания иссекали ткани головного мозга и спинного мозга, включая продолговатый мозг и другие ткани (печень, сердце, селезенку и костный мозг). Используя эти ткани головного мозга и спинного мозга и другие ткани, измеряли концентрацию гуманизированного антитела против hTfR, и проводили иммуногистохимическое окрашивание.

[0384] Измерение концентрации гуманизированных антител против hTfR в тканях и периферической кровь проводили, в значительной степени следуя описанной ниже методике. Кроме того, что касается головного мозга, полученные ткани разделяли на кору головного мозга, мозжечок, гиппокамп и продолговатый мозг, а затем измеряли концентрацию гуманизированных антител против hTfR. Соответствующие ткани, полученные таким образом, гомогенизировали с помощью буфера RIPA (Wako Pure Chemical Industries Inc.), содержащего смесь ингибиторов протеаз (Sigma-Aldrich Inc.), центрифугировали и собирали супернатант. Из упомянутой выше периферической крови выделяли сыворотку. Козьи биотинилированные антитела против Каппа легкой цепи IgG человека (Immuno-Biological Laboratories Co, Ltd.), антитела Sulfo-tag против человеческого IgG (H+L) (Bethyl Inc.) и гомогенат ткани головного мозга добавляли на стрептавидиновый планшет (Meso Scale DiagNotics Inc.), блокировали блокирующим буфером SuperBlock в PBS (Thermo Fisher Scientific Inc.), и планшет встряхивали в течение одного часа для иммобилизации. В каждую лунку добавляли 150 мкл буфера считывания T (Meso Scale DiagNotics Inc.), и величину люминесценции из каждой лунки измеряли на ридере Sector™ Imager 6000. Количество антител, содержащихся в каждой ткани и периферической крови, рассчитывали посредством получения стандартной кривой на основе измерения стандартных образцов, содержащих известные концентрации антител против hTfR, и затем интерполируя измерение каждого из образцов со ссылкой на стандарт. Измерение концентрации повторяли три раза для каждого образца.

[0385] В таблице 9 показан результат измерения концентрации гуманизированных антител против hTfR в тканях головного мозга и спинного мозга.

[0386] [Таблица 8]

Таблица 8. концентрация гуманизированных антител против hTfR в тканях головного мозга (мкг/г сырой массы)

Антитело №	кора	мозжечок	гиппокамп	продолговатый	спинной

	головного мозга			мозг	мозг
3	0,67±0,12	0,61±0,02	0,49±0,02	0,59±0,10	0,46±0,17
3-2	1,05±0,07	0,72±0,04	0,72±0,07	0,69±0,03	0,46±0,02
3(IgG4)	0,65±0,05	0,59±0,03	0,56±0,02	0,59±0,02	0,46±0,07
3-2(IgG4)	0,76±0,02	0,57±0,07	0,62±0,05	0,73±0,16	0,48±0,03
Отрицательный контроль	0,0082±0,0032	0,0090±0,0067	0,0053±0,0009	0,011±0,003	0,15±0,04

[0387] Наблюдали, что все антитела, т.е. Гуманизированное антитело против hTfR № 3, гуманизированное антитело против hTfR № 3-2, гуманизированное антитело против hTfR № 3 (IgG4) и гуманизированное антитело против hTfR № 3-2 (IgG4), накапливаются в коре головного мозга, мозжечке, гиппокампе, продолговатом мозге и спинном мозге (Таблица 8). Соответствующее накопленное количество было следующим:

у гуманизированных антител против hTfR № 3 больше приблизительно в 82 раза в коре головного мозга, приблизительно в 68 раз в мозжечке, приблизительно в 92 раза в гиппокампе, приблизительно в 54 раз в продолговатом мозге и приблизительно в 3,1 раза в спинном мозге по сравнению с отрицательным контролем, трастузумабом (Герцептин™),

у гуманизированных антител против hTfR № 3-2 больше приблизительно в 128 раз в коре головного мозга, приблизительно в 80 раз в мозжечке, приблизительно в 136 раз в гиппокампе, приблизительно в 63 раза в продолговатом мозге, приблизительно в 3,1 раза в спинном мозге по сравнению с отрицательным контролем, трастузумабом,

у гуманизированных антител против hTfR № 3 (IgG4) больше приблизительно в 79 раз в коре головного мозга, приблизительно в 66 раз в мозжечке, приблизительно в 106 раз в гиппокампе, приблизительно в 54 раза в продолговатом мозге, приблизительно в 3,1 раза в спинном мозге по сравнению с отрицательным контролем, трастузумабом, а

у гуманизированных антител против hTfR № 3-2 (IgG4) больше приблизительно в 93 раза в коре головного мозга, приблизительно в 63 раза в мозжечке, приблизительно в 117 раз в гиппокампе, приблизительно в 66 раз в продолговатом мозге, приблизительно в 3,2 раза в спинном мозге по сравнению с отрицательным контролем, трастузумабом (Таблица 9).

Эти результаты показывают, что эти четыре гуманизированных антитела против hTfR обладают свойством, которое позволяет им проходить через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в тканях головного мозга, и что теперь можно обеспечить эффективное накопление там фармацевтических средств, которые должны быть задействованы в тканях головного мозга, посредством связывания таких фармацевтических средств с одним из этих антител.

[0388] [Таблица 9]

Таблица 9. Количество гуманизированных антител против hTfR, накапливающихся в тканях головного мозга (факторы по сравнению с отрицательным контролем)

Антитело №	кора головного мозга	мозжечок	гиппокамп	продолговатый мозг	спинной мозг
3	82	68	92	54	3,1
3-2	128	80	136	63	3,1
3(IgG4)	79	66	106	54	3,1
3-2(IgG4)	93	63	117	66	3,2
Отрицательный контроль	1	1	1	1	1

[0389] Затем на Фиг. 4 представлен результат измерения концентрации гуманизированных антител против hTfR в тканях печени, сердца, селезенки и костного мозга. Наблюдали, что четыре гуманизированных антитела против hTfR, а также отрицательный контроль, трастузумаб, накапливались в печени и селезенке, и их накопленное количество было равно у четырех гуманизированных антител против hTfR и трастузумаба. В сердце гуманизированные антитела против hTfR имели тенденцию к накапливанию больше, чем трастузумаб, отрицательный контроль, но их количество было только приблизительно в 1,5-2,8 раз больше количества у отрицательного контроля. В костном мозге гуманизированные антитела против hTfR имели тенденцию к накапливанию заметно больше, чем трастузумаб, отрицательный контроль, и их количество было в 3,5-16 раз больше количества у отрицательного контроля. полагают, что причина этого накопления гуманизированных антител против hTfR в костном мозге состоит в том, что TfR экспрессируются с высокими уровнями в костном

мозге, кроветворном органе, и следовательно больше гуманизированных антител против hTfR накапливается за счет связывания с TfR, чем в отрицательном контроле. Эти данные показывают, что четыре гуманизированных антитела против hTfR обладают свойством, которое обеспечивает их специфическое накопление в большом мозге, мозжечке, гиппокампе и продолговатом мозге, которые составляют центральную нервную систему, и что теперь можно обеспечить эффективное накопление там фармацевтических средств, которые должны быть задействованы в тканях головного мозга, посредством связывания таких фармацевтических средств с одним из этих антител.

[0390] Затем Таблица 9-2 показывает результат фармакокинетического измерения гуманизированных антител против hTfR в крови. В качестве фармакокинетического измерения отрицательного контроля, трастузумаба, концентрация в крови четырех гуманизированных антител против hTfR сохранялась на высоких уровнях, выше чем 60 мкг/мл, даже восемь часов после введения, указывая, что они устойчивы в крови (Таблица 9-2).

[0391] [Таблица 9-2]

Таблица 9-2. Фармакокинетика гуманизированных антител против hTfR в крови (мкг/мл крови)

№ антитела	Время после введения				
	2 мин	30 мин	2 час	4 час	8 час
3	173	147	128	117	97,5
3-2	124	99,5	78,5	76,5	61
3(IgG4)	141	113	99	95	83
3-2(IgG4)	132	111	98,5	99	95,5
Отрицательный контроль	124	92,5	96	75,5	60,5

[0392] Иммуногистохимическое окрашивание гуманизированных антител против hTfR в тканях головного мозга проводили посредством способа, описанного в примере 8. Однако при этом вместо антител против тяжелой и легкой цепи IgG мышей (Bethyl Laboratories Inc.) использовали антитела против тяжелой и легкой цепи IgG человека (Bethyl Laboratories Inc.).

[0393] На Фиг. 5 представлен результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в коре головного мозга. Специфическое окрашивание кровеносных сосудов и нервоподобных клеток наблюдали в коре

головного мозга обезьян, которым вводили гуманизированные антитела против hTfR № 3, гуманизированные антитела против hTfR № 3-2, гуманизированные антитела против hTfR № 3 (IgG4) и гуманизированные антитела против hTfR № 3-2 (IgG4) (Фиг. 5b-e, соответственно). В коре головного мозга обезьян, которым вводили гуманизированные антитела против hTfR № 3-2, в частности, (Фиг. 5c), также наблюдали специфическое обширное окрашивание области паренхимы головного мозга вне кровеносных сосудов. Кроме того, окрашивание не наблюдалось в коре головного мозга обезьян, которым в качестве контроля вводили герцептин, указывая, что наблюдаемое на фиг. 5b-e окрашивание тканей было специфическим к гуманизированным антителам против hTfR (Фиг. 5a).

[0394] На Фиг. 6 представлен результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в гиппокампе. Специфическое окрашивание кровеносных сосудов и нервоподобных клеток наблюдали в гиппокампе обезьян, которым вводили гуманизированные антитела против hTfR № 3, гуманизированные антитела против hTfR № 3-2, гуманизированные антитела против hTfR № 3(IgG4) и гуманизированные антитела против hTfR № 3-2 (IgG4) (Фиг. 6b-e, соответственно). Кроме того, окрашивание не наблюдалось в гиппокампе обезьян, которым в качестве контроля вводили герцептин, указывая, что наблюдаемое на фиг. 6b-e окрашивание тканей было специфическим к гуманизированным антителам против hTfR (Фиг. 6a).

[0395] На Фиг. 7 представлен результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в мозжечке. Специфическое окрашивание кровеносных сосудов и клеток Пуркинье наблюдали в мозжечке обезьян, которым вводили гуманизированные антитела против hTfR № 3, гуманизированные антитела против hTfR № 3-2, гуманизированные антитела против hTfR № 3(IgG4) и гуманизированные антитела против hTfR № 3-2 (IgG4) (Фиг. 7b-e, соответственно). Кроме того, окрашивание не наблюдалось в мозжечке обезьян, которым в качестве контроля вводили герцептин, указывая, что наблюдаемое на фиг. 7b-e окрашивание тканей было специфическим к гуманизированным антителам против hTfR (Фиг. 7a).

[0396] На Фиг. 8 представлен результат иммуногистохимического окрашивания гуманизированных антител против hTfR в продолговатом мозге. Специфическое окрашивание кровеносных сосудов и нервоподобных клеток наблюдали в

продолговатом мозге обезьян, которым вводили гуманизированные антитела против hTfR № 3, гуманизированные антитела против hTfR № 3-2, гуманизированные антитела против hTfR № 3(IgG4) и гуманизированные антитела против hTfR № 3-2 (IgG4) (Фиг. 8b-e, соответственно). Кроме того, окрашивание не наблюдалось в продолговатом мозге обезьян, которым в качестве контроля вводили герцептин, указывая, что наблюдаемое на фиг. 8b-e окрашивание тканей было специфическим к гуманизированным антителам против hTfR (Фиг. 8a).

[0397] Из результата иммуногистохимического окрашивания большого мозга и мозжечка в примере 8 выше было показано, что антитела против hTfR № 3, предварительно гуманизированные мышиные антитела, могут связываться с hTfR, находящимся на эндотелии кровеносных сосудов в головном мозге, а после связывания с hTfR проходить через гематоэнцефалический барьер в паренхиме головного мозга и дополнительно поглощаться паренхимой головного мозга и нервоподобными клетками в гиппокампе и клетками Пуркинье в мозжечке.

[0398] Из результата иммуногистохимического окрашивания большого мозга, гиппокампа, мозжечка и продолговатого мозга в примере 15 было выявлено, что тестируемые четыре гуманизированных антитела против hTfR, полученных посредством гуманизации антитела против hTfR № 3, подвергнутых эксперименту, могут связываться с hTfR, находящимися на эндотелии кровеносных сосудов головного мозга, и после связывания с hTfR, проходить через гематоэнцефалический барьер и проходить в паренхиму головного мозга, и кроме того, поглощаться нервоподобными клетками в коре головного мозга; в паренхиму головного мозга и нервоподобные клетки в гиппокампе; в клетки Пуркинье в мозжечке; и в нервоподобные клетки в продолговатом мозге.

[0399] [Пример 16] Введение мутации в тяжелую цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3

В вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, показанной как SEQ ID NO:37, когда CDR1 была CDR1, показанная как SEQ ID NO:12, для получения тяжелой цепи гуманизированного антитела одну аминокислоту в аминокислотной последовательности CDR1 заменяли другой аминокислотой, в то время как одну аминокислоту в аминокислотной последовательности каркасной области 3 заменяли другой аминокислотой. В результате замены двух аминокислот,

составляющих аминокислотную последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, изложенную в SEQ ID NO:37, тяжелая цепь этого нового антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62 или 63, в CDR1 и содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64, в каркасной области 3. Тяжелая цепь этого нового антитела (тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3N) содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, а вариабельная область в аминокислотной последовательности содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

[0400] В таблице 10 показано выравнивание между CDR1, показанной как SEQ ID NO:12, в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3 и CDR1, показанной как SEQ ID NO:62, в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N. при выравнивании аминокислоту треонин в позиции 5 с N-терминальной стороны заменяли метионином.

[0401] В таблице 11 показано выравнивание между каркасной областью 3 (SEQ ID NO:73) в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3 и каркасной областью 3 (SEQ ID NO:64) в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N. при выравнивании аминокислоту триптофан в позиции 17 с N-терминальной стороны заменяли лейцином.

[0402] [Таблица 10]

Таблица 10 Выравнивание аминокислотной последовательности CDR1

	CDR1
Гуманизированное антитело против hTfR № 3	GYSFTNYW
	**** ***
Гуманизированное антитело против hTfR № 3N	GYSFMNYW

* представляет идентичные аминокислоты.

[0403] [Таблица 11]

Таблица 11 Выравнивание аминокислотной последовательности каркасной области

	FR3
Гуманизированное антитело против hTfR № 3	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC
	********** **********
Гуманизированное антитело против hTfR № 3N	QVTISADKSISTAYLQLSSLKASDTAMYYC

* представляет идентичные аминокислоты.

[0404] [Пример 17] Получение клеток для экспрессии гуманизированных антител против hTfR № 3N

Искусственно синтезировали фрагмент ДНК (SEQ ID NO:67), который содержал ген, кодирующий тяжелую цепь антитела, состоящую из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:66. В этот фрагмент ДНК добавляли на его 5′ стороне последовательность MluI и последовательность, кодирующую лидерный пептид в этом порядке от 5′ конца, а на его 3' стороне последовательность NotI. Синтезированную таким образом ДНК вставляли в вектор pE-neo посредством описанного в примере 11 способа, и полученный таким образом вектор использовали в качестве экспрессирующего вектора для тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N, pE-neo(HC3)N. Для получения экспрессирующей гуманизированное антитело против hTfR № 3N клеточной линии клетки CHO трансформировали посредством описанного в примере 12 способа, используя этот pE-neo(HC3)N и вектор для экспрессии легкой цепи, pE-hygr(LC3), полученный в примере 11.

[0405] [Пример 18] Очистка гуманизированных антител против hTfR № 3N

Очищенный продукт гуманизированных антител против hTfR № 3N получали посредством описанного в примере 13 способа, используя экспрессирующую гуманизированные антитела против hTfR № 3N клеточную линию, полученную в примере 17. Кроме того, гуманизированное антитело против hTfR № 3N имеет замещение двух аминокислот, показанных в таблице 10 и таблице 11, в аминокислотной последовательности тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3. С другой стороны, легкие цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N и гуманизированного антитела против hTfR № 3 имеют идентичные аминокислотные последовательности.

[0406] [Пример 19] Сравнение аффинности к TfR человека и TfR обезьяны между гуманизированными антителами против hTfR № 3 и гуманизированными антителами против hTfR № 3N

Аффинность гуманизированных антител против hTfR № 3, полученных в примере 13, и гуманизированных антител против hTfR № 3N, полученных в примере 17, к TfR человека и TfR человека измеряли посредством описанного в примере 7 способа. В таблице 12 показаны результаты измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) каждого антитела и константы диссоциации (kD) с TfR человека. Кроме того, измерение, показывающее аффинность гуманизированных антител против hTfR № 3 к TfR человека, отличалось от измерения,

показанного в таблице 6, но составляло ошибку эксперимента.

[0407] [Таблица 12]

Таблица 12 Аффинность гуманизированных антител против hTfR к TfR человека

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
Гуманизированное антитело против hTfR 3	$8,47\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$
Гуманизированное антитело против hTfR 3N	$7,84\times10^{5}$	$<1,0\times10^{-7}$	$<1,0\times10^{-12}$

[0408] Аффинность гуманизированных антител против hTfR № 3, полученных в примере 13, и гуманизированных антител против hTfR № 3N, полученных в примере 17, к TfR человека и TfR обезьяны измеряли посредством описанного в примере 7 способа. В таблице 13 показаны результаты измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) каждого антитела и константы диссоциации (kD) с TfR обезьяны. Кроме того, измерение, показывающее аффинность гуманизированных антител против hTfR № 3 к TfR обезьяны, отличалось от измерения, показанного в таблице 7, но составляло ошибку эксперимента.

[0409] [Таблица 13]

Таблица 13 Аффинность гуманизированных антител против hTfR к TfR обезьяны

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
Гуманизированное антитело против hTfR 3	$6,09\times10^{5}$	$8,06\times10^{-4}$	$1,32\times10^{-9}$
Гуманизированное антитело против hTfR 3N	$3,86\times10^{5}$	$1,96\times10^{-5}$	$5,07\times10^{-11}$

[0410] При сравнении K_D с TfR обезьяны между гуманизированными антителами против hTfR № 3N и гуманизированными антителами против hTfR № 3 первая была $5,07\times10^{-11}$ M, а последняя была $1,32\times10^{-9}$ M; таким образом, K_D гуманизированных антител против hTfR № 3N с TfR обезьяны составляла приблизительно 1/30 от K_D гуманизированных антител против hTfR № 3. С другой стороны, при сравнении Kd с TfR человека между гуманизированными антителами против hTfR № 3N и гуманизированными антителами против hTfR № 3, обе были меньше, чем 1×10^{-12} M; таким образом, оба антитела имели высокую аффинность к TfR человека. Также, оба антитела имели более высокую аффинность к TfR человека, чем аффинность к TfR обезьяны.

[0411] В качестве части неклинических испытаний, которые необходимо провести для разработки гуманизированных антител против hTfR в качестве фармацевтических средств, часто выполняют фармакологические тесты, используя обезьян. Так как результаты этих фармакологических тестов с использованием обезьян используют для решения об обоснованности клинических испытаний с использованием людей, предпочтительно, чтобы поведение в организмах обезьян было бы ближе к поведению в организмах людей. Как показано в приведенных выше результатах, гуманизированное антитело против hTfR № 3N демонстрирует приблизительно в 30 раз более высокую аффинность к TfR обезьяны, чем аффинность гуманизированного антитела против hTfR № 3, и следовательно поведение гуманизированного антитела против hTfR № 3N в организмах обезьян можно считать более близким к его поведению в организмах людей. Таким образом, за счет использования гуманизированных антител против hTfR № 3N, получают результаты, больше отражающие поведение в организмах людей в тестах с использованием обезьян. Таким образом, с помощью тестов с использованием обезьян получают более полезные результаты для принятия решения о проведении клинических испытаний с использованием людей.

[0412] [Пример 20] Сравнение переноса в ткань головного мозга у обезьяны между гуманизированными антителами против hTfR № 3 и гуманизированными антителами против hTfR № 3N

Каждое из гуманизированного антитела против hTfR № 3, полученного в примере 13, и гуманизированного антитела против hTfR № 3N, полученного в примере 17, вводили внутривенно один раз самцу обезьяны-крабоеда в дозировке 5,0 мг/кг, а через 8 часов после введения проводили промывание всего тела. После промывания иссекали ткани головного мозга и спинного мозга, включая продолговатый мозг. Вырезанные таким образом ткани головного мозга разделяли на кору головного мозга, мозжечок, гиппокамп и продолговатый мозг.

[0413] Измерение концентрации гуманизированных антител против hTfR, содержащихся в каждой ткани, проводили в соответствии с описанным в примере 15 способом измерения.

[0414] Результат измерения концентрации антител против hTfR в тканях головного мозга показан в таблице 14. при сравнении концентрации в большом мозге, мозжечке и гиппокампе между гуманизированными антителами против hTfR № 3N и

гуманизированными антителами против hTfR № 3 концентрация гуманизированных антител против hTfR № 3N была приблизительно в 1,42 раза в большом мозге, приблизительно в 1,56 раза в мозжечке и приблизительно в 1,29 раз в гиппокампе выше, чем концентрация гуманизированных антител против hTfR № 3. В продолговатом мозге их концентрации были почти равны. В шейном отделе позвоночника также концентрация гуманизированных антител против hTfR № 3N была приблизительно в 1,47 раз выше, чем концентрация гуманизированных антител против hTfR № 3. Эти результаты демонстрируют, что гуманизированные антитела против hTfR № 3N по сравнению с гуманизированными антителами против hTfR № 3 имели свойство более эффективного прохождения через гематоэнцефалический барьер и накапливания в тканях большого мозга, мозжечка, гиппокампа и тому подобное. А именно, результаты показывают, что посредством связывания этих антител с фармацевтическим средством, которое необходимо доставить для функционирования в тканях головного мозга, гуманизированные антитела против hTfR № 3N имели свойство обеспечения эффективного накапливания этих фармацевтических средств в тканях головного мозга.

[0415] [Таблица 14]

Таблица 14 Концентрация антител против hTfR в ткани головного мозга (мкг/г сырой массы)

Антитела №	Большой мозг	Мозжечок	Гиппокамп	Продолговатый мозг	Шейный отдел спинного мозга
3	0,670	0,610	0,490	0,589	0,589
3N	0,953	0,950	0,631	0,586	0,672

[0416] [Пример 20-2] Получение клеток для экспрессии hFc-гуманизированных антител против hTfR

Искусственно синтезировали фрагмент ДНК (SEQ ID NO:72), который содержал ген, кодирующий аминокислотную последовательность тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR 3N с добавленной Fc-областью IgG человека, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:71. В этот фрагмент ДНК добавляли на его 5′ стороне последовательность MluI и последовательность, кодирующую лидерный пептид, в этом порядке от 5′ конца, а на его 3′ стороне последовательность NotI. Синтезированную таким образом ДНК вставляли в вектор pE-neo посредством описанного в примере 11 способа, и полученный таким

образом вектор обозначали pE-neo(Fc-Fab HC(3N)). Для получения экспрессирующей Fc-Fab(3N) клеточной линии клетки CHO трансформировали посредством описанного в примере 12 способа, используя этот pE-neo(Fc-Fab HC(3N)) и вектор для экспрессии легкой цепи, pE-hygr(LC3), полученный в примере 11.

[0417] [Пример 20-3] Получение hFc-гуманизированных антител против hTfR

Очищенный продукт Fc-Fab(3N) получали посредством описанного в примере 13 способа, используя экспрессирующую Fc-Fab(3N) клеточную линию.

[0418] [Пример 20-4] Сравнение аффинности hFc-гуманизированных антител против hTfR между TfR человека и TfR обезьяны

Аффинность очищенного продукта Fc-Fab(3N), полученного в примере 20-3, к TfR человека и TfR обезьяны измеряли посредством описанного в примере 7 способа. Результаты показаны в таблице 14-2. Fc-Fab (3N) проявляли высокую аффинность (K_D<1,0 × 10^{-12}) к TfR человека. Эти результаты показывают, что Fc-Fab (3N) имеет свойство, которое обеспечивает эффективное накопление в тканях головного мозга фармацевтических средств, которые должны быть задействованы в тканях головного мозга, посредством связывания таких фармацевтических средств с одним из этих антител.

[0419] [Таблица 14-2]

Таблица 14-2 Аффинность hFc-гуманизированных антител против hTfR к TfR человека и TfR обезьяны

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
TfR человека	6,67×10^5	<1,0×10^{-7}	<1,0×10^{-12}
TfR обезьяны	2,43×10^5	2,09×10^{-4}	8,61×10^{-10}

[0420] [Пример 20-5] Измерение переноса hFc-гуманизированных антител против hTfR в ткани головного мозга у обезьяны

Fc-Fab (3N), полученные в примере 20-3, вводили внутривенно один раз самцу обезьяны-крабоеда в дозировке 5,0 мг/кг, а через 8 часов после введения проводили промывание всего тела. После промывания иссекали ткани головного мозга и спинного мозга, включая продолговатый мозг. Вырезанные таким образом ткани головного мозга разделяли на кору головного мозга, мозжечок, гиппокамп и продолговатый мозг.

[0421] Измерение концентрации содержащихся в каждой ткани

гуманизированных антител против hTfR проводили в соответствии с описанным в примере 15 способом измерения.

[0422] Результат измерения концентрации антител против hTfR в тканях головного мозга показан в таблице 14-3. Концентрации Fc-Fab (3N) в большом мозге, мозжечке и гиппокампе были 0,80 мкг/г в показателях сырой массы, 0,80 мкг/г в показателях сырой массы и 1,05 мкг/г, соответственно. Концентрации в продолговатом мозге и спинном мозге были 0,68 мкг/г в показателях сырой массы и 0,67 мкг/г в показателях сырой массы, соответственно. Эти результаты показывают, что антитела против hTfR могут проходить через BBB, даже когда гуманизированные антитела против hTfR, которые представляют собой Fab, связаны на их N-терминальной стороне с Fc-областью. Когда конъюгат, в котором требуемое вещество (белок или физиологически активное вещество) связано с Fab, вводят внутривенно, и он является неустойчивым, Fab связывают на его N-терминальной стороне с Fc-областью, за счет чего можно стабилизировать такой конъюгат в организме, например, увеличить период полураспада конъюгата в крови, сохраняя в то же время свойство прохождения через BBB.

[0423] [Таблица 14-3]

Таблица 14-3. Концентрация hFc-гуманизированных антител против hTfR в тканях головного мозга (мкг/г сырой массы)

	Большой мозг	Мозжечок	Гиппокамп	Продолговатый мозг	Шейный отдел спинного мозга
hFc-гуманизированные антитела против hTfR	0,80	0,80	1,05	0,67	0,68

[0424] [Пример 21] Получение клеток, экспрессирующих слитый белок hI2S-гуманизированных антител против hTfR

Искусственно синтезировали фрагмент ДНК, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:52, который содержал ген, кодирующий белок, в котором тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:51, была связана на ее C-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности (Gly Ser) с hI2S, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50. Этот фрагмент ДНК кодировал белок, в котором тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:247, была связана посредством линкерной последовательности (Gly Ser) с hI2S. Этот фрагмент ДНК имел на его 5′ стороне последовательность MluI и

последовательность, кодирующую лидерный пептид, выступающий в качестве сигнала секреции в этом порядке от 5′ конца, а на его 3′ стороне последовательность NotI. Для получения pE-neo(HC-I2S-1) фрагмент ДНК расщепляли с помощью MluI и NotI и вставляли в вектор pE-neo между его MluI и NotI.

[0425] Искусственно синтезировали фрагмент ДНК, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:54, который содержал ген, кодирующий белок, в котором тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR № 3N, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66, была связана на ее C-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности (Gly Ser) с hI2S, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:50. Этот фрагмент ДНК, кодирующий белок, в котором тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:53, была связана посредством линкерной последовательности (Gly Ser) с hI2S. Этот фрагмент ДНК имел на его 5′ стороне последовательность MluI и последовательность, кодирующую лидерный пептид, выступающий в качестве сигнала секреции в этом порядке от 5′ конца, а на его 3′ стороне последовательность NotI. Для получения pE-neo(HC-I2S-2) фрагмент ДНК расщепляли с помощью MluI и NotI и вставляли в вектор pE-neo между его MluI и NotI.

[0426] Для получения клеточной линии, экспрессирующей слитый белок между hI2S и гуманизированным антителом против hTfR, клетки CHO (CHO-K1: купленные у американской коллекции типовых культур) трансформировали с помощью pE-neo(HC-I2S-3) и pE-hygr(LC3), которые были получены в примере 11. Эту клеточную линию обозначали экспрессирующая hI2S-антитело против hTfR клеточная линия 3. Слитый белок между hI2S и гуманизированным антителом против hTfR, экспрессируемый клеточными линиями, обозначали I2S-антитело против hTfR 3.

[0427] Для получения клеточной линии, экспрессирующей слитый белок между hI2S и гуманизированным антителом против hTfR клетки CHO трансформировали с помощью pE-neo(HC-I2S-3N) и pE-hygr(LC3). Эту клеточную линию обозначали экспрессирующая hI2S-антитело против hTfR клеточная линия 3N. Экспрессируемый клетками слитый белок между hI2S и гуманизированным антителом против hTfR обозначали I2S-антитело против hTfR 3N.

[0428] [Пример 22] Получение I2S-антител против hTfR

I2S-антитела против hTfR получали с помощью следующего

способа. полученные в примере 21 экспрессирующие hI2S-антитела против hTfR клеточные линии 3 и 3N разводили средой CD OptiCHO™ до плотности приблизительно 2×10^5 клеток/мл, соответственно. Суспензии клеток, 200 мл, добавляли в соответствующие конические колбы 1 л и культивировали в течение 6-7 дней во влажных окружающих условиях 37°C, 5% CO_2, 95% воздуха со встряхиванием со скоростью приблизительно 70 об/мин. Для получения супернатанта культуры каждый супернатант культуры собирали посредством центрифугирования и фильтровали через 0,22 мкм фильтр (Millipore Inc.). В каждый полученный таким образом супернатант культуры добавляли пять объемов колонки 20 мМ буфера Tris (pH 8,0), содержащего 150 мл NaCl, и загружали на колонку Protein A (объем колонки: 1 мл, Bio-Rad Inc.), которую заранее уравновешивали тремя объемами колонки 20 мМ буфера Tris (pH 8,0), содержащего 150 мМ NaCl. Затем колонку промывали пятью объемами колонки того же самого буфера и адсорбированные I2S-антитела против hTfR элюировали четырьмя объемами колонки 50 мМ глицинового буфера (pH 2,8), содержащего 150 мМ NaCl. Для получения очищенных продуктов I2S-антитело против hTfR 3 и I2S-антитело против hTfR 3N pH элюата, содержащего I2S-антитела против hTfR, доводили до pH 7,0 с помощью 1 М буфера Tris (pH 8,0), а затем буфер заменяли буфером PBS, используя мембрану Amicon Ultra 30 кДа (Millipore Inc.).

[0429] [Пример 23] Измерение аффинности I2S-антител против hTfR к TfR человека и TfR обезьяны

Аффинность полученных в примере 22 I2S-антител против hTfR к TfR человека и TfR обезьяны измеряли согласно описанному в примере 7 способу. В Таблице 15 показаны результаты измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) I2S-антител против hTfR 3 и I2S-антител против hTfR 3N и константы диссоциации (k_D) с TfR человека. В Таблице 16 показаны результаты измерения константы скорости ассоциации (kon), константы скорости диссоциации (koff) I2S-антител против hTfR 3 и I2S-антител против hTfR 3N и константы диссоциации (k_D) с TfR обезьяны.

[0430] I2S-антитела против hTfR 3N проявили аффинность к TfR человека приблизительно в 5 раз больше, чем у I2S-антител против hTfR (Таблица 15). Кроме того, I2S-антитела против hTfR 3N проявили значительно более высокую аффинность к TfR обезьяны чем аффинность I2S-антител против hTfR (Таблица 16). I2S-

антитела против hTfR 3N проявили более высокую аффинность к TfR человека и TfR обезьяны, чем аффинность I2S-антител против hTfR 3.

[0431] [Таблица 15]

Таблица 15 Аффинность I2S-антител против hTfR к TfR человека

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
I2S-антитело против hTfR 3	$8,29\times10^{5}$	$1,04\times10^{-4}$	$1,26\times10^{-10}$
I2S-антитело против hTfR 3N	$6,92\times10^{5}$	$1,90\times10^{-5}$	$2,75\times10^{-11}$

[0432] [Таблица 16]

Таблица 16 Аффинность I2S-антител против hTfR к TfR обезьяны

	kon ($M^{-1}s^{-1}$)	koff (s^{-1})	K_D (M)
I2S-антитело против hTfR 3	$3,77\times10^{5}$	$4,10\times10^{-4}$	$1,09\times10^{-9}$
I2S-антитело против hTfR 3N	$3,83\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

[0433] [Пример 24] Сравнение переноса в ткань головного мозга у обезьяны между I2S-антителами против hTfR 3 и I2S-антителами против hTfR 3N

Каждое из I2S-антитела против hTfR 3 и I2S-антитела против hTfR 3N, полученных в примере 22, вводили внутривенно один раз самцу обезьяны-крабоеда в дозировке 5,0 мг/кг, а через 8 часов после введения проводили промывание всего тела. После промывания иссекали ткани головного мозга и спинного мозга, включая продолговатый мозг. Вырезанные таким образом ткани головного мозга разделяли на кору головного мозга, мозжечок, гиппокамп и продолговатый мозг.

[0434] Измерение концентрации I2S-антител против hTfR, содержащихся в каждой ткани, проводили, в значительной степени следуя описанной в примере 20 методике. Результат измерения концентрации I2S-антител против hTfR в тканях головного мозга показан в таблице 17. при сравнении концентрации в большом мозге, мозжечке, гиппокампе, продолговатом мозге и шейной части позвоночника между I2S-антителом против hTfR 3N и I2S-антителом против hTfR 3 концентрация I2S-антител против hTfR 3N была приблизительно в 2,12 раза в большом мозге, приблизительно в 1,97 раз в мозжечке, приблизительно в 2,41 раза в гиппокампе, в 1,94 раза в продолговатом мозге и в 1,63 раза в шейном отделе позвоночника выше, чем концентрация I2S-антител против hTfR 3. Этот результат демонстрирует, что I2S-антитело против hTfR 3N может проходить через гематоэнцефалический барьер более

эффективно, чем I2S-антитело против hTfR 3.

[0435] [Таблица 17]

Таблица 17 Концентрация I2S-антител против hTfR в ткани головного мозга (мкг/г сырой массы)

	Большой мозг	Мозжечок	Гиппокамп	Продолговатый мозг	Шейный отдел спинного мозга
I2S-антитело против hTfR 3	0,224	0,249	0,183	0,229	0,188
I2S-антитело против hTfR 3N	0,475	0,491	0,441	0,450	0,306

[0436] [Пример 25] Получение клеток для экспрессии белка слияния hGAA-гуманизированное антитело против hTfR

Искусственно синтезировали фрагмент ДНК, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:59, который содержал ген, кодирующий белок, в котором тяжелая цепь гуманизированного антитела против hTfR 3N, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:68, была связана на ее С-терминальной стороне и посредством линкерной последовательности (Gly Ser) с hGAA, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55. Этот фрагмент ДНК, кодирующий белок, в котором тяжелая цепь (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR 3N, имеющая аминокислотную последовательность SEQ ID NO:58, была связана с hGAA посредством линкерной последовательности (Gly Ser). Этот фрагмент ДНК имел на его 5′ стороне последовательность MluI и последовательность, кодирующую лидерный пептид, выступающий в качестве сигнала секреции в этом порядке от 5′ конца, а на его 3′ стороне последовательность NotI. Для получения pE-neo(HC-GAA-3N(IgG4)) фрагмент ДНК расщепляли с помощью MluI и NotI и вставляли в вектор pE-neo между его MluI и NotI.

[0437] Для получения клеточной линии, экспрессирующей слитый белок между hGAA и гуманизированным антителом против hTfR, клетки CHO (CHO-K1: купленные у американской коллекции типовых культур) трансформировали с помощью pE-neo(HC-GAA-3N(IgG4)) и pE-hygr(LC3), полученных в примере 11. Эту клеточную линию обозначали экспрессирующая hGAA-антитело против hTfR клеточная линия 3N(IgG4). Экспрессируемый клетками слитый белок между hGAA и гуманизированным антителом против hTfR обозначали

GAA-антитело против hTfR 3N(IgG4).

[0438] [Пример 26] Получение GAA-антител против hTfR 3N(IgG4)

GAA-антитела против hTfR 3N(IgG4) получали, в значительной степени следуя описанному в примере 22 способу, используя экспрессирующую hGAA-антитела против hTfR клеточную линию 3N(IgG4), полученную в примере 25.

[0439] [Пример 27] Измерение аффинности hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) к TfR человека и TfR обезьяны

Аффинность полученных в примере 26hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) к TfR человека и TfR обезьяны измеряли согласно описанному в примере 23 способу. Также здесь описаны результаты измерения аффинности Fab GS-GAA, полученных в примере 31 ниже, к TfR человека и TfR обезьяны.

[0440] hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) проявили очень высокую аффинность как к TfR человека, так и к TfR обезьяны. Результаты показаны в таблице 17-2. Fab GS-GAA также проявили высокую аффинность как к TfR человека, так и к TfR обезьяны, но аффинность была ниже, чем аффинность hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4).

[0441] [Таблица 17-2]

Таблица 17-2. Аффинность hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) и Fab GS-GAA к TfR человека и TfR обезьяны

		kon (1/Ms)	koff (1/s)	K_D (M)
hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4)	TfR человека	$4{,}86\times10^{5}$	$<1{,}00\times10^{-7}$	$<1{,}00\times10^{-12}$
	TfR обезьяны	$2{,}03\times10^{5}$	$<1{,}00\times10^{-7}$	$<1{,}00\times10^{-12}$
Fab GS-GAA	TfR человека	$4{,}14\times10^{5}$	$1{,}67\times10^{-4}$	$4{,}04\times10^{-10}$
	TfR обезьяны	$3{,}29\times10^{5}$	$5{,}01\times10^{-3}$	$1{,}52\times10^{-8}$

[0442] [Пример 28] Оценка переноса hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) в ткани головного мозга у обезьяны

Перенос полученных в примере 26 hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) в ткани головного мозга можно оценить согласно описанному в примере 24 способу. Конкретно, hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4) вводили внутривенно один раз самцу обезьяны-крабоеда в дозировках 5,0 мг/кг и 20 мг/кг. В качестве средства контроля самцу обезьяны-крабоеда один раз внутривенно вводили в дозировке 5,0 мг/кг и 20 мг/кг hGAA, поставляемую на рынок в качестве терапевтического средства для болезни Помпе. Трем обезьянам вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, и одной обезьяне вводили другие антитела. каждую из

обезьян, которым вводили hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, подвергали промыванию всего тела физиологическим солевым раствором (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) через 4 часа, 8 часов и 24 часа после введения. Других обезьян подвергали промыванию всего тела через 8 часов после введения.

[0443] После промывания иссекали ткани головного мозга, включая продолговатый мозг, ткани спинного мозга и ткани скелетных мышц. Ткани головного мозга делили на кору головного мозга, мозжечок, гиппокамп, продолговатый мозг и мост головного мозга. Для тканей скелетных мышц иссекали прямую мышцу бедра, мышцу длинного разгибателя пальцев, камбаловидную мышцу, трехглавую мышцу плеча, большую поясничную мышцу, диафрагму и мышцу языка. Одного самца обезьяны-крабоеда, которому не вводили фармацевтическое средство, подвергали промыванию всего тела физиологическим солевым раствором (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), и иссекали кору головного мозга и прямую мышцу бедра. Для сбора супернатанта вырезанные ткани гомогенизировали с помощью T-PER (Thermo Fisher Scientific Inc.), содержащей смесь ингибиторов протеаз (Sigma Inc.) и центрифугировали. Используя полученный супернатант измеряли концентрации hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) и hGAA посредством следующего способа ECL, и проводили иммуногистохимическое окрашивание.

[0444] Измерение концентрации белка посредством способа ECL:

Для получения SULFO-меченых антител против hGAA кроличьи поликлональные антитела против hGAA метили SULFO с помощью NHS эфира MSD GOLD Sulfo-TAG (Meso Scale Discovery Inc.). Кроме того, для получения меченых биотином антител против hGAA кроличьи поликлональные антитела против hGAA метили биотином с помощью EZ-Link NHS-PEG_4-Биотина (Thermo Fisher Scientific Inc.). Для получения реакционноспособного образца антител получали раствор смеси равных количеств SULFO-меченых антител против hGAA и меченых биотином антител против hGAA, в этот раствор добавляли полученный, как описано выше, супернатант, и полученную в результате смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. В каждую лунку 96-луночного планшета Streptavidin Gold (Meso Scale DiagNotics Inc.), который представляет собой покрытый стрептавидином планшет, добавляли 1% раствор BSA/PBS, и планшет оставляли стоять в течение 1 часа для

блокирования планшета.

[0445] После блокирования каждую лунку планшета промывали 200 мкл PBS-T (Sigma Inc.), а затем в каждую лунку добавляли реакционноспособный образец антител и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. После инкубации каждую лунку планшета промывали PBS-T, затем добавляли смешанную жидкость равных количеств 4X буфера считывания T (Meso scale DiagNotics Inc.) и воды для инъекции (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), и измеряли величину люминесценции из каждой лунки, используя Sector™ Imager 6000 (Meso Scale DiagNotics Inc.). Рассчитывали количество антител, содержащихся в одном грамме головного мозга (сырая масса), посредством получения стандартной кривой на основе измерения стандартных образцов, содержащих известные концентрации hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) или hGAA, и интерполируя измерение каждого образца со ссылкой на стандартную кривую для определения количеств hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) и hGAA.

[0446] Результаты измерения концентраций посредством способа ELC показаны в таблице 18. Сперва результаты для тканей головного мозга будут обсуждаться. У обезьяны, которой вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), концентрации вводимых hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 5 мг/кг и 20 мг/кг повышались зависимым от концентрации образом до 0,740 мкг/г в показателях сырой массы и 1,42 мкг/г в показателях сырой массы, соответственно, в коре головного мозга через 8 часов после введения. Такие же результаты получали для мозжечка, гиппокампа, продолговатого мозга и моста головного мозга. С другой стороны, у обезьяны, которой вводили hGAA, концентрации вводимой hGAA в дозировках 5 мг/кг и 20 мг/кг показывали почти равные значения, составляющие 0,414 мкг/г в показателях сырой массы и 0,435 мкг/г в показателях сырой массы, соответственно, в коре головного мозга через 8 часов после введения. Такие же результаты получали для мозжечка, гиппокампа, продолговатого мозга и моста головного мозга. С учетом того, что значение концентрации собственной GAA в коре головного мозга, имеющей определенное количество hGAA у обезьяны, которой не вводили фармацевтическое средство, было 0,425 мкг/г в показателях сырой массы, очевидно, что в головной мозг попадает немного внутривенно вводимой hGAA. С другой стороны, очевидно, что внутривенно вводимое hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4) попадает в головной мозг за счет прохождения

через BBB.

[0447] Далее будут обсуждаться результаты для тканей скелетных мышц. У обезьяны, которой вводили каждое из hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) и hGAA в дозировке 5 мг/кг, концентрация hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) и hGAA в прямой мышце бедра через 8 часов после введения была 0,311 мкг/г в показателях сырой массы для hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) и 0,251 мкг/г в показателях сырой массы для hGAA. А именно, концентрация hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) была в 1,23 раза больше концентрации hGAA. Такие же результаты получали, когда эти антитела вводили в дозировке 20 мг/кг. Кроме того, такие же результаты получали для мышцы длинного разгибателя пальцев, камбаловидной мышцы, трехглавой мышцы плеча, большой поясничной мышцы, диафрагмы и мышцы языка. А именно, очевидно, что внутривенно вводимые hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) попадают у ткани скелетных мышц в большем количестве, чем количество внутривенно вводимой hGAA.

[0448] [Таблица 18]

Таблица 18. Концентрация hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) в тканях головного мозга и скелетных мышцах (мкг/г сырой массы)

Вводимое вещество		hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4)				hGAA		Собственная GAA
Доза		5 мг/кг			20 мг/кг	5 мг/кг	20 мг/кг	
Время, прошедшее после введения (ч)		4	8	24	8	8	8	
Головной мозг	Кора головного мозга	1,07	0,740	1,00	1,42	0,414	0,435	0,425
	Мозжечок	0,776	0,625	0,509	1,16	0,275	0,279	-
	Гиппокамп	1,34	0,966	1,14	1,68	0,471	0,467	-
	Продолговатый мозг	0,886	0,678	0,869	1,22	0,371	0,394	-
	Мост головного мозга	0,904	0,627	0,730	1,12	0,403	0,371	-
Скелетные мышцы	Прямая мышца бедра	0,445	0,311	0,458	0,425	0,251	0,377	0,140
	Мышца длинного разгибателя пальцев	0,463	0,293	0,379	0,554	0,261	0,449	-
	Камбаловидная	0,527	0,361	0,377	0,485	0,277	0,320	-

	мышца							
	Трехглавая мышца плеча	0,315	0,311	0,250	0,482	0,231	0,314	-
	Большая поясничная мышца	0,301	0,241	0,275	0,383	0,238	0,225	-
	Диафрагма	0,289	0,212	0,238	0,339	0,199	0,381	-
	Мышца языка	0,882	0,631	0,794	1,10	0,316	0,915	-

[0449] Иммуногистохимическое окрашивание:

Иммуногистохимическое окрашивание hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) и hGAA в тканях головного мозга проводили, следуя методикам, в целом описанным ниже. Ткани головного мозга, полученные, как описано выше, быстро замораживали до -80°C в Tissue-Tek Cryo 3DM (Sakura Finetek Inc.), полученный таким образом замороженный блок нарезали на 4-мкм срезы с помощью криостата LEICA CM 1860 UV (Leica Biosystems Nussloch Inc.), а затем срезы тканей укладывали на покрытые MAS предметные стекла (Matsunami Glass Inc.). Срезы тканей вводили в реакцию с 4% параформальдегидом (Wako Pure Chemical Industries Inc.) при 4°C в течение 5 минут, и прикрепляли к предметным стеклам. После этого срезы тканей вводили в реакцию с раствором метанола, содержащим 0,3% перекись водорода (Wako Pure Chemical Industries Inc.) в течение 30 минут для инактивации собственной пероксидазы. Затем предметные стекла блокировали посредством проведения реакции с блокирующим буфером SuperBlock в PBS при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем срезы тканей вводили в реакцию с кроличьими поликлональными антителами против hGAA в качестве первичных антител при 4°C в течение 16 часов. Затем срезы тканей обрабатывали кроличьим линкером CSAII (Agilent Inc.) и набором для не содержащей биотин системы усиления сигнала с помощью тирамида CSAII (Agilent Inc.). Затем срезы тканей вводили в реакцию с конъюгированными с пероксидазой хрена антителами против флуоресцеина при комнатной температуре в течение 15 минут. Срезам тканей обеспечивали возможность изменения цвета с помощью субстрата DAB (3,3'-диаминобензидин, Vector Laboratories Inc.), доокрашивали раствором гематоксилина Майера (Merck Inc.), обезвоживали, очищали, укладывали и рассматривали под микроскопом. Необходимо заметить, что иммуногистохимическое окрашивание проводили только на мозжечке обезьян, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20

мг/кг, и которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Следовательно, время, прошедшее после введения, составляет 8 часов для обоих антител.

[0450] На Фиг. 9 представлены результаты иммуногистохимического окрашивания hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) и hGAA в мозжечке. В мозжечке обезьян, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), наблюдали специфическое окрашивание кровеносных сосудов и клеток Пуркинье (Фиг. 9a). С другой стороны, в мозжечке обезьян, которым вводили hGAA, такое окрашивание не наблюдалось (Фиг. 9b). Эти результаты показывают, что за счет слияния hGAA, которая обычно не проходит через гематоэнцефалический барьер, с антителом против hTfR 3N (IgG4) можно обеспечить возможность прохождения hGGA через гематоэнцефалический барьер и поглощение клетками Пуркинье в мозжечке.

[0451] [Пример 29] Оценка фармакологического действия hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) у мышей: определение концентрации гликогена (1)

На основе нокаутных мышей в качестве животной модели болезни Помпе, у которых не работает ген кислой α-глюкозидазы (GAA), получали мышей с отсутствующим геном GAA при гомологии и имеющих химерный ген TfR при гетерологичности (GAA-KO/мыши hTfR-KI) путем замены гена, кодирующего внеклеточную область мышиного TfR, геном, кодирующим внеклеточную область гена рецептора TfR человека посредством описанного в примере 7-2 способа. Мышей делили на семь групп, и им внутривенно вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) или hGAA в соответствии с использованием и дозировкой, показанными в таблице 19. Нормальных мышей, которым не вводили фармацевтическое средство, классифицировали как нормальный контроль (первая группа), а GAA-KO/мышей hTfR-KI, которым не вводили фармацевтическое средство, классифицировали как контроль заболевания (вторая группа). В каждой группе содержалось пять мышей. Кроме того, использовали самцов и самок мышей в возрасте 9-14-недель (в начале введения).

[0452] [Таблица 19]

Таблица 19. Группирование мышей

Группа	Тестируемое вещество	Мышь	Дозировка (мг/кг)	Интервал введения	Количество введений
1	-	Нормальная	-	-	-

		мышь			
2	-	Мышь GAA-KO/hTfR-KI	-	-	-
3	hGAA	Мышь GAA-KO/hTfR-KI	20	2 недели	4 недели
4	hGAA-антитело против hTfR 3N (IgG4)	Мышь GAA-KO/hTfR-KI	2,5		
5			5,0		
6			10		
7			20		

[0453] При втором и третьем введении тестируемого вещества дифенгидрамин вводили в дозировке 10 мл/кг мыши за 10-20 минут перед введением. Это лечение нацелено на предотвращение возникновения у экспериментальных животных иммунологической реакции, такой как анафилактический шок, вследствие введения тестируемого вещества. Через 13 дней после последнего введения мышь обезглавливали при анестезии изофлюраном, и быстро иссекали правое полушарие головного мозга и шейный отдел спинного мозга, а затем быстро погружали в жидкий азот для быстрого замораживания. После замораживания измеряли сырую массу тканей каждого из органов. Для сердца, диафрагмы, печени, селезенки, четырехглавой мышцы бедра, камбаловидной мышцы, прямой мышцы бедра, мышцы длинного разгибателя пальцев и икроножной мышцы (собранные скелетные мышцы: правая нога), за счет кровопускания в достаточной мере удаляли кровь, затем собирали ткани и промывали физиологическим солевым раствором, и измеряли сырую массу тканей каждого из органов. После измерения каждый орган герметично закрывали в 1,5 мл пробирке, и мгновенно замораживали в жидком азоте.

[0454] В ткани каждого органа добавляли воду для инъекции в количестве в 20 раз больше сырой массы тканей, и ткани гомогенизировали, используя шаровую мельницу. Гомогенизированные ткани переносили в центрифужную пробирку, нагревали при 100°C в течение 5 минут и оставляли стоять на льду. После этого ткани центрифугировали при 13000 об/мин при 4°C в течение 5 минут, и собирали супернатант. Супернатант замораживали и сохраняли при температуре -70°C или ниже.

[0455] Концентрацию содержащегося в супернатанте гликогена измеряли с помощью набора для анализа гликогена (Viovision

Inc.). Результаты измерения показаны на фигурах 10 и 11. На Фиг. 10 показаны концентрации гликогена в правом полушарии головного мозга, шейном отделе спинного мозга, сердце, диафрагме, печени и селезенке (Фиг. 10a-10f, соответственно). Кроме того, на Фиг. 11 показаны концентрации гликогена в четырехглавой мышце бедра, камбаловидной мышце, прямой мышце бедра, мышце длинного разгибателя пальцев и икроножной мышце (Фиг. 11a-11e, соответственно). Однако группу мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, исключили, по причине их смерти через 5 дней после последнего введения.

[0456] Результаты на фиг. 10 и 11 будут обсуждаться ниже.

Головной мозг:

Концентрации гликогена в тканях головного мозга нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0815 мг/г, 3,08 мг/г, 2,36 мг/г, 2,07 мг/г, 1,00 мг/г, 0,891 мг/г и 0,592 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 10(a)). Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания и группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Кроме того, уменьшение концентрации гликогена за счет hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) зависело от дозировки.

[0457] Шейный отдел спинного мозга:

Концентрации гликогена в тканях шейного отдела спинного мозга нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0459 мг/г, 3,10 мг/г, 2,68 мг/г, 2,26 мг/г, 1,77 мг/г, 1,06 мг/г и 0,795 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 10(b)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания. Кроме того, группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена

в тканях по сравнению с группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Кроме того, уменьшение концентрации гликогена за счет hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) зависело от дозировки.

[0458] Сердце:

Концентрации гликогена в сердце нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0816 мг/г, 32,4 мг/г, 4,54 мг/г, 12,3 мг/г, 3,45 мг/г, 1,10 мг/г и 0,205 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 10(c)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания. Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена по сравнению с группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг.

[0459] Диафрагма:

Концентрации гликогена в тканях диафрагмы нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0824 мг/г, 14,1 мг/г, 6,96 мг/г, 12,4 мг/г, 5,57 мг/г, 2,68 мг/г и 0,564 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 10(d)). Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания. Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 10 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена по сравнению с группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг.

[0460] Печень:

Концентрации гликогена в печени нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5,

5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 1,16 мг/г, 22,5 мг/г, 2,65 мг/г, 8,88 мг/г, 2,95 мг/г, 3,01 мг/г и 1,46 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 10(e)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), а также группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0461] Селезенка:

Концентрации гликогена в селезенке нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0295 мг/г, 3,15 мг/г, 0,182 мг/г, 0,368 мг/г, 0,165 мг/г, 0,122 мг/г и 0,0990 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 10(f)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), а также группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0462] Четырехглавая мышца бедра:

Концентрации гликогена в тканях четырехглавой мышцы бедра нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0529 мг/г, 8,66 мг/г, 7,41 мг/г, 6,40 мг/г, 2,68 мг/г, 1,71 мг/г и 0,282 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 11(a)). Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания и группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, не показали значительного уменьшения концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0463] Икроножная мышца:

Концентрации гликогена в тканях икроножной мышцы нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей,

которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,173 мг/г, 7,68 мг/г, 5,09 мг/г, 5,23 мг/г, 2,40 мг/г, 1,58 мг/г и 0,221 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 11(b)). Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания. Группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, не показали значительного уменьшения концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0464] Камбаловидная мышца:

Концентрации гликогена в тканях камбаловидной мышцы нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,116 мг/г, 12,08 мг/г, 2,233 мг/г, 7,20 мг/г, 2,74 мг/г, 1,07 мг/г и 0,378 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 11(c)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания. Кроме того, группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, а также группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях.

[0465] Прямая мышца бедра:

Концентрации гликогена в тканях прямой мышцы бедра нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0419 мг/г, 9,68 мг/г, 8,23 мг/г, 4,13 мг/г, 2,56 мг/г, 0,895 мг/г и 0,277 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 11(d)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания и группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг,

не показали значительного уменьшения концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0466] Мышца длинного разгибателя пальцев:

Концентрации гликогена в тканях мышцы длинного разгибателя пальцев нормальной контрольной группы, контрольной группы заболевания, группы мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и групп мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5, 5,0, 10 и 20 мг/кг, составляли 0,0950 мг/г, 10,4 мг/г, 9,11 мг/г, 4,79 мг/г, 2,59 мг/г, 1,34 мг/г и 0,188 мг/г, соответственно, в показателях сырой массы (Фиг. 11(e)). Все группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4), показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания. Кроме того, группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5,0 мг/кг, показывали значительное уменьшение концентрации гликогена в тканях по сравнению с группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, не показали значительного уменьшения концентрации гликогена в тканях по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0467] [Пример 30] Оценка фармакологического действия hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) у мышей: гистопатологическая оценка (2)

Левое полушарие головного мозга, шейный отдел спинного мозга, четырехглавую мышцу бедра, камбаловидную мышцу и мышцу длинного разгибателя пальцев, которые собрали в примере 29, погружали в достаточное количество 10% буферного раствора нейтрального формалина. приблизительно через 24 часа 10% буферный раствор нейтрального формалина заменяли. Через 3 дня после сбора тканей ткани погружали в 80% этанол, и таймер программировали на 48-часовую задержку таким образом, чтобы заменять этанол толуолом с помощью устройства автоматической фиксации и погружения (Sakura Rotary), в конце концов ткани погружали в парафин, и полученные таким образом образцы подвергали окрашиванию PAS и окрашиванию HE.

[0468] Результаты окрашивания PAS будут обсуждаться ниже.

Кора головного мозга:

Что касается окрашиваемости PAS в клетках все из контрольной группы заболевания и группы мышей, которым вводили

hGAA в дозировке 20 мг/кг, имели умеренную окрашиваемость, тогда как группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 2,5-20 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости. Что касается окрашиваемости PAS в кровеносных сосудах, группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости.

[0469] Гиппокамп/зубчатая извилина и базальная ганглия

Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости PAS в клетках и кровеносных сосудах по сравнению с контрольной группой заболевания. В базальной ганглии группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 2,5 мг/кг, и группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 5,0 мг/кг, также демонстрировали уменьшение окрашиваемости.

[0470] Межуточный мозг (таламус/гипоталамус):

Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 2,5-20 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости PAS по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0471] Средний мозг-мост головного мозга:

Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 5,0-20 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости PAS.

[0472] Продолговатый мозг:

Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости PAS по сравнению с контрольной группой заболевания.

[0473] Мозжечок:

В слое клеток Пуркинье/зернистом слое группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 2,5-20 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение окрашиваемости PAS в клетках на периферии клеток Пуркинье по сравнению с контрольной группой заболевания. В белом веществе группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 2,5 и 20 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение окрашиваемости PAS.

[0474] Четырехглавая мышца бедра:

Группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировках 5,0 и 10 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение окрашиваемости PAS по сравнению с контрольной группой заболевания, а группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, показывали заметное уменьшение окрашиваемости.

[0475] Камбаловидная мышца:

Группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 10 мг/кг, демонстрировали уменьшение окрашиваемости PAS по сравнению с контрольной группой заболевания, а группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, показывали заметное уменьшение окрашиваемости.

[0476] Далее результаты окрашивания HE будут обсуждаться ниже.

Кора головного мозга:

Кора головного мозга: группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 5,0-20 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение роста клеточной опухоли по сравнению с контрольной группой заболевания. Белое вещество большого мозга (мозолистое тело, бахромка гиппокампа и передняя комиссура) и желудочек мозга: группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 5,0-20 мг/кг, демонстрировали уменьшение содержания вакуолей белого вещества по сравнению с контрольной группой заболевания.

Только группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение роста клеточной опухоли по сравнению с контрольной группой заболевания продолговатого мозга.

[0477] Мозжечок:

Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение роста клеточной опухоли в белом веществе.

[0478] Четырехглавая мышца бедра:

Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 10 мг/кг, имели тенденцию демонстрировать уменьшение образования вакуолей/лакун в мышечных волокнах по сравнению с контрольной группой заболевания, а группа мышей,

которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, демонстрировали дополнительное уменьшение образования вакуолей/лакун в мышечных волокнах.

[0479] Камбаловидная мышца:

Группа мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг, и группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 5,0-10 мг/кг, демонстрировали уменьшение образования вакуолей/лакун в мышечных волокнах по сравнению с контрольной группой заболевания, а группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 20 мг/кг, показывали небольшое уменьшение образования вакуолей/лакун в мышечных волокнах.

[0480] Мышца длинного разгибателя пальцев:

Группа мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 5,0 мг/кг, демонстрировали уменьшение образования вакуолей/лакун в мышечных волокнах по сравнению с контрольной группой заболевания, а группы мышей, которым вводили hGAA-антитела против hTfR 3N (IgG4) в дозировке 10-20 мг/кг, демонстрировали дополнительное уменьшение образования вакуолей/лакун в мышечных волокнах.

[0481] Приведенные выше результаты фармакологического действия hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) у мышей показывают, что введение hGAA-антител против hTfR 3N (IgG4) в дозировке не ниже чем 5 мг/кг является более эффективным в качестве терапевтического средства для болезни Помпе с гистопатологической точки зрения, чем введение поставляемой на рынок hGAA в дозировке 20 мг/кг, и демонстрирует чрезвычайно заметное действие в центральной нервной системе и тканях скелетных мышц.

[0482] [Пример 31] Получение белка слияния между Fab-антителом против hTfR 3N и hGAA (Fab GS-GAA)

Для получения экспрессирующего вектора pE-neo (Fab HC-GS-GAA) искусственно синтезировали фрагмент ДНК, имеющий нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:89, и содержащий ген, кодирующий слитый белок между hGAA и тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR, и вставляли в вектор pE-neo между его MIuI и NotI. В данном случае в ген, кодирующий слитый белок, на 5'-терминальной стороне гена вводили нуклеотидную последовательность, кодирующую лидерный пептид, выступающий в качестве сигнала секреции. Клетки CHO (CHO-K1:

купленные у американской коллекции типовых культур) трансформировали с помощью pE-neo (Fab HC-GS-GAA) и pE-hygr (LC3), полученных в примере 11 для получения клеточной линии, экспрессирующей слитый белок между hGAA и антителом против hTfR 3N, представляющим собой Fab (Fab GS-GAA). Супернатант культуры получали путем культивирования экспрессирующей клеточной линии согласно описанному в примере 22 способу. Супернатант культуры загружали на колонку CaptureSelect IgG-CH1, представляющую собой колонку аффинности к CH1 (объем колонки: приблизительно 1,0 мл, Thermo Fisher Scientific Inc.), которую уравновешивали пятью объемами колонки 20 мМ буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,0), содержащего 100 мМ NaCl, для адсорбции белка слияния на колонке аффинности к CH1. Затем колонку промывали путем подачи пяти объемов колонки 20 мМ буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,0), содержащего 100 мМ NaCl. Затем слитый белок, адсорбированный на колонке аффинности к CH1, элюировали пятью объемами колонки 100 мМ глицинового буферного раствора (pH: 3,0), содержащего 50 мМ NaCl. Элюат сразу нейтрализовали путем добавления элюата в контейнер, в который заранее подавали 1 М буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,5). полученный таким образом продукт в следующих экспериментах использовали в качестве продукта очистки Fab GS-GAA.

[0483] [Пример 32] Оценка фармакологического действия Fab GS-GAA у мышей

Мышам (мыши GAA-KO/hTfR-KI), описанным в примере 28, внутривенно вводили Fab GS-GAA, полученный в примере 31, или hGAA в соответствии с применением и дозировкой, описанными в таблице 19-2. Нормальных мышей, которым не вводили фармацевтическое средство, классифицировали как нормальный контроль (первая группа), а мышей GAA-KO/hTfR-KI, которым не вводили фармацевтическое средство, классифицировали как контроль заболевания (вторая группа). В каждую группу, входило три или четыре мыши. Кроме того, использовали самцов и самок мышей, возраст которых составлял 9-14-недель (в начале введения). Через одну неделю после введения правое полушарие головного мозга, сердце, диафрагму, четырехглавую мышцу бедра, камбаловидную мышцу и прямую мышцу бедра собирали посредством способа описанного в примере 29, измеряли концентрацию гликогена, содержащегося в тканях каждого из органов. Результаты измерения показаны на фиг. 12. По сравнению с группой мышей, которым

вводили hGAA, группа мышей, которым вводили Fab GS-GAA, демонстрировали заметное уменьшение концентрации гликогена во всех органах, в которых измеряли концентрацию гликогена. Группа мышей, которым вводили Fab GS-GAA, показывали особенно заметное уменьшение концентрации гликогена в правом полушарии головного мозга и сердце. Кроме того, группа мышей, которым вводили Fab GS-GAA в дозировке 5,0 мг/кг, демонстрировали заметное уменьшение концентрации гликогена в правом полушарии головного мозга и сердце по сравнению с группой мышей, которым вводили hGAA в дозировке 20 мг/кг. Эти результаты показывают, что Fab GS-GAA можно использовать в качестве терапевтического средства для болезни Помпе, особенно в качестве терапевтического средства для болезни Помпе, сопровождающейся нарушением функции головного мозга и/или сердца.

[0484] [Таблица 19-2]

Таблица 19-2. Группирование мышей

Группа	Тестируемое вещество	Мышь	Дозировка (мг/кг)
1	-	Нормальная мышь	-
2	-	Мышь GAA-KO/hTfR-KI	-
3	hGAA	Мышь GAA-KO/hTfR-KI	20
4	Fab GS-GAA	Мышь GAA-KO/hTfR-KI	5,0
5			20

[0485] [Пример 33] Получение белков слияния между разными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR

Искусственно синтезировали фрагмент ДНК, который имел нуклеотидную последовательность, содержащую ген, кодирующий белки слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и тяжелой цепью гуманизированного антитела против hTfR (примечание: когда белком слияния был scFab-IDUA, экспрессирующим вектором было одноцепочечное гуманизированное антитело против hTfR). Эти белки слияния имеют аминокислотные последовательности, показанные как SEQ ID NONS, показанные в таблицах 20-A - 20-C, и обозначены в столбце «обозначение белка слияния» в таблицах 20-A - 20-C. Для получения экспрессирующего вектора синтезированный фрагмент ДНК вставляли в вектор pE-neo между его MIuI и NotI. В данном случае в ген, кодирующий слитый белок, на 5'-терминальной стороне гена вводили нуклеотидную

последовательность, кодирующую лидерный пептид, выступающий в качестве сигнала секреции. Обозначения экспрессирующих векторов показаны в таблицах 20-A - 20-C. Для получения клеточной линии, экспрессирующей белки слияния между различными лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR клетки CHO (CHO-K1: купленные у американской коллекции типовых культур) трансформировали с помощью каждого полученного экспрессирующего вектора и pE-hygr (LC3), полученного в примере 11. Супернатант культуры получали путем культивирования экспрессирующей клеточной линии согласно описанному в примере 22 способу.

[0486] Белки слияния между лизосомальным ферментом и гуманизированным антителом против hTfR, которые содержались в супернатанте культуры, получали посредством следующего способа 1 очистки белков, имеющих в качестве антитела Fab, и посредством следующего способа 2 очистки белков с антителом, содержащим полноразмерную тяжелую цепь.

[0487] Способ 1 очистки: супернатант культуры загружали на колонку CaptureSelect IgG-CH1, представляющую собой колонку аффинности к CH1 (объем колонки: приблизительно 1,0 мл, Thermo Fisher Scientific Inc.), которую уравновешивали пятью объемами колонки 20 мМ буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,0), содержащего 100 мМ NaCl, для адсорбции белка слияния на колонке аффинности к CH1. Затем колонку промывали путем подачи пяти объемов колонки 20 мМ буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,0), содержащего 100 мМ NaCl. Затем слитый белок, адсорбированный на колонке аффинности к CH1, элюировали пятью объемами колонки 100 мМ глицинового буферного раствора (pH: 3,0), содержащего 50 мМ NaCl. Элюат сразу нейтрализовали путем добавления элюата в контейнер, в который заранее подавали 1 М буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,5).

[0488] Способ 2 очистки: супернатант культуры загружали на колонку MabSelect SuRe LX, представляющую собой колонку аффинности к белку (объем колонки: приблизительно 1,0 мл, GE Healthcare Inc.), которую уравновешивали пятью объемами колонки 20 мМ буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,0), содержащего 100 мМ NaCl, для адсорбции белка слияния белком A. Затем колонку промывали путем подачи пяти объемов колонки 20 мМ буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,0), содержащего 100 мМ NaCl. Затем слитый белок, адсорбированный белком, элюировали пятью объемами колонки 100 мМ глицинового буферного раствора (pH: 3,0),

содержащего 50 мМ NaCl. Элюат сразу нейтрализовали путем добавления элюата в контейнер, в который заранее подавали 1 М буферного раствора HEPES-NaOH (pH: 7,5).

[0489] Используя полученные таким образом продукты очистки белков слияния, проводили следующее эксперименты. Кроме того, полученные таким образом белки слияния между лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR обозначали, как показано в самой правой колонке в таблицах 20-A - 20-C.

[0490] [Таблица 20-A]

Таблица 20(A). Список белков слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR

Обозначение лизосом	SEQ ID NO	Обозначение белка слияния	Обозначение экспрессирующего вектора	Вектор экспрессии легкой цепи	Обозначение белка слияния лизосомальный фермент-гуманизированное антитело против hTfR
hGAA	89	Fab HC-GS3-GAA	pE-neo (Fab HC-GS3-GAA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GAA
hIDUA	90	IgG4 HC-IDUA	pE-neo (IgG4 HC-IDUA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 IDUA
	91	IgG4 HC-GS8-IDUA	pE-neo (IgG4 HC-GS8-IDUA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS8-IDUA
	92	IgG4 HC-GS20-IDUA	pE-neo (IgG4 HC-GS20-IDUA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-IDUA
	93	Fab HC-GS3-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS3-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-IDUA
	94	Fab HC-GS5-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS5-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-IDUA
	95	Fab HC-GS10-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS10-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-IDUA
	96	Fab HC-GS20-IDUA	pE-neo (Fab HC-GS20-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-IDUA
	97	Tandem Fab HC-IDUA	pE-neo (Tandem Fab HC-IDUA)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab IDUA
	99	scFab-IDUA	pE-neo (scFab-IDUA)	-	scFab-IDUA
hPPT-1	100	IgG4 HC-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-	pE-hygr (LC3)	IgG4 PPT1

			PPT1)		
	101	IgG4 HC-GS5-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-GS5-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-PPT1
	102	IgG4 HC-GS10-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-GS10-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-PPT1
	103	IgG4 HC-GS20-PPT1	pE-neo (IgG4 HC-GS20-PPT1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-PPT1
	104	Fab HC-GS3-PPT1	pE-neo (Fab HC-GS3-PPT1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-PPT1
	105	Tandem Fab HC-PPT1	pE-neo (Tandem Fab HC-PPT1)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab PPT1
haSM	106	IgG4 HC-ASM	pE-neo (IgG4 HC-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 ASM
	107	IgG4 HC-GS5-ASM	pE-neo (IgG4 HC-GS5-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-ASM
	108	IgG4 HC-GS10-ASM	pE-neo (IgG4 HC-GS10-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-ASM
	109	IgG4 HC-GS20-ASM	pE-neo (IgG4 HC-GS20-ASM)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-ASM
	110	Fab HC-GS3-ASM	pE-neo (Fab HC-GS3-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-ASM
	111	Fab HC-GS5-ASM	pE-neo (Fab HC-GS5-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-ASM
	112	Fab HC-GS10-ASM	pE-neo (Fab HC-GS10-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-ASM
	113	Fab HC-GS20-ASM	pE-neo (Fab HC-GS20-ASM)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-ASM
	114	Tandem Fab HC-ASM	pE-neo (Tandem Fab HC-ASM)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab ASM
hARSA	115	IgG4 HC-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 ARSA
	116	IgG4 HC-GS5-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-GS5-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-ARSA
	117	IgG4 HC-GS10-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-GS10-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-ARSA
	118	IgG4 HC-GS20-ARSA	pE-neo (IgG4 HC-GS20-ARSA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-ARSA
	119	Fab HC-GS3-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS3-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-ARSA
	120	Fab HC-GS5-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS5-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-ARSA

	121	Fab HC-GS10-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS10-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-ARSA
	122	Fab HC-GS20-ARSA	pE-neo (Fab HC-GS20-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-ARSA
	123	Tandem Fab HC-ARSA	pE-neo (Tandem Fab HC-ARSA)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab ARSA

[0491] [Таблица 20-B]

Таблица 20(B). Список белков слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR

Обозначение лизосом	SEQ ID NO	Обозначение белка слияния	Обозначение экспрессирующего вектора	Вектор экспрессии легкой цепи	Обозначение белка слияния лизосомальный фермент-гуманизированное антитело против hTfR
hSGSH	124	IgG4 HC-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 SGSH
	125	IgG4 HC-GS5-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-GS5-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-SGSH
	126	IgG4 HC-GS10-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-GS10-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-SGSH
	127	IgG4 HC-GS20-SGSH	pE-neo (IgG4 HC-GS20-SGSH)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-SGSH
	128	Fab HC-GS3-SGSH	pE-neo (Fab HC-GS3-SGSH)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-SGSH
	129	Tandem Fab HC-SGSH	pE-neo (Tandem Fab HC-SGSH)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab SGSH
hGBA	130	IgG4 HC-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GBA
	131	IgG4 HC-GS5-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GS5-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-GBA
	132	IgG4 HC-GS10-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GS10-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-GBA
	133	IgG4 HC-GS20-GBA	pE-neo (IgG4 HC-GS20-GBA)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-GBA
	134	Fab HC-GS3-GBA	pE-neo (Fab HC-GS3-GBA)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GBA
	135	Tandem Fab HC-GBA	pE-neo (Tandem Fab HC-GBA)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab GBA

hTPP-1	136	IgG4 HC-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 TPP1
	137	IgG4 HC-GS5-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-GS5-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-TPP1
	138	IgG4 HC-GS10-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-GS10-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-TPP1
	139	IgG4 HC-GS20-TPP1	pE-neo (IgG4 HC-GS20-TPP1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-TPP1
	140	Fab HC-GS3-TPP1	pE-neo (Fab HC-GS3-TPP1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-TPP1
	141	Tandem Fab HC-TPP1	pE-neo (Tandem Fab HC-TPP1)	pE-hygr (LC3)	Tandem Fab TPP1
hNAGLU	142	IgG4 HC-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 NAGLU
	143	IgG4 HC-GS5-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-GS5-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-NAGLU
	144	IgG4 HC-GS10-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-GS10-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-NAGLU
	145	IgG4 HC-GS20-NAGLU	pE-neo (IgG4 HC-GS20-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-NAGLU
	146	Fab HC-GS3-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS3-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-NAGLU
	147	Fab HC-GS5-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS5-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-NAGLU
	148	Fab HC-GS10-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS10-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-NAGLU
	149	Fab HC-GS20-NAGLU	pE-neo (Fab HC-GS20-NAGLU)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-NAGLU
hGUSB	150	IgG4 HC-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GUSB
	151	IgG4 HC-GS5-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GS5-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-GUSB
	152	IgG4 HC-GS10-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GS10-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-GUSB
	153	IgG4 HC-GS20-GUSB	pE-neo (IgG4 HC-GS20-GUSB)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-GUSB
	154	Fab HC-GS3-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS3-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GUSB
	155	Fab HC-GS5-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS5-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-GUSB
	156	Fab HC-GS10-	pE-neo (Fab HC-	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-GUSB

		GUSB	GS10-GUSB)		
	157	Fab HC-GS20-GUSB	pE-neo (Fab HC-GS20-GUSB)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-GUSB

[0492] [Таблица 20-C]

Таблица 20(C). Список белков слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR

Обозначение лизосом	SEQ ID NO	Обозначение белка слияния	Обозначение экспрессирующего вектора	Вектор экспрессии легкой цепи	Обозначение белка слияния лизосомальный фермент-гуманизированное антитело против hTfR
hGALC	158	IgG4 HC-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GALC
	159	IgG4 HC-GS5-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GS5-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-GALC
	160	IgG4 HC-GS10-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GS10-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-GALC
	161	IgG4 HC-GS20-GALC	pE-neo (IgG4 HC-GS20-GALC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-GALC
	162	Fab HC-GS3-GALC	pE-neo (Fab HC-GS3-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-GALC
	163	Fab HC-GS5-GALC	pE-neo (Fab HC-GS5-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-GALC
	164	Fab HC-GS10-GALC	pE-neo (Fab HC-GS10-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-GALC
	165	Fab HC-GS20-GALC	pE-neo (Fab HC-GS20-GALC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-GALC
hAC	166	IgG4 HC-AC	pE-neo (IgG4 HC-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 AC
	167	IgG4 HC-GS5-AC	pE-neo (IgG4 HC-GS5-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-AC
	168	IgG4 HC-GS10-AC	pE-neo (IgG4 HC-GS10-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-AC
	169	IgG4 HC-GS20-AC	pE-neo (IgG4 HC-GS20-AC)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-AC
	170	Fab HC-GS3-AC	pE-neo (Fab HC-GS3-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-AC
	171	Fab HC-GS5-AC	pE-neo (Fab HC-GS5-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-AC

	172	Fab HC-GS10-AC	pE-neo (Fab HC-GS10-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-AC
	173	Fab HC-GS20-AC	pE-neo (Fab HC-GS20-AC)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-AC
hFUCA1	174	IgG4 HC-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 FUCA1
	175	IgG4 HC-GS5-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-GS5-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-FUCA1
	176	IgG4 HC-GS10-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-GS10-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-FUCA1
	177	IgG4 HC-GS20-FUCA1	pE-neo (IgG4 HC-GS20-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-FUCA1
	178	Fab HC-GS3-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS3-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-FUCA1
	179	Fab HC-GS5-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS5-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-FUCA1
	180	Fab HC-GS10-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS10-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-FUCA1
	181	Fab HC-GS20-FUCA1	pE-neo (Fab HC-GS20-FUCA1)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-FUCA1
hLAMAN	182	IgG4 HC-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 LAMAN
	183	IgG4 HC-GS5-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-GS5-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS5-LAMAN
	184	IgG4 HC-GS10-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-GS10-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS10-LAMAN
	185	IgG4 HC-GS20-LAMAN	pE-neo (IgG4 HC-GS20-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	IgG4 GS20-LAMAN
	186	Fab HC-GS3-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS3-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS3-LAMAN
	187	Fab HC-GS5-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS5-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS5-LAMAN
	188	Fab HC-GS10-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS10-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS10-LAMAN
	189	Fab HC-GS20-LAMAN	pE-neo (Fab HC-GS20-LAMAN)	pE-hygr (LC3)	Fab GS20-LAMAN

[0493] [Пример 34] Измерение аффинности белков слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR к TfR человека и TfR

обезьяны и ферментативной активности белков слияния

Аффинность к TfR человека и TfR обезьяны измеряли посредством описанного в примере 7 способа. Активность человеческого лизосомального фермента измеряли посредством способа описанного ниже. Однако ферментативную активность hAC и hLAMAN не измеряли.

[0494] Измерение активности hIDUA

Очищенный слитый белок антитела против TfR hIDUA разводили до нужной концентрации с помощью 50 мМ цитратного буферного раствора (pH: 3,5), содержащего 0,1% BSA, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.). В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил α-L-идуронид (glycosynth Inc.) разводили до 1 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 60 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции для остановки реакции в каждую лунку добавляли 200 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность в показателях специфической активности на массу единицы белка (мг), причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C. Для следующих белков слияния также определяли специфическую активность.

[0495] Измерение активности hPPT-1:

β-глюкозидазу (Oriental Yeast Co., Ltd.) разводили до 0,25 мг/мл с помощью 0,4 М Na_2HPO_4/0,2 М цитратного буферного раствора (pH: 4,0), содержащего 0,2% BSA и 0,00625% Triton X-100, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Далее очищенный слитый белок антитела против TfR hPPT-1 разводили до нужной концентрации описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил 6-Тио-пальмитат-β-D-глюкопиранозид (Santa Cruz Biotechnology Inc.) разводили до 0,25 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь

встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0496] Измерение активности haSM:

Очищенный слитый белок антитела против TfR haSM разводили до нужной концентрации 250 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 5,0), содержащего 0,1 мМ ацетата цинка, 0,25 мг/мл BSA и 0,15% Tween 20, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 6-гексадеканоиламино-4-метилумбеллиферил фосфорилхолин (Carbosynth Inc.) разводили до 1 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции для остановки реакции в каждую лунку добавляли 200 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность в показателях специфической активности на массу единицы белка (мг), причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0497] Измерение активности hARSA:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hARSA разводили до нужной концентрации 50 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 5,0), содержащего 0,5% BSA и 1,0% Triton-X 100, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата соль 4-метилумбеллиферил сульфата калия (Sigma Inc.) разводили до 5 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 100 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения

365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0498] Измерение активности hSGSH:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hSGSH разводили до нужной концентрации 50 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 5,0), содержащего 0,2% BSA, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил 2-деокси-2-сульфамино-α-D-глюкопиранозид (Carbosynth Inc.) разводили до 5 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 2 часов. После реакции 0,5 мг/мл α-глюкозидазы (Oriental Yeast Co., Ltd.) разводили описанным выше буферным раствором, в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения, и реакцию смеси проводили при 37°C в течение 17 часов. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0499] Измерение активности hGBA:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hGBA разводили до нужной концентрации 100 мМ фосфатного буферного раствора (pH: 6,0), содержащего 0,1% BSA, 0,15% Triton-X 100 и 0,125% таурохолата натрия, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил β-D-глюкопиранозид (Sigma Inc.) разводили до 3,5 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 70 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения

365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0500] Измерение активности hTPP-1:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hTPP-1 разводили до нужной концентрации 50 мМ буферного раствора формиата натрия (pH: 3,5), содержащего 150 мМ NaCl и 0,1% Triton-X 100, и полученное в результате разведение предварительно инкубировали при 37°C в течение 1 часа. в качестве стандарта использовали 7-Амино-4-метикумарин (AMC) (Sigma Inc.), и обрабатывали аналогичным образом. Спустя 1 час в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл разведения. Далее в качестве субстрата Ala-Ala-Phe-7-амидо-4-метикумарин (Sigma Inc.) разводили до 25 мМ с помощью 100 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 4,0), содержащего 150 мМ NaCl и 0,1% Triton-X 100, и в каждую лунку добавляли 40 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции для остановки реакции в каждую лунку добавляли 150 мкл 100 мМ монохлорацетата/130 мМ NaOH/100 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 4,3), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как AMC мкмоль/минуту при 37°C.

[0501] Измерение активности hGAA:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hGAA разводили до нужной концентрации PBS (-) (pH: 7,2), содержащего 0,5% BSA, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил a-D-глюкопиранозид (Sigma Inc.) разводили до 2,2 мМ с помощью 200 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 4,3), и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции для остановки реакции в каждую лунку добавляли 200 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну

единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0502] Измерение активности hNAGLU:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hNAGLU разводили до нужной концентрации 50 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 4,3), содержащего 0,1% BSA, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил N-ацетил-α-D-глюкозаминид (Calbiochem) разводили до 1 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0503] Измерение активности hGUSB:

Очищенный слитый белок антитела против TfR hGUSB разводили до нужной концентрации 25 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 4,5), содержащего 50 мМ NaCl, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил-β-D-глюкуронид гидрат (Sigma Inc.) разводили до 2 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0504] Измерение активности hGALC:

Очищенный слитый белок антитела против TfR GALC разводили до нужной концентрации 50 мМ ацетатного буферного раствора (pH: 4,5), содержащего 125 мМ NaCl и 0,5% Triton X-100, и в каждую

лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-метилумбеллиферил-β-D-галактопиранозид (Sigma Inc.) разводили до 1 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0505] Измерение активности hFUCA1:

Очищенный слитый белок антитела против TfR FUCA1 разводили до нужной концентрации 100 мМ цитратного буферного раствора (pH: 5,5), содержащего 0,2% BSAI, и в каждую лунку планшета FluoroNunc F96 (Nunc Inc.) добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. В качестве стандарта использовали 4-метилумбеллиферон (4MU) (Sigma Inc.). Далее в качестве субстрата 4-MU-α-L-фукопиранозид (Sigma Inc.) разводили до 2 мМ описанным выше буферным раствором, и в каждую лунку добавляли 20 мкл полученного в результате разведения. Смесь встряхивали пластинчатым миксером, а затем проводили реакцию при 37°C в течение 1 часа. После реакции в каждую лунку для остановки реакции добавляли 150 мкл 0,05 М буферного раствора глицин/NaOH (pH: 10,6), и проводили измерение при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны детектирования 460 нм посредством планшет-ридера. Определяли ферментативную активность, причем одну единицу определяют как 4 MU мкмоль/минуту при 37°C.

[0506] Таблица 21 показывает измерения аффинности белков слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR к TfR человека и TfR обезьяны, и ферментативной активности белков слияния. Аффинность и ферментативную активность измеряли только для некоторых белков слияния между лизосомальными ферментами и гуманизированным антителом против hTfR, которые получали в примере 33. Конкретно, аффинность к TfR человека и TfR обезьяны измеряли для 24 типов белков слияния, а ферментативную активность измеряли для 20

типов белков слияния.

[0507] Каждый из белков слияния, ферментативную активность которых измеряли, обладал ферментативной активностью в качестве лизосомального фермента. Кроме того, каждый из белков слияния, аффинность которых к TfR человека измеряли, обладал высокой аффинностью к TfR человека, даже те, которые обладали самой низкой аффинностью, показывали значение K_D 2,09 × 10^{-10}, а 19 типов белков слияния показывали значение K_D ниже, чем 1,00 × 10^{-12}. Кроме того, каждый из белков слияния, аффинность которых к TfR обезьяны измеряли, обладал высокой аффинностью к TfR обезьяны, даже те, которые обладали самой низкой аффинностью, показывали значение K_D 3,05 × 10^{-8}, а 12 типов белков слияния показывали значение K_D ниже, чем 1,00 × 10^{-12}.

[0508] Используемым в данном случае антителом против hTfR является антитело, тяжелая цепь которого представляет собой тяжелую цепь (IgG), имеющую в качестве вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65, или тяжелую цепь Fab, и легкая цепь которого имеет в качестве вариабельной области аминокислотную последовательность SEQ ID NO:18. Эти результаты показывают, что за счет приведения лизосомального фермента в форму белка слияния между лизосомальным ферментом и антителом, содержащим эти аминокислотные последовательности в качестве вариабельных областей, можно обеспечить прохождение лизосомального фермента через BBB посредством TfR человека и проявить его ферментативную активность в головном мозге.

[0509] [Таблица 21]

Таблица 21. Аффинность белков слияния между различными человеческими лизосомальными ферментами и гуманизированными антителами против hTfR к TfR человека и TfR обезьяны, и ферментативная активность белков слияния

Обозначение белка слияния лизосомальный фермент-гуманизированное антитело против hTfR	Специфическая ферментативная активность (Единица/мг)	Аффинность к TfR человека и TfR обезьяны			
		Тип	kon (1/Ms)	koff (1/s)	K_D (M)
Fab-GS3-GAA	4,81	TfR человека	$5,95\times10^{5}$	$3,39\times10^{-4}$	$2,09\times10^{-10}$
		TfR обезьяны	$4,73\times10^{5}$	$1,45\times10^{-2}$	$3,05\times10^{-5}$
IgG4-IDUA	1,55	TfR человека	$9,80\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$5,61\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS20-IDUA	1,37	TfR человека	$9,24\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

		TfR обезьяны	$4,81\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-IDUA	1,7	TfR человека	$2,93\times10^{5}$	$5,28\times10^{-5}$	$1,08\times10^{-11}$
		TfR обезьяны	$2,21\times10^{5}$	$2,92\times10^{-4}$	$1,32\times10^{-2}$
IgG4-PPT1	9,4	TfR человека	$7,37\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$3,07\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-PPT1	9,1	TfR человека	$4,17\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$9,53\times10^{4}$	$9,13\times10^{-4}$	$1,32\times10^{-2}$
Fab-GS3-ASM	0,105	TfR человека	$5,26\times10^{5}$	$3,63\times10^{-5}$	$6,89\times10^{-11}$
		TfR обезьяны	$2,74\times10^{5}$	$5,49\times10^{-4}$	$2,00\times10^{-2}$
IgG4-GS10-ARSA	0,72	TfR человека	$4,60\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$1,69\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-ARSA	0,55	TfR человека	$6,70\times10^{5}$	$4,02\times10^{-5}$	$6,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$2,58\times10^{5}$	$2,81\times10^{-4}$	$1,09\times10^{-2}$
Fab-GS3-SGSH	0,068	TfR человека	$7,21\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$3,88\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS10-GBA	7,0	TfR человека	$9,57\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$4,49\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-GBA	9,2	TfR человека	$6,23\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$2,99\times10^{5}$	$1,42\times10^{-5}$	$4,75\times10^{-2}$
IgG4-TPP1	0,26	TfR человека	$7,58\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$3,41\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS20-TPP1	0,21	TfR человека	$6,82\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$3,02\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-NAGLU	Не измеряли	TfR человека	$2,91\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$1,54\times10^{5}$	$4,02\times10^{-4}$	$2,62\times10^{-2}$
Fab-GS3-GUSB	8,49	TfR человека	$4,49\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$2,50\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
IgG4-GS10-GALC	0,35	TfR человека	$3,14\times10^{4}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$2,80\times10^{4}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-GALC	1,1	TfR человека	$2,24\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$1,11\times10^{5}$	$1,54\times10^{-4}$	$1,40\times10^{-2}$
IgG4-GS10-AC	Не измеряли	TfR человека	$5,76\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$3,01\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-AC	Не измеряли	TfR человека	$5,01\times10^{5}$	$1,05\times10^{-4}$	$2,09\times10^{-10}$
		TfR обезьяны	$2,77\times10^{5}$	$3,27\times10^{-5}$	$1,18\times10^{-5}$
IgG4-GS10-FUCA1	24,2	TfR человека	$4,66\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$2,46\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
Fab-GS3-FUCA1	27,6	TfR человека	$2,82\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

		TfR обезьяны	$1,51\times10^{5}$	$4,88\times10^{-5}$	$3,23\times10^{-10}$
Fab-GS3-LAMAN	Не измеряли	TfR человека	$7,29\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$
		TfR обезьяны	$3,57\times10^{5}$	$<1,00\times10^{-7}$	$<1,00\times10^{-12}$

Промышленная применимость

[0510] Антитела против hTfR согласно настоящему изобретению при слиянии с интересующими физиологически активными белками, низкомолекулярными соединениями и тому подобное могут обеспечивать возможность их прохождения через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, являются очень полезными при предоставлении средства доставки в головной мозг физиологически активных белков, низкомолекулярных соединений и тому подобное, действие которых необходимо в центральной нервной системе.

Список ссылочных обозначений

[0511] 1 Кровеносный сосуд

2 Паренхима головного мозга

3 Нервоподобные клетки

4 Клетки Пуркинье

Произвольный Текст Списка Последовательностей

[0512] SEQ ID NO:3: Аминокислотная последовательность приведенного для примера линкера 1

SEQ ID NO:4: Аминокислотная последовательность приведенного для примера линкера 2

SEQ ID NO:5: Аминокислотная последовательность приведенного для примера линкера 3

SEQ ID NO:6: Аминокислотная последовательность 1 CDR1 в легкой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:7: Аминокислотная последовательность 2 CDR1 в легкой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:8: Аминокислотная последовательность 1 CDR2 в легкой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:9: Аминокислотная последовательность 2 CDR2 в легкой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:10: Аминокислотная последовательность CDR3 в легкой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:11: Аминокислотная последовательность 1 CDR1 в тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:12: Аминокислотная последовательность 2 CDR1 в тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:13: Аминокислотная последовательность 1 CDR2 в

тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:14: Аминокислотная последовательность 2 CDR2 в тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:15: Аминокислотная последовательность 1 CDR3 в тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:16: Аминокислотная последовательность 2 CDR3 в тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:17: Аминокислотная последовательность 1 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:18: Аминокислотная последовательность 2 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:19: Аминокислотная последовательность 3 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:20: Аминокислотная последовательность 4 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:21: Аминокислотная последовательность 5 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:22: Аминокислотная последовательность 6 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:23: Аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области

SEQ ID NO:24: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:25: Аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 4 в качестве вариабельной области

SEQ ID NO:26: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой цепи гуманизированного

антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 4 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:27: Аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 5 в качестве вариабельной области

SEQ ID NO:28: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 5 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:29: Аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 6 в качестве вариабельной области

SEQ ID NO:30: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 6 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:31: Аминокислотная последовательность 1 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:32: Аминокислотная последовательность 2 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:33: Аминокислотная последовательность 3 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:34: Аминокислотная последовательность 4 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:35: Аминокислотная последовательность 5 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:36: Аминокислотная последовательность 6 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:37: Аминокислотная последовательность тяжелой

цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области

SEQ ID NO:38: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:39: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области

SEQ ID NO:40: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:41: Праймер hTfR5', синтетическая последовательность

SEQ ID NO:42: Праймер hTfR3', синтетическая последовательность

SEQ ID NO:43: Праймер Hyg-Sfi5', синтетическая последовательность

SEQ ID NO:44: Праймер Hyg-BstX3', синтетическая последовательность

SEQ ID NO:45: Нуклеотидная последовательность ДНК, в которой ген устойчивости к неомицину, фланкированный последовательностями loxP, поместили на 3' стороне кДНК, кодирующей химерный hTfR, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:46: последовательность 5′-плеча направленного вектора, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:47: последовательность 3′-плеча направленного вектора, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:48: Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:49: Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи мышиного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:51: Аминокислотная последовательность белка

слияния тяжелой цепи антитела против hTfR № 3 (гуманизированное 2) и hI2S, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:52: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность белка слияния тяжелой цепи антитела против hTfR № 3 (гуманизированное 2) и hI2S, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:53: Аминокислотная последовательность белка слияния тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hI2S

SEQ ID NO:54: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность белка слияния тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hI2S, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:57: Аминокислотная последовательность белка слияния тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGAA

SEQ ID NO:58: Аминокислотная последовательность белка слияния тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGAA

SEQ ID NO:59: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность белка слияния тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGAA, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:60: Аминокислотная последовательность одноцепочечного гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:61: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:62: Аминокислотная последовательность 1 CDR1 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:63: Аминокислотная последовательность 2 CDR1 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:64: Аминокислотная последовательность каркасной области 3 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:65: Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:66: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:67: Нуклеотидная последовательность, кодирующая

аминокислотную последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3N, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:68: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N

SEQ ID NO:69: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:70: один пример аминокислотной последовательности Fc-области IgG человека

SEQ ID NO:71: Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab с добавленной Fc-областью IgG человека гуманизированного антитела против hTfR 3N

SEQ ID NO:72: Нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность тяжелой цепи Fab с добавленной Fc-областью IgG человека гуманизированного антитела против hTfR 3N, синтетическая последовательность

SEQ ID NO:73: Аминокислотная последовательность каркасной области 3 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR № 3

SEQ ID NO:74: Аминокислотная последовательность связывающего альбумин домена

SEQ ID NO:75: Аминокислотная последовательность 1 человеческой IDUA

SEQ ID NO:76: Аминокислотная последовательность 2 человеческой IDUA

SEQ ID NO:77: Аминокислотная последовательность человеческой PPT-1

SEQ ID NO:78: Аминокислотная последовательность человеческой ASM

SEQ ID NO:79: Аминокислотная последовательность человеческой ARSA

SEQ ID NO:80: Аминокислотная последовательность человеческой SGSH

SEQ ID NO:81: Аминокислотная последовательность человеческой GBA

SEQ ID NO:82: Аминокислотная последовательность человеческой TPP-1

SEQ ID NO:83: Аминокислотная последовательность человеческой NAGLU

SEQ ID NO:84: Аминокислотная последовательность человеческой GUSB

SEQ ID NO:85: Аминокислотная последовательность человеческой GALC

SEQ ID NO:86: Аминокислотная последовательность человеческой AC

SEQ ID NO:87: Аминокислотная последовательность человеческой FUCA1

SEQ ID NO:88: Аминокислотная последовательность человеческой LAMAN

SEQ ID NO:89: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGAA, Fab HC-GS3-GAA

SEQ ID NO:90: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, IgG4 HC-IDUA

SEQ ID NO:91: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, IgG4 HC-GS8-IDUA

SEQ ID NO:92: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, IgG4 HC-GS20-IDUA

SEQ ID NO:93: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, Fab HC-GS3-IDUA

SEQ ID NO:94: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, Fab HC-GS5-IDUA

SEQ ID NO:95: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, Fab HC-GS10-IDUA

SEQ ID NO:96: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, Fab HC-GS20-IDUA

SEQ ID NO:97: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hIDUA, Tandem Fab HC-IDUA

SEQ ID NO:98: Аминокислотная последовательность одноцепочечного гуманизированного антитела против hTfR № 3N(2)

SEQ ID NO:99: Аминокислотная последовательность белка

слияния между одноцепочечным гуманизированным антителом против hTfR № 3N и IDUA, scFab-IDUA

SEQ ID NO:100: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hPPT-1, IgG4 HC-PPT1

SEQ ID NO:101: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hPPT-1, IgG4 HC-GS5-PPT1

SEQ ID NO:102: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hPPT-1, IgG4 HC-GS10-PPT1

SEQ ID NO:103: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hPPT-1, IgG4 HC-GS20-PPT1

SEQ ID NO:104: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hPPT-1, Fab HC-GS3-PPT1

SEQ ID NO:105: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hPPT-1, Tandem Fab HC-PPT1

SEQ ID NO:106: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, IgG4 HC-ASM

SEQ ID NO:107: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, IgG4 HC-GS5-ASM

SEQ ID NO:108: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, IgG4 HC-GS10-ASM

SEQ ID NO:109: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, IgG4 HC-GS20-ASM

SEQ ID NO:110: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, Fab HC-GS3-ASM

SEQ ID NO:111: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, Fab HC-GS5-ASM

SEQ ID NO:112: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела

против hTfR № 3N и haSM, Fab HC-GS10-ASM

SEQ ID NO:113: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, Fab HC-GS20-ASM

SEQ ID NO:114: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и haSM, Tandem Fab HC-ASM

SEQ ID NO:115: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, IgG4 HC-ARSA

SEQ ID NO:116: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, IgG4 HC-GS5-ARSA

SEQ ID NO:117: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, IgG4 HC-GS10-ARSA

SEQ ID NO:118: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, IgG4 HC-GS20-ARSA

SEQ ID NO:119: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, Fab HC-GS3-ARSA

SEQ ID NO:120: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, Fab HC-GS5-ARSA

SEQ ID NO:121: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, Fab HC-GS10-ARSA

SEQ ID NO:122: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, Fab HC-GS20-ARSA

SEQ ID NO:123: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hARSA, Tandem Fab HC-ARSA

SEQ ID NO:124: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hSGSH, IgG4 HC-SGSH

SEQ ID NO:125: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hSGSH, IgG4 HC-GS5-SGSH

SEQ ID NO:126: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hSGSH, IgG4 HC-GS10-SGSH

SEQ ID NO:127: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hSGSH, IgG4 HC-GS20-SGSH

SEQ ID NO:128: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hSGSH, Fab HC-GS3-SGSH

SEQ ID NO:129: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hSGSH, Tandem Fab HC-SGSH

SEQ ID NO:130: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGBA, IgG4 HC-GBA

SEQ ID NO:131: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGBA, IgG4 HC-GS5-GBA

SEQ ID NO:132: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGBA, IgG4 HC-GS10-GBA

SEQ ID NO:133: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGBA, IgG4 HC-GS20-GBA

SEQ ID NO:134: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGBA, Fab HC-GS3-GBA

SEQ ID NO:135: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGBA, Tandem Fab HC-GBA

SEQ ID NO:136: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hTPP-1, IgG4 HC-TPP1

SEQ ID NO:137: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hTPP-1, IgG4 HC-GS5-TPP1

SEQ ID NO:138: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hTPP-1, IgG4 HC-GS10-TPP1

SEQ ID NO:139: Аминокислотная последовательность белка

слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hTPP-1, IgG4 HC-GS20-TPP1

SEQ ID NO:140: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hTPP-1, Fab HC-GS3-TPP1

SEQ ID NO:141: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hTPP-1, Tandem Fab HC-TPP1

SEQ ID NO:142: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, IgG4 HC-NAGLU

SEQ ID NO:143: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, IgG4 HC-GS5-NAGLU

SEQ ID NO:144: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, IgG4 HC-GS10-NAGLU

SEQ ID NO:145: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, IgG4 HC-GS20-NAGLU

SEQ ID NO:146: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, Fab HC-GS3-NAGLU

SEQ ID NO:147: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, Fab HC-GS5-NAGLU

SEQ ID NO:148: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, Fab HC-GS10-NAGLU

SEQ ID NO:149: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hNAGLU, Fab HC-GS20-NAGLU

SEQ ID NO:150: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, IgG4 HC-GUSB

SEQ ID NO:151: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, IgG4 HC-GS5-GUSB

SEQ ID NO:152: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела

против hTfR № 3N и hGUSB, IgG4 HC-GS10-GUSB

SEQ ID NO:153: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, IgG4 HC-GS20-GUSB

SEQ ID NO:154: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, Fab HC-GS3-GUSB

SEQ ID NO:155: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, Fab HC-GS5-GUSB

SEQ ID NO:156: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, Fab HC-GS10-GUSB

SEQ ID NO:157: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGUSB, Fab HC-GS20-GUSB

SEQ ID NO:158: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, IgG4 HC-GALC

SEQ ID NO:159: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, IgG4 HC-GS5-GALC

SEQ ID NO:160: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, IgG4 HC-GS10-GALC

SEQ ID NO:161: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, IgG4 HC-GS20-GALC

SEQ ID NO:162: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, Fab HC-GS3-GALC

SEQ ID NO:163: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, Fab HC-GS5-GALC

SEQ ID NO:164: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, Fab HC-GS10-GALC

SEQ ID NO:165: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hGALC, Fab HC-GS20-GALC

SEQ ID NO:166: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, IgG4 HC-AC

SEQ ID NO:167: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, IgG4 HC-GS5-AC

SEQ ID NO:168: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, IgG4 HC-GS10-AC

SEQ ID NO:169: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, IgG4 HC-GS20-AC

SEQ ID NO:170: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, Fab HC-GS3-AC

SEQ ID NO:171: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, Fab HC-GS5-AC

SEQ ID NO:172: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, Fab HC-GS10-AC

SEQ ID NO:173: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hAC, Fab HC-GS20-AC

SEQ ID NO:174: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, IgG4 HC-FUCA1

SEQ ID NO:175: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, IgG4 HC-GS5-FUCA1

SEQ ID NO:176: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, IgG4 HC-GS10-FUCA1

SEQ ID NO:177: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, IgG4 HC-GS20-FUCA1

SEQ ID NO:178: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, Fab HC-GS3-FUCA1

SEQ ID NO:179: Аминокислотная последовательность белка

слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, Fab HC-GS5-FUCA1

SEQ ID NO:180: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, Fab HC-GS10-FUCA1

SEQ ID NO:181: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hFUCA1, Fab HC-GS20-FUCA1

SEQ ID NO:182: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, IgG4 HC-LAMAN

SEQ ID NO:183: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, IgG4 HC-GS5-LAMAN

SEQ ID NO:184: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, IgG4 HC-GS10-LAMAN

SEQ ID NO:185: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, IgG4 HC-GS20-LAMAN

SEQ ID NO:186: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, Fab HC-GS3-LAMAN

SEQ ID NO:187: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, Fab HC-GS5-LAMAN

SEQ ID NO:188: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, Fab HC-GS10-LAMAN

SEQ ID NO:189: Аминокислотная последовательность белка слияния между тяжелой цепью Fab гуманизированного антитела против hTfR № 3N и hLAMAN, Fab HC-GS20-LAMAN

Список последовательностей

<110> ДЖЕЙ СИ АР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО., ЛТД.

<120> НОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА ТРАНСФЕРРИНА ЧЕЛОВЕКА, КОТОРЫЕ ПРОХОДЯТ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

<130> FP17-0782-00

<150> JP2016-252148

<151> 2016-12-26

<160> 189

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 760

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
20 25 30

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala
35 40 45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly
50 55 60

Ser Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Val Phe Phe Leu Ile Gly
65 70 75 80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
85 90 95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro
100 105 110

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

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Gly Thr Ile
130 135 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145 150 155 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
165 170 175

```
Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
            180                 185                 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg
        195                 200                 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
                245                 250                 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
        275                 280                 285

Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
    290                 295                 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305                 310                 315                 320

Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
                325                 330                 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
            340                 345                 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
        355                 360                 365

Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile
    370                 375                 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385                 390                 395                 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
                405                 410                 415

Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
            420                 425                 430
```

```
Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
        435                 440                 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
    450                 455                 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465                 470                 475                 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
                485                 490                 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn
            500                 505                 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
        515                 520                 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
    530                 535                 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545                 550                 555                 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
                565                 570                 575

Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
            580                 585                 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn
        595                 600                 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp
    610                 615                 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625                 630                 635                 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
                645                 650                 655

Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys
            660                 665                 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro
        675                 680                 685
```

```
Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
    690                 695                 700

Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys
705                 710                 715                 720

Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
                725                 730                 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
            740                 745                 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
        755                 760
```

<210> 2
<211> 760
<212> Белок
<213> Macaca fascicularis

<400> 2

```
Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1               5                   10                  15

Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
            20                  25                  30

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Asp Glu Glu Asn Ala
        35                  40                  45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Gly Thr Lys Pro Lys Arg Cys Gly Gly
    50                  55                  60

Asn Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Ile Phe Phe Leu Ile Gly
65                  70                  75                  80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
                85                  90                  95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Ala Arg Glu Glu Pro
            100                 105                 110

Glu Glu Asp Phe Pro Ala Ala Pro Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
        115                 120                 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Thr Thr Asp Phe Thr Ser Thr Ile
    130                 135                 140
```

```
Lys Leu Leu Asn Glu Asn Leu Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145                 150                 155                 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
            180                 185                 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Gly
        195                 200                 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
    210                 215                 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225                 230                 235                 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Asp Ser Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
                245                 250                 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
        275                 280                 285

Pro Ile Val Lys Ala Asp Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
    290                 295                 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305                 310                 315                 320

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

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
            340                 345                 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Lys Met Val Thr Ser
        355                 360                 365

Glu Asn Lys Ser Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Thr
    370                 375                 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385                 390                 395                 400
```

```
His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
                405                 410                 415

Ala Lys Ser Ser Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
            420                 425                 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
        435                 440                 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
    450                 455                 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465                 470                 475                 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
                485                 490                 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asp
            500                 505                 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Arg Ser Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
        515                 520                 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
    530                 535                 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545                 550                 555                 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
                565                 570                 575

Val Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
            580                 585                 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Thr Glu Leu Asn
        595                 600                 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Leu Phe Leu Arg Asp
    610                 615                 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Val Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625                 630                 635                 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
                645                 650                 655
```

```
Thr Thr Asp Phe Arg Asn Ala Glu Lys Arg Asp Lys Phe Val Met Lys
            660                 665                 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr Tyr Phe Leu Ser Pro
        675                 680                 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
    690                 695                 700

Gly Ser His Thr Leu Ser Ala Leu Leu Glu Ser Leu Lys Leu Arg Arg
705                 710                 715                 720

Gln Asn Asn Ser Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
                725                 730                 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
            740                 745                 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
        755                 760
```

<210> 3
<211> 5
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность иллюстративного линкера 1

<400> 3

```
Gly Gly Gly Gly Ser
1               5
```

<210> 4
<211> 6
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность иллюстративного линкера 2

<400> 4

```
Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1               5
```

<210> 5
<211> 5
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность иллюстративного линкера 3

<400> 5

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 CDR 1 в легкой цепи антитела против hTfR мыши No.3

<400> 6

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 7
<211> 16
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 CDR 1 в легкой цепи антитела против hTfR мыши No.3

<400> 7

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 8
<211> 6
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 CDR 2 в легкой цепи антитела против hTfR мыши No.3

<400> 8

Lys Val Ser Asn Arg Phe
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 CDR 2 в легкой цепи антитела против hTfR мыши No.3

<400> 9

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность CDR 3 в легкой цепи
антитела против hTfR мыши No. 3

<400> 10

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 11
<211> 5
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 CDR 1 в тяжелой цепи
антитела против hTfR мыши No.3

<400> 11

Asn Tyr Trp Leu Gly
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 CDR 1 в тяжелой цепи
антитела против hTfR мыши No.3

<400> 12

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 13
<211> 8
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 CDR 2 в тяжелой цепи
антитела против hTfR мыши No.3

<400> 13

Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro
1 5

<210> 14
<211> 17

<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 CDR 2 в тяжелой цепи
антитела против hTfR мыши No.3

<400> 14

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Val

<210> 15
<211> 9
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 CDR 3 в тяжелой цепи
антитела против hTfR мыши No.3

<400> 15

Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr
1 5

<210> 16
<211> 11
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 CDR 3 в тяжелой цепи
антитела против hTfR мыши No.3

<400> 16

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 17
<211> 112
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 вариабельной области легкой цепи
гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 17

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

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

```
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

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

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

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

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 18
<211> 112
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19
<211> 112
<212> Белок

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 3 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 19

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

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

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

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

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

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

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

<210> 20
<211> 112
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 4 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 20

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

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

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

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

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

<210> 21
<211> 112
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 5 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 21

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

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

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

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

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

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

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

<210> 22
<211> 112
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 6 вариабельной области легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 22

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

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

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Phe Phe Cys Ser Gln Ser
                85                  90                  95

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

<210> 23
<211> 219
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 740
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой
цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную
последовательность 2 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

<400> 24
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag actcccctga gcctgagcgt gacacctggc 120

cagcctgcca gcatcagctg cagaagctct cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tttccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaaggtgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 25
<211> 219
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR
No.3, содержащей аминокислотную последовательность 4 в качестве вариабельной
области

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 26
<211> 740
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой
цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную
последовательность 4 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

<400> 26
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag agccccctga gcctgcctgt gacacctggc 120

gagcctgcca gcatcagctg cagatctagc cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tctccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaaggtgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 27
<211> 219
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR
No.3, содержащей аминокислотную последовательность 5 в качестве вариабельной

области

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 28
<211> 740
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой
цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную
последовательность 5 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

<400> 28
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag acacccctga gcctgcctgt gacacctggc 120

gagcctgcca gcatcagctg cagatctagc cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tctccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgtactactg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaggctgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 29
<211> 219
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность легкой цепи гуманизированного антитела против hTfR
No.3, содержащей аминокислотную последовательность 6 в качестве вариабельной
области

<400> 29

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Phe Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 30
<211> 740
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность легкой
цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную
последовательность 6 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

<400> 30
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgacatcgt gatgacccag actcccctga gcctgagcgt gacacctggc 120

cagcctgcca gcatcagctg cagatccagc cagagcctgg tgcacagcaa cggcaacacc 180

tacctgcact ggtatctgca gaagcccggc cagagccctc agctgctgat ctacaaggtg 240

tccaacagat tcagcggcgt gcccgacaga ttctccggca gcggctctgg caccgacttc 300

accctgaaga tttccagagt ggaagccgag gacgtgggcg tgttcttctg cagccagagc 360

acccacgtgc cctggacatt cggccagggc accaaggtgg aaatcaagag aaccgtggcc 420

gctcccagcg tgttcatctt cccacctagc gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct 480

gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac 540

aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa agcgtgaccg agcaggactc caaggacagc 600

acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg 660

tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg tctagccccg tgaccaagag cttcaacaga 720

ggcgagtgct aagcggccgc 740

<210> 31
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 31

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32

<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 32

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 3 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 33

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

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

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

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 34
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 4 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 34

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 35
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 5 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 35

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 Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Val Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 6 вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3

<400> 36

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 448
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR
No.3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной
области

<400> 37

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 38
<211> 1427
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность
тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную
последовательность 2 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

<400> 38
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta ccaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaataag cggccgc 1427

<210> 39
<211> 445
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность тяжелой цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

```
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 40
<211> 1418
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность тяжелой
цепи (IgG4) гуманизированного антитела против hTfR No.3, содержащей аминокислотную последовательность 2 в качестве вариабельной области, синтетическая последовательность

<400> 40
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta ccaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 660

aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagtccaaat atggtccccc atgcccacca tgcccagcac ctgagttcct gggggggtcca 780

tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaataa gcggccgc 1418

<210> 41
<211> 43
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> праймер hTfR5', синтетическая последовательность

<400> 41
ccgacgcgtc gccaccatga tggatcaagc tagatcagca ttc 43

<210> 42
<211> 59
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> праймер hTfR3', синтетическая последовательность

<400> 42
ataatgcggc cgcttaatga tgatgatgat gatgaaactc attgtcaatg tcccaaacg 59

<210> 43
<211> 20
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> праймер Hyg-Sfi5', синтетическая последовательность

<400> 43
gaggccgcct cggcctctga 20

<210> 44
<211> 29
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> праймер Hyg-BstX3', синтетическая последовательность

<400> 44
aaccatcgtg atgggtgcta ttcctttgc 29

<210> 45
<211> 4460

<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> "нуклеотидная последовательность ДНК, образованная из кДНК, кодирующей химерный hTfR, и фланкированного loxP гена устойчивости к неомицину, расположенного на 3' стороне кДНК, синтетическая последовательность"

<400> 45
gtttatcctc ccttgtagca gctgagaatg atggatcaag ccagatcagc attctctaac 60

ttgtttggtg gggaaccatt gtcatacacc cggtttagcc ttgctcggca agtagatgga 120

gataacagtc atgtggagat gaaactggct gcagatgaag aagaaaatgc cgacaataac 180

atgaaggcta gtgtcagaaa acccaagagg tttaatggaa gactctgctt tgcagctatt 240

gcactagtca ttttcttctt gattggattc atgagtggct acctgggcta ttgtaaaggg 300

gtagaaccaa aaactgagtg tgagagactg gcaggaaccg agtctccagt gagggaggag 360

ccaggagagg acttccctgc agcacgtcgc ttatattggg atgacctgaa gagaaagttg 420

tcggagaaac tggacagcac agacttcacc ggcaccatca agctgctgaa tgaaaattca 480

tatgtccctc gtgaggctgg atctcaaaaa gatgaaaatc ttgcgttgta tgttgaaaat 540

caatttcgtg aatttaaact cagcaaagtc tggcgtgatc aacattttgt taagattcag 600

gtcaaagaca gcgctcaaaa ctcggtgatc atagttgata agaacggtag acttgtttac 660

ctggtggaga atcctggggg ttatgtggcg tatagtaagg ctgcaacagt tactggtaaa 720

ctggtccatg ctaattttgg tactaaaaaa gattttgagg atttatacac tcctgtgaat 780

ggatctatag tgattgtcag agcagggaaa atcacctttg cagaaaaggt tgcaaatgct 840

gaaagcttaa atgcaattgg tgtgttgata tacatggacc agactaaatt tcccattgtt 900

aacgcagaac tttcattctt tggacatgct catctgggga caggtgaccc ttacacacct 960

ggattccctt ccttcaatca cactcagttt ccaccatctc ggtcatcagg attgcctaat 1020

atacctgtcc agacaatctc cagagctgct gcagaaaagc tgtttgggaa tatggaagga 1080

gactgtccct ctgactggaa aacagactct acatgtagga tggtaacctc agaaagcaag 1140

aatgtgaagc tcactgtgag caatgtgctg aaagagataa aaattcttaa catctttgga 1200

gttattaaag gctttgtaga accagatcac tatgttgtag ttggggccca gagagatgca 1260

tggggccctg gagctgcaaa atccggtgta ggcacagctc tcctattgaa acttgcccag 1320

atgttctcag atatggtctt aaaagatggg tttcagccca gcagaagcat tatctttgcc 1380

agttggagtg ctggagactt tggatcggtt ggtgccactg aatggctaga gggatacctt 1440

tcgtccctgc atttaaaggc tttcacttat attaatctgg ataaagcggt tcttggtacc 1500

agcaacttca aggtttctgc cagcccactg ttgtatacgc ttattgagaa aacaatgcaa 1560

aatgtgaagc atccggttac tgggcaattt ctatatcagg acagcaactg ggccagcaaa 1620

gttgagaaac tcactttaga caatgctgct ttccctttcc ttgcatattc tggaatccca 1680

gcagtttctt tctgtttttg cgaggacaca gattatcctt atttgggtac caccatggac 1740

acctataagg aactgattga gaggattcct gagttgaaca aagtggcacg agcagctgca 1800

gaggtcgctg gtcagttcgt gattaaacta acccatgatg ttgaattgaa cctggactat 1860

gagaggtaca acagccaact gctttcattt gtgagggatc tgaaccaata cagagcagac 1920

ataaaggaaa tgggcctgag tttacagtgg ctgtattctg ctcgtggaga cttcttccgt 1980

gctacttcca gactaacaac agatttcggg aatgctgaga aaacagacag atttgtcatg 2040

aagaaactca atgatcgtgt catgagagtg gagtatcact tcctctctcc ctacgtatct 2100

ccaaaagagt ctcctttccg acatgtcttc tggggctccg gctctcacac gctgccagct 2160

ttactggaga acttgaaact gcgtaaacaa aataacggtg cttttaatga aacgctgttc 2220

agaaaccagt tggctctagc tacttggact attcagggag ctgcaaatgc cctctctggt 2280

gacgtttggg acattgacaa tgagttttaa cgtggctcgc tgatcagcct cgactgtgcc 2340

ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc ctccccccgtg ccttccttga ccctggaagg 2400

tgccactccc actgtccttt cctaataaaa tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag 2460

gtgtcattct attctggggg gtggggtggg gcaggacagc aaggggggagg attgggaaga 2520

caatagcagg catgctgggg atgcggtggg ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag 2580

ctggggctcg atcctctagt taagcttccc agcggccgct atcgaattcc gatcatattc 2640

aataaccctt aatataactt cgtataatgt atgctatacg aagttattag gtctgaagag 2700

gagtttacgt ccagccaagc taattctacc gggtagggga ggcgcttttc ccaaggcagt 2760

ctggagcatg cgctttagca gccccgctgg gcacttggcg ctacacaagt ggcctctggc 2820

ctcgcacaca ttccacatcc accggtaggc gccaaccggc tccgttcttt ggtggcccct 2880

tcgcgccacc ttctactcct cccctagtca ggaagttccc ccccgccccg cagctcgcgt 2940

cgtgcaggac gtgacaaatg gaagtagcac gtctcactag tctcgtgcag atggacagca 3000

ccgctgagca atggaagcgg gtaggccttt ggggcagcgg ccaatagcag ctttgctcct 3060

tcgctttctg ggctcagagg ctgggaaggg gtgggtccgg gggcgggctc aggggcgggc 3120

tcaggggcgg ggcgggcgcc cgaaggtcct ccggaggccc ggcattctgc acgcttcaaa 3180

agcgcacgtc tgccgcgctg ttctcctctt cctcatctcc gggcctttcg acctgcagcc 3240

aatatgggat cggccattga acaagatgga ttgcacgcag gttctccggc cgcttgggtg 3300

gagaggctat tcggctatga ctgggcacaa cagacaatcg gctgctctga tgccgccgtg 3360

ttccggctgt cagcgcaggg gcgcccggtt ctttttgtca agaccgacct gtccggtgcc 3420

ctgaatgaac tgcaggacga ggcagcgcgg ctatcgtggc tggccacgac gggcgttcct 3480

tgcgcagctg tgctcgacgt tgtcactgaa gcgggaaggg actggctgct attgggcgaa 3540

gtgccggggc aggatctcct gtcatctcac cttgctcctg ccgagaaagt atccatcatg 3600

gctgatgcaa tgcggcggct gcatacgctt gatccggcta cctgcccatt cgaccaccaa 3660

gcgaaacatc gcatcgagcg agcacgtact cggatggaag ccggtcttgt cgatcaggat 3720

gatctggacg aagagcatca ggggctcgcg ccagccgaac tgttcgccag gctcaaggcg 3780

cgcatgcccg acggcgagga tctcgtcgtg acccatggcg atgcctgctt gccgaatatc 3840

atggtggaaa atggccgctt ttctggattc atcgactgtg gccggctggg tgtggcggac 3900

cgctatcagg acatagcgtt ggctacccgt gatattgctg aagagcttgg cggcgaatgg 3960

gctgaccgct tcctcgtgct ttacggtatc gccgctcccg attcgcagcg catcgccttc 4020

tatcgccttc ttgacgagtt cttctgaggg gatccgctgt aagtctgcag aaattgatga 4080

tctattaaac aataaagatg tccactaaaa tggaagtttt tcctgtcata ctttgttaag 4140

aagggtgaga acagagtacc tacattttga atggaaggat tggagctacg ggggtggggg 4200

tggggtggga ttagataaat gcctgctctt tactgaaggc tctttactat tgctttatga 4260

taatgtttca tagttggata tcataattta aacaagcaaa accaaattaa gggccagctc 4320

attcctccca ctcatgatct atagatccct cgatcgagat ccggaaccct taatataact 4380

tcgtataatg tatgctatac gaagttatta ggtccctcga agaggttcac tagttctaga 4440

gcatttaaat acgtgctagc 4460

<210> 46
<211> 5003
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность 5'-плеча направленного вектора, синтетическая
последовательность

<400> 46
aaagacattc ccagggtccc taagggctcc atctgggagc gcgctatctg tagtcctgtt 60

gtggtttaag ataccactct ctttgttatt tgtaaattta ccacaggctg ggcagtaaag 120

tacagatagg aagaaaagag tgtgaacgtt tgcagtttta acagaactcc ttttatttgc 180

tatgcattgc aacaaccctc taaaagcaat aatggcgata aacatgcaag ttaatctaca 240

actttatcac cctagtaaat cattggttcc tatttccctt ccataggctg aacatagtga 300

gcactggtag ctctttgctt ggcttaagcg ctgcttgtta aaatctaaaa aaaaaaaaaa 360

aaaagatttg cagttttgct ttaaagtttt tcctttaaag catctctgag ctgcaaaaac 420

tcgtctttag gatatggttt tggcggagac ctaagcctgc aagtaggaat attttaaaga 480

gtaaaggctg atactttcga acttgcaccg cagggttggg tgtcggtcaa ggttaggcgg 540

agggcgacag gccaactcca aagacacggc gggggagggg tgcggtggag aaagcgagcc 600

gcagccaatc gcacgcgctc tcccgacacc tgccgccttg gcgccttttc taggctactc 660

cgcgcacgca ctggctgcgc gcgcagttcg cctccagcgg tcttgggggga gcacctcggt 720

aggtgtacgt gcggaaggaa gtgacgtaga tccagagggc cggccggggg gtggggccga 780

gctataagct ttgggtggga ggcagcgctg ccttcagaag gcgtgcggag cgcgggctgc 840

tgcattgcgg actgtagagg cgcttcctag tgagtgactc ccttgtcagc ggcacggccc 900

atcgtggtcc tcgcgtggcg ggcggaccag agcgagacgc cagggcctgg gtggtgcggg 960

cggggaggcg gaggggtgtc gcggagtccg gggctgagga gcgcgggttg caggtgcagc 1020

gcggtgggtg tggggagccg ctgtaccctg cgcccctcgg gtcctccggg ccttcgcagg 1080

ccagtgctag gccgcgggtt cgagagtcac cacgctgagg cgcaggcttg ttccgccggg 1140

agcacgtggt ggcggctgga ggaagtcgcc ccagggaacg gctgtcgggg tacgtgggtg 1200

accttggggc ccctcgcagg agggcgtcac agctgaaaag gacaaagctg ttttctattc 1260

ggttactagt gtcacggaca tttagagggg cgggggggagc ttccaataac tgcacgttgg 1320

aacttcggca ccacctggtc ggtttttttg ccagtctctc cctcttggcc cagcgtgtgg 1380

aatctcattt ttctagggca gaataggtct gaacgctgca ggtaatacta agaacgtctc 1440

tagcatctcc taagatggga gaacgtagaa atacgacctc tttgtacgag ctcttttaga 1500

actagctgta gagaaccagc gtgcaccctg gtgttggaca gctctctaaa atggtgtttg 1560

agggtaagaa aactgcattt gcaaattttt cagttagcac actttgtccc gagcgtaaaa 1620

tgaaatgatc tccttatact taggcagaag actggactgg attgctgttc agtttctgtg 1680

ctatttttt aaaataggat ttaagtggga aatagttgtg ttacagaaat tctcggctat 1740

tctgtgctat tttttttaa ataggattta agtgggaaat agttgtgtta cagaaattct 1800

cggctacctg atacttttat tctaagatta gatgagttgg ctctgagctg tgaaatatga 1860

cctctttgac aaagacattt aagctgattc aggatgttat ctacaaagaa aacgggattt 1920

agcttgtgtg ggtccacttg catttatttt ctgttaagga ttataataaa ctgctttata 1980

caggaatcca atatcagctg ttttttatat agagagcata atacttttta ctttgagaga 2040

ggatgttgtc aaggaatggt ggctgtgaac ctggcctgtg ttgactggtt agatctgtct 2100

gcctaacccc accctaaggc taagtagtta tatgcttgtg gcaatgtgct tatttataat 2160

agggcaagat tatgggctaa atttgggtta gacaacaatg aaagttaatt aaacgaccct 2220

caggccttgg gtctactatg tgtaagtgat ttccttctct cccagatgag tgctatacaa 2280

aataaacttc agtgacctca agtggttttg acctttttggt tgctattcag aaaactatgg 2340

aaatgaaaac ctgctaccta tttcctattg ccttttcaat ttcccaaaga aggtctcccc 2400

tatgaatcca tgggtagcct tgaactcaga tccacctgct tctgtttgga gagtgataag 2460

attaaaggca agtgccacca cacccagcaa agtaggctct taaaactaaa acctttgcag 2520

tcgggcatgg tgccacacac ctttggtccc agcactgggg ggtaaggcag aggcaggtgg 2580

atcactgagt ttgaggtcag ctagtgctga agagtaagag cctgtcttta aaacatctca 2640

acagctgggc agtcgtggtc cattccttta atcccagcac ttgggaggca gaggcaagtg 2700

gatttttgag ttcgaggcca gcctggtcta cagagtgagt tccaggacag ccagggatac 2760

acagagaaac cctgtctcaa aaaaccaaaa tataaataaa taaataaaga ttgggagaga 2820

agtcaaggat ctcataggtg gtcagggagc tacaactgca gtagtaaaga agtaggactt 2880

aaaagaacag ggccggcact aattttgagg atctagatcg ggccctcaat taaggaactt 2940

ccttttgtgt gaactcagaa tttgaaatga aatgtgcttg tcagaaccat tgcatggctt 3000

atttttaat gaaaagtctg gctagtatct gcttatcttc cagcttccag ctcaaagtta 3060

aggtcataga tcaaaagaac tatgtcttta tcttagttgt atcttaattt ttattagaat 3120

tgaatggttt tcctaatgtt tggtaacatc aaaggtgtgt aagtaaaagt gagaaatcaa 3180

gattaacttt ctcttggcaa agattgttga cattggtgac atcttggacc aaatgagaat 3240

tgttttactt ttaaatgtcc catcaacagc tctcagttag gctgttctat ctggtttgtc 3300

ttgccatgct tgcagagtat agatttgaca atttgaaaat tcaaaaagct atataaatag 3360

gtatgttgct atatgtaaga ttttaaatga gtcagttaag acttaaagaa taactgggtt 3420

tattttatct tgtcaggtta tcactgtgta gaccaggttg accttgaaaa caaattctct 3480

gcttcccaag tgctgggatt aaaggcgtgt gtcactagct ctgacactgg ctactttgga 3540

actactatgg tgttcacaaa tgcagagttg agtgttggga ttaaatggaa atttcatgtc 3600

tttttttta actttccctt ctacacaggg cttctctgtg tagtcctggc tgtccttgta 3660

gctctagact aggctgaatt caaactcaga tccacccacc taagtgctga gattaaaggc 3720

atgtgccacc actgcccagt tctgaattgt tggggttttt tttttgttgt tattcttaat 3780

tttagttcga tgaattaaaa tcgaaataac ttgtttctta gaaaaataag gtgtaattgg 3840

gttataaagc caaatttaga cattaatacc aacagcctgt ttaggctcaa aattgttcaa 3900

tcattttatt agtattatta ttaatcatat caacttgaga cctgtttggg aaagcagaat 3960

attttaggga tagctatttc agacaagcat taatgtgtta gctgtttttt tccccctaga 4020

atatgattaa aattggctca gggtggggcc ttctagttct ggctctagcg attgggtctg 4080

tttctggtga ggtggtagtg ataaactgta acagaaggga caagagattg ggcttctgag 4140

aacatgtatg atctggtatg tgactttaat cattaaagca tggggattca aaaatactaa 4200

tgaataggcc ttagaactag tcctgagtgt tttgtaaaat aacagtctta attctcctag 4260

tttctggatt tttttctttg tctttggata ctaagtttaa gcatttattt ggacagagtg 4320

gtgcccacta gctgttctat tctagtactt gggaggcaag aggcagaacg aacatggcca 4380

gcttggacaa cttaagaaaa ctgaaaggct tgccatccta gtttttcttt tgattaaaca 4440

cacttatatt ctaactagtt ttctctatcc tttgggtttt gttttgtttt ttatttgttt 4500

tgtagctcta gctggctggc ttcggaattg cctgcctccc aagtgctagg attaaaggca 4560

tcacagtcac tacccaattg atatcatgat tcttaattca acttctaaga acaaattatc 4620

acactctgaa tctaacatgg aatagcatta tccatgttca gatatctttg tctcaaggct 4680

caggtttatc ctttgtagct ttctttttgc tatcccacct ctattcagca tccagtcaag 4740

gatcactgag ttggttatca gtaaattaaa cattttaatt aatgtctagg agacaggtta 4800

tggtatagtt ctcagtgctg ggaagttgac atggtaggat ctcagttcat ggccagccag 4860

aactttctgg tgagatcctg gttcaagcac tacagagctt ttctagaaaa gtaactatat 4920

ttaggagtaa gtttgatata atgacaatcc catcgtaagc cttcagtaac ctgatgcatt 4980

ggtctctgtt ttaatatcag gta 5003

<210> 47
<211> 2604
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность 3'-плеча направленного вектора, синтетическая
последовательность

<400> 47
gcattctcta acttggtaag gtactttcat ctatctgaaa aaatgttcag taaaaaacaa 60

aacaaaaaca tgacttcacc cagtgagtac aagatgatac ccccaatttt ttttttttt 120

attatatgta tgtacactgt agctgtcttc agacacacca gaagagggcg tcagatctca 180

tcagatggtt gtgagccacc atgtggttgc tgggacttga acactggacc tttggaaaag 240

cagttgggta ctcttaccca ctgagctatc acaccagccc caatacccca aattttgacc 300

agccttttt ttttttttt ttttttttt aaatctgaac taatggtatt aaggtgaaac 360

agattgcaca aaagaggtac taggtttttc tttgaggcaa ggtctttcta tattgcctca 420

ggttgacctt aaactccaac ttccttttt tccccaagtg ctggagattg tagacagata 480

tatacaacac cccaaaacaa atatgtttag tttcgattaa gattcattat gtggggctag 540

agggatgact tagaggttaa gaacactgcc tgctcttcca gaggtcctga gttcaattcc 600

cagcaaccac gtggtggctc acaaccatct gtaatgggat ccgatgccct ctttctggtg 660

tgtttgaaga cagctacagt gtcctcatac ataaaaaaaa taaacaaaca gatcttttaa 720

aaaaaaaggt acagtgtact tatacattat ataaatgaat gattctttaa aaaattaatt 780

atgggaaata cttatgaaga atagggtagc tttggctgtt ttggaaacgt tatataacaa 840

ggtagaacta aaatgtatgc cagtaatccc agaggaatca ttagccagtc agggctagtc 900

tgagcaatgt ggcaagataa acccatctct ttaaaaaaaa aaaaaagtat tataaataga 960

aatgttatag gaaacaggaa atagaaaccc tcgaaaggct gaatgaaaga gtattagtgg 1020

gctggagaga tggttcagcg gttaagagca ctatctcctg agttcagttc ccagtgacca 1080

catggtggct cacagccatc tgtaatgaga tctgacgccc tcttctgggg tgtctgaaga 1140

cagcgacagt gtactcacat aaaataaata cataaagact gttagttagc cttcatctac 1200

catttacaga actgggcaca gaaaggagtt catcagttat aaagggtaac tttccatatg 1260

aatgtttgtc atattattat gcatatagta taatgaccaa actactgtaa tgtcttaata 1320

tttgtatctc ttttctcttt tttaaaaata tcagtttggt ggggaaccat tgtcatacac 1380

ccggtttagc cttgctcggc aagtagatgg agataacagt catgtggaga tgaaactggc 1440

tgcagatgaa gaagaaaatg ccgacaataa catgaaggct agtgtcagaa aacccaagag 1500

gtttaatgga agactctgct ttgcagctat tgcactagtc attttcttct tgattggtaa 1560

gaatgagtgg ccattcagaa ggatttctta tgactaacta gttcttagac tagctagttc 1620

ttagactagc tagttcttgt ttcttttgga tgaggagatg ctttgtactt taaatggcac 1680

tggggctccc tacctgccgg cagattaggt cctgcaagat gggaaacgtt tacattatgg 1740

atgttttatt agagatatgc aggacatttg gaatagtact aagaaaggct tccagtaaga 1800

caaggtgtgc acccatgtct taaacaggtc actgtaaaat atgacttagt tgtggtaatt 1860

taaattccat taaactcagg ttcataattt tctattagat tctcatagtt taattaaaag 1920

ttttcaggga taagttaaaa atgagttctg tgagtttagc tctaaaactt cctgttttta 1980

ggattcatga gtggctacct gggctattgt aagcgtgtag aacaaaaaga ggagtgtgtg 2040

aaactggctg aaacggagga gacagacaag tcagaaacca tggaaacaga ggatgttcct 2100

acatcatctc gcttatattg ggcagacctc aaaacactgt tgtcagagaa gttgaactcc 2160

atagagtttg ctgacaccat caagtaagct caacttccca agttcagtcc tgatggaaac 2220

gtttttgttg ggggggtagg gagacttgaa aggctttcag agggtcctcc tgacaatgtg 2280

gaactatgct gacaggaaat taggacttac ctggagagcc tcatagcctc ctttttcttc 2340

agaatcgttt tatcagttgt agtttagtgt gggatgtcag attttcttct gttctaatat 2400

tccttttaaa aatttttaa aattaaaatt acttttatg tattatgagt atagcctgca 2460

tatatgaatg aatgtgcatt actaattaca cttatctcct agtgcctaca taagccttat 2520

agatggttgt gagccagcat gtgggtgctg gaatccaaaa tggttcttgc aagaccaaat 2580

atgttacatc ccagagccat taca 2604

<210> 48
<211> 113
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи

антитела против hTfR мыши No.3

<400> 48

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Phe Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

Arg

<210> 49
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи антитела против hTfR мыши No.3

<400> 49

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

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

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

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

Lys Val Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Ser Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 50
<211> 525
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 50

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

Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys
20 25 30

Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu
35 40 45

Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser Arg Val
50 55 60

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

Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile Pro Gln
85 90 95

Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe
100 105 110

His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp
115 120 125

Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn Thr Lys
130 135 140

Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro
145 150 155 160

Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser
165 170 175

```
Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser
            180                 185                 190

Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg
        195                 200                 205

Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile Thr Leu
    210                 215                 220

Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn
225                 230                 235                 240

Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu Asn Ile
                245                 250                 255

Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg
            260                 265                 270

Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg
        275                 280                 285

Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr Ile Ile
    290                 295                 300

Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp
305                 310                 315                 320

Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe
                325                 330                 335

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

Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro
        355                 360                 365

Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe Pro Thr
    370                 375                 380

Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro
385                 390                 395                 400

Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His
                405                 410                 415

Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro
            420                 425                 430
```

```
Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro
        435                 440                 445

Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile Met Gly
    450                 455                 460

Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe
465                 470                 475                 480

Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu
                485                 490                 495

Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr Asn
            500                 505                 510

Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
        515                 520                 525
```

<210> 51
<211> 975
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи антитела против hTfR No.3 (гуманизированного 2) и hI2S

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val
    450                 455                 460

Leu Leu Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly
465                 470                 475                 480

Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser
                485                 490                 495

Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser
            500                 505                 510

Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr
        515                 520                 525

Asp Phe Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile
    530                 535                 540

Pro Gln Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys
545                 550                 555                 560

Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr
                565                 570                 575

Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn
            580                 585                 590

Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu
        595                 600                 605

Cys Pro Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys
    610                 615                 620
```

```
Gln Ser Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser
625                 630                 635                 640

Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro
                645                 650                 655

Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile
            660                 665                 670

Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala
        675                 680                 685

Tyr Asn Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu
    690                 695                 700

Asn Ile Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys
705                 710                 715                 720

Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val
                725                 730                 735

Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr
            740                 745                 750

Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly
        755                 760                 765

Glu Trp Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu
    770                 775                 780

Ile Phe Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu
785                 790                 795                 800

Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met
                805                 810                 815

Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe
            820                 825                 830

Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro
        835                 840                 845

Val Pro Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu
    850                 855                 860

Lys His Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly
865                 870                 875                 880
```

Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp
885 890 895

Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile
900 905 910

Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val
915 920 925

Gly Phe Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala
930 935 940

Gly Glu Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met
945 950 955 960

Tyr Asn Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
965 970 975

<210> 52
<211> 3011
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность слитого белка
тяжелой цепи антитела против hTfR No.3 (гуманизированного 2) и hI2S, синтетическая последовательность

<400> 52
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta ccaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtg gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaaggat cttccgaaac gcaggccaac 1440

tcgaccacag atgctctgaa cgttcttctc atcatcgtgg atgacctgcg cccctccctg 1500

ggctgttatg gggataagct ggtgaggtcc ccaaatattg accaactggc atcccacagc 1560

ctcctcttcc agaatgcctt tgcgcagcaa gcagtgtgcg ccccgagccg cgtttctttc 1620

ctcactggca ggagacctga caccacccgc ctgtacgact tcaactccta ctggagggtg 1680

cacgctggaa acttctccac catcccccag tacttcaagg agaatggcta tgtgaccatg 1740

tcggtgggaa aagtctttca ccctgggata tcttctaacc ataccgatga ttctccgtat 1800

agctggtctt ttccacctta tcatccttcc tctgagaagt atgaaaacac taagacatgt 1860

cgagggccag atggagaact ccatgccaac ctgctttgcc ctgtggatgt gctggatgtt 1920

cccgagggca ccttgcctga caaacagagc actgagcaag ccatacagtt gttggaaaag 1980

atgaaaacgt cagccagtcc tttcttcctg gccgttgggt atcataagcc acacatcccc 2040

ttcagatacc ccaaggaatt tcagaagttg tatcccttgg agaacatcac cctggccccc 2100

gatcccgagg tccctgatgg cctaccccct gtggcctaca acccctggat ggacatcagg 2160

caacgggaag acgtccaagc cttaaacatc agtgtgccgt atggtccaat tcctgtggac 2220

tttcagcgga aaatccgcca gagctacttt gcctctgtgt catatttgga tacacaggtc 2280

ggccgcctct tgagtgcttt ggacgatctt cagctggcca acagcaccat cattgcattt 2340

acctcggatc atgggtgggc tctaggtgaa catggagaat gggccaaata cagcaatttt 2400

gatgttgcta cccatgttcc cctgatattc tatgttcctg gaaggacggc ttcacttccg 2460

gaggcaggcg agaagctttt cccttacctc gacccttttg attccgcctc acagttgatg 2520

gagccaggca ggcaatccat ggaccttgtg gaacttgtgt ctcttttcc cacgctggct 2580

ggacttgcag gactgcaggt tccacctcgc tgccccgttc cttcatttca cgttgagctg 2640

tgcagagaag gcaagaacct tctgaagcat tttcgattcc gtgacttgga agaagatccg 2700

tacctccctg gtaatccccg tgaactgatt gcctatagcc agtatccccg gccttcagac 2760

atccctcagt ggaattctga caagccgagt ttaaaagata taaagatcat gggctattcc 2820

atacgcacca tagactatag gtatactgtg tgggttggct tcaatcctga tgaatttcta 2880

gctaactttt ctgacatcca tgcaggggaa ctgtattttg tggattctga cccattgcag 2940

gatcacaata tgtataatga ttcccaaggt ggagaccttt tccagttgtt gatgccttaa 3000

taagcggccg c 3011

<210> 53
<211> 975
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3N и hI2S

<400> 53

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

```
                165                 170                 175

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
```

```
            420                 425                 430

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

Gly Ser Ser Glu Thr Gln Ala Asn Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val
    450                 455                 460

Leu Leu Ile Ile Val Asp Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly
465                 470                 475                 480

Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp Gln Leu Ala Ser His Ser
                485                 490                 495

Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala Pro Ser
            500                 505                 510

Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr
        515                 520                 525

Asp Phe Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly Asn Phe Ser Thr Ile
    530                 535                 540

Pro Gln Tyr Phe Lys Glu Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys
545                 550                 555                 560

Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser Asn His Thr Asp Asp Ser Pro Tyr
                565                 570                 575

Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr Glu Asn
            580                 585                 590

Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu
        595                 600                 605

Cys Pro Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys
    610                 615                 620

Gln Ser Thr Glu Gln Ala Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser
625                 630                 635                 640

Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr His Lys Pro His Ile Pro
                645                 650                 655

Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu Asn Ile
            660                 665                 670

Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala
```

```
        675                 680                 685

Tyr Asn Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu
    690                 695                 700

Asn Ile Ser Val Pro Tyr Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys
705                 710                 715                 720

Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser Tyr Leu Asp Thr Gln Val
                725                 730                 735

Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala Asn Ser Thr
            740                 745                 750

Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly
        755                 760                 765

Glu Trp Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu
    770                 775                 780

Ile Phe Tyr Val Pro Gly Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu
785                 790                 795                 800

Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp Ser Ala Ser Gln Leu Met
                805                 810                 815

Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser Leu Phe
            820                 825                 830

Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro
        835                 840                 845

Val Pro Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu
    850                 855                 860

Lys His Phe Arg Phe Arg Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly
865                 870                 875                 880

Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln Tyr Pro Arg Pro Ser Asp
                885                 890                 895

Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile Lys Ile
            900                 905                 910

Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val
        915                 920                 925

Gly Phe Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala Asn Phe Ser Asp Ile His Ala
```

930 935 940

Gly Glu Leu Tyr Phe Val Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met
945 950 955 960

Tyr Asn Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe Gln Leu Leu Met Pro
965 970 975

<210> 54
<211> 3011
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность слитого белка
тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No.3N
и hI2S, синтетическая последовательность

<400> 54
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaaggat cttccgaaac gcaggccaac 1440

tcgaccacag atgctctgaa cgttcttctc atcatcgtgg atgacctgcg cccctccctg 1500

ggctgttatg gggataagct ggtgaggtcc ccaaatattg accaactggc atcccacagc 1560

ctcctcttcc agaatgcctt tgcgcagcaa gcagtgtgcg ccccgagccg cgtttctttc 1620

ctcactggca ggagacctga caccacccgc ctgtacgact tcaactccta ctggagggtg 1680

cacgctggaa acttctccac catcccccag tacttcaagg agaatggcta tgtgaccatg 1740

tcggtgggaa aagtctttca ccctgggata tcttctaacc ataccgatga ttctccgtat 1800

agctggtctt ttccacctta tcatccttcc tctgagaagt atgaaaacac taagacatgt 1860

cgagggccag atggagaact ccatgccaac ctgctttgcc ctgtggatgt gctggatgtt 1920

cccgagggca ccttgcctga caaacagagc actgagcaag ccatacagtt gttggaaaag 1980

atgaaaacgt cagccagtcc tttcttcctg gccgttgggt atcataagcc acacatcccc 2040

ttcagatacc ccaaggaatt tcagaagttg tatcccttgg agaacatcac cctggccccc 2100

gatcccgagg tccctgatgg cctaccccct gtggcctaca acccctggat ggacatcagg 2160

caacgggaag acgtccaagc cttaaacatc agtgtgccgt atggtccaat tcctgtggac 2220

tttcagcgga aaatccgcca gagctacttt gcctctgtgt catatttgga tacacaggtc 2280

ggccgcctct tgagtgcttt ggacgatctt cagctggcca acagcaccat cattgcattt 2340

acctcggatc atgggtgggc tctaggtgaa catggagaat gggccaaata cagcaatttt 2400

gatgttgcta cccatgttcc cctgatattc tatgttcctg gaaggacggc ttcacttccg 2460

gaggcaggcg agaagctttt cccttacctc gacccttttg attccgcctc acagttgatg 2520

gagccaggca ggcaatccat ggaccttgtg gaacttgtgt ctcttttcc cacgctggct 2580

ggacttgcag gactgcaggt tccacctcgc tgccccgttc cttcatttca cgttgagctg 2640

tgcagagaag gcaagaacct tctgaagcat tttcgattcc gtgacttgga agaagatccg 2700

tacctccctg gtaatccccg tgaactgatt gcctatagcc agtatccccg gccttcagac 2760

atccctcagt ggaattctga caagccgagt ttaaaagata taaagatcat gggctattcc 2820

atacgcacca tagactatag gtatactgtg tgggttggct tcaatcctga tgaatttcta 2880

gctaactttt ctgacatcca tgcaggggaa ctgtattttg tggattctga cccattgcag 2940

gatcacaata tgtataatga ttcccaaggt ggagaccttt tccagttgtt gatgccttaa 3000

taagcggccg c 3011

<210> 55
<211> 883

<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 55

```
Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro
1               5                   10                  15

Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu
            20                  25                  30

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

Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr
    50                  55                  60

Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr
65                  70                  75                  80

Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu
                85                  90                  95

Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe
            100                 105                 110

Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr
        115                 120                 125

Pro Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe
    130                 135                 140

Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly Arg
145                 150                 155                 160

Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln Phe
                165                 170                 175

Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu Ala
            180                 185                 190

Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile Thr
        195                 200                 205

Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr Gly
    210                 215                 220

Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro Ser
                245                 250                 255

Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr Ile
            260                 265                 270

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

Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His Leu
    290                 295                 300

Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val Glu
305                 310                 315                 320

Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp Leu
                325                 330                 335

Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly Phe
            340                 345                 350

Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg Arg
        355                 360                 365

Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala Gly
    370                 375                 380

Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile Thr
385                 390                 395                 400

Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr
                405                 410                 415

Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp
            420                 425                 430

Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile
        435                 440                 445

Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys
    450                 455                 460

Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly
465                 470                 475                 480

Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu
                485                 490                 495
```

```
Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile
            500                 505                 510

Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val
        515                 520                 525

Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp
    530                 535                 540

Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val Pro
545                 550                 555                 560

Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala Asp
                565                 570                 575

Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg Trp
            580                 585                 590

Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser Leu
        595                 600                 605

Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln Gln
    610                 615                 620

Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu
625                 630                 635                 640

Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg
                645                 650                 655

Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp
            660                 665                 670

His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln
        675                 680                 685

Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr
    690                 695                 700

Asp Leu Gln Thr Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro
705                 710                 715                 720

Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val
                725                 730                 735

Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala Gly
            740                 745                 750
```

```
Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg
        755                 760                 765

Gln Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala
    770                 775                 780

Arg Gly Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu
785                 790                 795                 800

Arg Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile
                805                 810                 815

Val Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln Leu
            820                 825                 830

Gln Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln Val Leu
        835                 840                 845

Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys
    850                 855                 860

Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val
865                 870                 875                 880

Ser Trp Cys
```

<210> 56
<211> 896
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 56

```
Gln Gln Gly Ala Ser Arg Pro Gly Pro Arg Asp Ala Gln Ala His Pro
1               5                   10                  15

Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro Pro Asn Ser
            20                  25                  30

Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu Gln Cys Glu
        35                  40                  45

Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala
    50                  55                  60

Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr Ala Thr Leu
                85                  90                  95

Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu Thr Leu Arg
            100                 105                 110

Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe Thr Ile Lys
        115                 120                 125

Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr Pro Arg Val
    130                 135                 140

His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe Ser Glu Glu
145                 150                 155                 160

Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly Arg Val Leu Leu
                165                 170                 175

Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln Phe Leu Gln Leu
            180                 185                 190

Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu Ala Glu His Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile Thr Leu Trp Asn
    210                 215                 220

Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr Gly Ser His Pro
225                 230                 235                 240

Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His Gly Val Phe Leu
                245                 250                 255

Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro Ser Pro Ala Leu
            260                 265                 270

Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr Ile Phe Leu Gly
        275                 280                 285

Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp Val Val Gly Tyr
    290                 295                 300

Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His Leu Cys Arg Trp
305                 310                 315                 320

Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val Glu Asn Met Thr
                325                 330                 335
```

```
Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp Leu Asp Tyr Met
            340                 345                 350

Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly Phe Arg Asp Phe
        355                 360                 365

Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg Arg Tyr Met Met
    370                 375                 380

Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala Gly Ser Tyr Arg
385                 390                 395                 400

Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile Thr Asn Glu Thr
                405                 410                 415

Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr Ala Phe Pro
            420                 425                 430

Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp Met Val Ala
        435                 440                 445

Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile Asp Met Asn
    450                 455                 460

Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys Pro Asn Asn
465                 470                 475                 480

Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly Gly Thr Leu
                485                 490                 495

Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu Ser Thr His
            500                 505                 510

Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile Ala Ser His
        515                 520                 525

Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val Ile Ser Arg
    530                 535                 540

Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp Thr Gly Asp
545                 550                 555                 560

Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val Pro Glu Ile Leu
                565                 570                 575

Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala Asp Val Cys Gly
            580                 585                 590
```

```
Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg Trp Thr Gln Leu
        595                 600                 605

Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser Leu Leu Ser Leu
    610                 615                 620

Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln Gln Ala Met Arg
625                 630                 635                 640

Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu Tyr Thr Leu
                645                 650                 655

Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg Pro Leu Phe
            660                 665                 670

Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp His Gln Leu
        675                 680                 685

Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln Ala Gly Lys
    690                 695                 700

Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr Asp Leu Gln
705                 710                 715                 720

Thr Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro Pro Ala Ala
                725                 730                 735

Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val Thr Leu Pro
            740                 745                 750

Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala Gly Tyr Ile Ile
        755                 760                 765

Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg Gln Gln Pro
    770                 775                 780

Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala Arg Gly Glu
785                 790                 795                 800

Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu Arg Gly Ala
                805                 810                 815

Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile Val Asn Glu
            820                 825                 830

Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln Leu Gln Lys Val
        835                 840                 845
```

```
Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln Val Leu Ser Asn Gly
    850                 855                 860

Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys Val Leu Asp
865                 870                 875                 880

Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
                885                 890                 895
```

<210> 57
<211> 1333
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGAA

<400> 57

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
```

```
                165                 170                 175

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
```

```
            420                 425                 430

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

Gly Ser Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp
    450                 455                 460

Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr
465                 470                 475                 480

Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln
                485                 490                 495

Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro
            500                 505                 510

Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly
        515                 520                 525

Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp
    530                 535                 540

Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu
545                 550                 555                 560

His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu
                565                 570                 575

Glu Thr Pro Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val
            580                 585                 590

Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp
        595                 600                 605

Gly Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp
    610                 615                 620

Gln Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly
625                 630                 635                 640

Leu Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg
                645                 650                 655

Ile Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu
            660                 665                 670

Tyr Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala
```

```
        675                 680                 685

His Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln
    690                 695                 700

Pro Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val
705                 710                 715                 720

Tyr Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu
                725                 730                 735

Asp Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe
            740                 745                 750

His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val
        755                 760                 765

Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn
    770                 775                 780

Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp
785                 790                 795                 800

Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly
                805                 810                 815

Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro
            820                 825                 830

Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe
        835                 840                 845

Ile Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly
    850                 855                 860

Ser Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp
865                 870                 875                 880

Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met
                885                 890                 895

Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp
            900                 905                 910

Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val
        915                 920                 925

Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln
```

```
    930                 935                 940

Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu
945                 950                 955                 960

Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro
                965                 970                 975

Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly
            980                 985                 990

His Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser  Ser Trp Glu Gln Leu  Ala Ser Ser
        995                 1000                1005

Val Pro  Glu Ile Leu Gln Phe  Asn Leu Leu Gly Val  Pro Leu Val
    1010                1015                1020

Gly Ala  Asp Val Cys Gly Phe  Leu Gly Asn Thr Ser  Glu Glu Leu
    1025                1030                1035

Cys Val  Arg Trp Thr Gln Leu  Gly Ala Phe Tyr Pro  Phe Met Arg
    1040                1045                1050

Asn His  Asn Ser Leu Leu Ser  Leu Pro Gln Glu Pro  Tyr Ser Phe
    1055                1060                1065

Ser Glu  Pro Ala Gln Gln Ala  Met Arg Lys Ala Leu  Thr Leu Arg
    1070                1075                1080

Tyr Ala  Leu Leu Pro His Leu  Tyr Thr Leu Phe His  Gln Ala His
    1085                1090                1095

Val Ala  Gly Glu Thr Val Ala  Arg Pro Leu Phe Leu  Glu Phe Pro
    1100                1105                1110

Lys Asp  Ser Ser Thr Trp Thr  Val Asp His Gln Leu  Leu Trp Gly
    1115                1120                1125

Glu Ala  Leu Leu Ile Thr Pro  Val Leu Gln Ala Gly  Lys Ala Glu
    1130                1135                1140

Val Thr  Gly Tyr Phe Pro Leu  Gly Thr Trp Tyr Asp  Leu Gln Thr
    1145                1150                1155

Val Pro  Ile Glu Ala Leu Gly  Ser Leu Pro Pro Pro  Pro Ala Ala
    1160                1165                1170

Pro Arg  Glu Pro Ala Ile His  Ser Glu Gly Gln Trp  Val Thr Leu
```

```
    1175                1180                1185

Pro Ala  Pro Leu Asp Thr Ile  Asn Val His Leu Arg  Ala Gly Tyr
    1190                1195                1200

Ile Ile  Pro Leu Gln Gly Pro  Gly Leu Thr Thr Thr  Glu Ser Arg
    1205                1210                1215

Gln Gln  Pro Met Ala Leu Ala  Val Ala Leu Thr Lys  Gly Gly Glu
    1220                1225                1230

Ala Arg  Gly Glu Leu Phe Trp  Asp Asp Gly Glu Ser  Leu Glu Val
    1235                1240                1245

Leu Glu  Arg Gly Ala Tyr Thr  Gln Val Ile Phe Leu  Ala Arg Asn
    1250                1255                1260

Asn Thr  Ile Val Asn Glu Leu  Val Arg Val Thr Ser  Glu Gly Ala
    1265                1270                1275

Gly Leu  Gln Leu Gln Lys Val  Thr Val Leu Gly Val  Ala Thr Ala
    1280                1285                1290

Pro Gln  Gln Val Leu Ser Asn  Gly Val Pro Val Ser  Asn Phe Thr
    1295                1300                1305

Tyr Ser  Pro Asp Thr Lys Val  Leu Asp Ile Cys Val  Ser Leu Leu
    1310                1315                1320

Met Gly  Glu Gln Phe Leu Val  Ser Trp Cys
    1325                1330
```

<210> 58
<211> 1330
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGAA

<400> 58

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

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

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

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro Pro
    450                 455                 460

Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu Gln
465                 470                 475                 480

Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln
                485                 490                 495

Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr Pro
            500                 505                 510

Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr Ala
        515                 520                 525

Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu Thr
    530                 535                 540

Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe Thr
545                 550                 555                 560
```

```
Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr Pro
                565                 570                 575

Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe Ser
            580                 585                 590

Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly Arg Val
        595                 600                 605

Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln Phe Leu
    610                 615                 620

Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu Ala Glu
625                 630                 635                 640

His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile Thr Leu
                645                 650                 655

Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr Gly Ser
            660                 665                 670

His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His Gly Val
        675                 680                 685

Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro Ser Pro
    690                 695                 700

Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr Ile Phe
705                 710                 715                 720

Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp Val Val
                725                 730                 735

Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His Leu Cys
            740                 745                 750

Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val Glu Asn
        755                 760                 765

Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp Leu Asp
    770                 775                 780

Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly Phe Arg
785                 790                 795                 800

Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg Arg Tyr
                805                 810                 815
```

```
Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala Gly Ser
            820                 825                 830

Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile Thr Asn
        835                 840                 845

Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr Ala
    850                 855                 860

Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp Met
865                 870                 875                 880

Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile Asp
                885                 890                 895

Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys Pro
            900                 905                 910

Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly Gly
        915                 920                 925

Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu Ser
    930                 935                 940

Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile Ala
945                 950                 955                 960

Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val Ile
                965                 970                 975

Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp Thr
            980                 985                 990

Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu  Gln Leu Ala Ser Ser  Val Pro Glu
        995                 1000                1005

Ile Leu  Gln Phe Asn Leu Leu  Gly Val Pro Leu Val  Gly Ala Asp
    1010                1015                1020

Val Cys  Gly Phe Leu Gly Asn  Thr Ser Glu Glu Leu  Cys Val Arg
    1025                1030                1035

Trp Thr  Gln Leu Gly Ala Phe  Tyr Pro Phe Met Arg  Asn His Asn
    1040                1045                1050

Ser Leu  Leu Ser Leu Pro Gln  Glu Pro Tyr Ser Phe  Ser Glu Pro
    1055                1060                1065
```

```
Ala Gln  Gln Ala Met Arg Lys  Ala Leu Thr Leu Arg  Tyr Ala Leu
    1070                1075                1080

Leu Pro  His Leu Tyr Thr Leu  Phe His Gln Ala His  Val Ala Gly
    1085                1090                1095

Glu Thr  Val Ala Arg Pro Leu  Phe Leu Glu Phe Pro  Lys Asp Ser
    1100                1105                1110

Ser Thr  Trp Thr Val Asp His  Gln Leu Leu Trp Gly  Glu Ala Leu
    1115                1120                1125

Leu Ile  Thr Pro Val Leu Gln  Ala Gly Lys Ala Glu  Val Thr Gly
    1130                1135                1140

Tyr Phe  Pro Leu Gly Thr Trp  Tyr Asp Leu Gln Thr  Val Pro Ile
    1145                1150                1155

Glu Ala  Leu Gly Ser Leu Pro  Pro Pro Pro Ala Ala  Pro Arg Glu
    1160                1165                1170

Pro Ala  Ile His Ser Glu Gly  Gln Trp Val Thr Leu  Pro Ala Pro
    1175                1180                1185

Leu Asp  Thr Ile Asn Val His  Leu Arg Ala Gly Tyr  Ile Ile Pro
    1190                1195                1200

Leu Gln  Gly Pro Gly Leu Thr  Thr Thr Glu Ser Arg  Gln Gln Pro
    1205                1210                1215

Met Ala  Leu Ala Val Ala Leu  Thr Lys Gly Gly Glu  Ala Arg Gly
    1220                1225                1230

Glu Leu  Phe Trp Asp Asp Gly  Glu Ser Leu Glu Val  Leu Glu Arg
    1235                1240                1245

Gly Ala  Tyr Thr Gln Val Ile  Phe Leu Ala Arg Asn  Asn Thr Ile
    1250                1255                1260

Val Asn  Glu Leu Val Arg Val  Thr Ser Glu Gly Ala  Gly Leu Gln
    1265                1270                1275

Leu Gln  Lys Val Thr Val Leu  Gly Val Ala Thr Ala  Pro Gln Gln
    1280                1285                1290

Val Leu  Ser Asn Gly Val Pro  Val Ser Asn Phe Thr  Tyr Ser Pro
    1295                1300                1305
```

Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu
1310 1315 1320

Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
1325 1330

<210> 59
<211> 4076
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность слитого белка
тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGAA, синтетическая последовательность

<400> 59
acgcgtgccg ccaccatggg ttggagcctc atcttgctct tccttgtcgc tgttgctacg 60

cgagtcggca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 660

aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagtccaaat atggtccccc atgcccacca tgcccagcac ctgagttcct gggggggtcca 780

tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaagga tctgctcacc ctggacggcc tagggccgtg 1440

cctacccagt gcgacgtgcc tcctaattcc aggttcgact gcgcccccga taaagccatc 1500

acccaggaac agtgtgaggc caggggctgt tgctatattc ccgccaagca gggcctgcag 1560

ggcgctcaga tgggccagcc ctggtgcttc ttccccccct cctatccctc ctacaagctg 1620

gaaaacctgt cctcctccga gatgggctac acagccaccc tcacaaggac aacccccacc 1680

ttcttcccca aggacatcct caccctgcgg ctggatgtga tgatggagac cgagaaccgg 1740

ctgcacttca ccatcaagga ccctgccaat cggcggtacg aggtgcctct ggaaaccccc 1800

cgggtgcact ccagggctcc ttcccctctg tatagcgtgg agtttagcga ggagcccttc 1860

ggcgtgatcg tgcaccggca gctcgacgga agggtgctgc tgaacaccac cgtcgccccc 1920

ctgttcttcg ccgatcagtt cctccagctg tccacctccc tgccctccca gtacattacc 1980

ggcctggctg agcacctgag ccccctgatg ctgtccacca gctggacaag gatcaccctg 2040

tggaatcggg acctcgctcc caccctggga gccaatctgt acggcagcca ccccttctac 2100

ctggccctcg aagatggagg cagcgctcat ggcgtgttcc tgctgaattc caacgctatg 2160

gacgtggtgc tccaaccctc ccctgccctg tcctggagga gcacaggcgg cattctggac 2220

gtctacattt tcctcggccc cgagcctaaa tccgtcgtcc agcagtacct ggacgtggtg 2280

ggctaccctt ttatgcctcc ttactggggc ctgggctttc acctgtgtag gtggggctat 2340

tccagcaccg ctattacacg gcaggtcgtc gaaaacatga cacgggccca ctttcccctg 2400

gacgtccaat ggaatgacct ggactacatg gactcccggc gggacttcac attcaataag 2460

gacggcttcc gggacttccc tgccatggtg caggagctgc atcagggagg ccggaggtac 2520

atgatgattg tggaccctgc tatttccagc tccggacctg ctggctccta ccggccctac 2580

gacgagggac tgcggagggg cgtcttcatc acaaacgaaa ccggtcagcc cctgattgga 2640

aaggtgtggc ccggttctac agctttcccc gactttacaa accccacagc cctggcttgg 2700

tgggaggaca tggtggccga gtttcacgac caggtgcctt tcgacggcat gtggatcgat 2760

atgaacgagc cttccaactt tatcaggggc agcgaggatg gctgccccaa caacgagctc 2820

gagaatcccc cctacgtccc cggagtcgtg ggaggcacac tccaggctgc cacaatctgc 2880

gccagctccc atcagttcct gagcacccat tacaacctgc ataacctgta cggcctcacc 2940

gaagccatcg ccagccatag ggctctggtg aaggccaggg gaacacggcc tttcgtgatc 3000

tccaggagca catttgccgg ccacggcagg tacgctggcc actggacagg cgatgtctgg 3060

tcctcctggg agcaactggc ttccagcgtc cccgagatcc tccagttcaa cctgctgggc 3120

gtgcccctgg tgggcgccga cgtgtgcggc tttctcggca acacctccga ggagctgtgt 3180

gtgcggtgga cccagctggg cgccttctat ccctttatgc ggaatcacaa cagcctgctg 3240

tccctgcctc aggaacccta cagcttcagc gaacctgctc agcaggccat gcggaaggcc 3300

ctgaccctcc ggtatgccct gctgccccac ctctataccc tgtttcatca ggctcatgtg 3360

gctggcgaga cagtggctag gcctctgttc ctggagtttc ccaaggattc cagcacatgg 3420

acagtggacc atcagctgct gtggggcgag gctctgctga tcacacccgt gctgcaggcc 3480

ggcaaagccg aggtgacagg ctatttcccc ctgggaacct ggtacgacct ccagacagtg 3540

cccattgagg ccctgggttc tctccctcct cctcctgccg ctcccaggga acctgctatc 3600

cactccgaag gccagtgggt gaccctgcct gctcccctgg acacaatcaa cgtccacctg 3660

cgggctggct acattattcc tctccaggga cccggcctga caaccacaga gagcaggcag 3720

cagcccatgg ccctggctgt cgctctgaca aaaggaggcg aggcccgggg agagctcttc 3780

tgggatgacg gcgagagcct ggaggtcctg gagaggggag cctataccca ggtgatcttc 3840

ctcgcccgga acaacaccat tgtgaacgag ctggtgaggg tcacatccga aggagccgga 3900

ctgcaactgc agaaagtgac agtgctgggc gtcgccaccg ctcctcaaca ggtgctgtcc 3960

aacggcgtgc ccgtctccaa ctttacctac agccccgaca ccaaggtgct ggacatttgt 4020

gtgtccctgc tgatgggcga acagtttctg gtgtcctggt gttaataagc ggccgc 4076

<210> 60
<211> 245
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность одноцепочечного гуманизированного антитела против hTfR
No. 3N

<400> 60

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

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

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

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

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

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu
130 135 140

Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
145 150 155 160

Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln
165 170 175

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg
180 185 190

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 61
<211> 226
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N

<400> 61

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

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

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

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr
225
```

<210> 62
<211> 8
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 1 CDR1 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N

<400> 62

```
Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr Trp
1               5
```

<210> 63
<211> 10
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность 2 CDR1 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N

<400> 63

Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 64
<211> 30
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность каркасной области 3 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N

<400> 64

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

Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 65
<211> 118
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N

<400> 65

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 448
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR
No. 3N

<400> 66

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 67
<211> 1427
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность
тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N, синтетическая последовательность

<400> 67
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacacg tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

ggaggtccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaataag cggccgc 1427

<210> 68
<211> 445
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR
No. 3N (IgG4)

<400> 68

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

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

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

```
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

435 440 445

<210> 69
<211> 1418
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность
тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4), синтетическая последовательность

<400> 69
acgcgtgccg ccaccatggg ctggagctgg attctgctgt tcctcctgag cgtgacagca 60

ggagtgcaca gcgaggtgca actagtgcag tctggagcag aggtgaaaaa gcccggggag 120

tctctgaaga tttcctgtaa gggttctgga tacagcttta tgaactactg gctgggatgg 180

gtgcgccaga tgcccgggaa aggcctggag tggatggggg acatctaccc cggcggagac 240

taccctacat acagcgagaa gttcaaggtc caggtcacca tctcagccga caagtccatc 300

agcaccgcct acctgcagtt gagcagcctg aaggcctcgg acaccgccat gtattactgt 360

gcgagatcag gcaattacga cgaagtggcc tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 420

tcctcagcta gcaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg cgccctgctc caggagcacc 480

tccgagagca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 660

aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagtccaaat atggtccccc atgcccacca tgcccagcac ctgagttcct gggggggtcca 780

tcagtcttcc tgttcccccc aaaacccaag gacactctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacgtgcg tggtggtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 900

gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga gccacaggtg tacaccctgc ccccatccca ggaggagatg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1380

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaataa gcggccgc 1418

<210> 70
<211> 218
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 70

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
1               5                  10                  15


Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            20                  25                  30


Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        35                  40                  45


Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    50                  55                  60


Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65                  70                  75                  80


His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                85                  90                  95


Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
            100                 105                 110


Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
        115                 120                 125


Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
    130                 135                 140


Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145                 150                 155                 160


Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
                165                 170                 175


Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
            180                 185                 190


Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
        195                 200                 205


Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 71

<211> 469
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR
3N, с дополнительно встроенной Fc-областью IgG человека

<400> 71

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
35 40 45

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
50 55 60

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
85 90 95

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
100 105 110

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
130 135 140

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
145 150 155 160

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
165 170 175

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
180 185 190

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
195 200 205

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

```
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
                245                 250                 255

Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
            260                 265                 270

Met Asn Tyr Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
        275                 280                 285

Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser
    290                 295                 300

Glu Lys Phe Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
305                 310                 315                 320

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
                325                 330                 335

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly
            340                 345                 350

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        355                 360                 365

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    370                 375                 380

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
385                 390                 395                 400

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                405                 410                 415

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            420                 425                 430

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        435                 440                 445

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    450                 455                 460

Asp Lys Thr His Thr
```

<210> 72
<211> 1491
<212> ДНК
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> нуклеотидная последовательность, кодирующая аминокислотную последовательность
тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR 3N,
с дополнительно встроенной Fc-областью IgG человека

<400> 72
acgcgtcgcc accatgggtt ggagcctcat cttgctcttc cttgtcgctg ttgctacgcg 60

agtcggcagc ccagcacctg aactcctggg aggtccgtca gtcttcctct tccccccaaa 120

acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt 180

gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa 240

tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct 300

caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa 360

agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc 420

acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac 480

ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 540

gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct 600

ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc 660

cgtgatgcac gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 720

taaaggtggc ggagggtctg gaggaggcgg tagcggcgga ggaggttccg ggggcggtgg 780

aagcggaggc ggtggatccg aggtgcaact agtgcagtct ggagcagagg tgaaaaagcc 840

cggggagtct ctgaagattt cctgtaaggg ttctggatac agctttatga actactggct 900

gggatgggtg cgccagatgc ccgggaaagg cctggagtgg atgggggaca tctaccccgg 960

cggagactac cctacataca gcgagaagtt caaggtccag gtcaccatct cagccgacaa 1020

gtccatcagc accgcctacc tgcagttgag cagcctgaag gcctcggaca ccgccatgta 1080

ttactgtgcg agatcaggca attacgacga agtggcctac tggggccaag gaaccctggt 1140

caccgtctcc tcagctagca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa 1200

gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc 1260

ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt 1320

cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt 1380

gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa 1440

gaaagttgag ccgaagagct gtgataagac gcatacgtaa taagcggccg c 1491

<210> 73
<211> 30
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность каркасной области 3 в тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3

<400> 73

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

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 74
<211> 46
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность связывающего альбумин домена

<400> 74

Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Leu Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Tyr Tyr Lys Asp Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Lys Ala Leu Ile Asp Glu Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 75
<211> 628
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 75

Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp
1 5 10 15

Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro
20 25 30

His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn
35 40 45

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

```
Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg
65                  70                  75                  80

Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu
                85                  90                  95

Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser
            100                 105                 110

Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys
        115                 120                 125

Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu
    130                 135                 140

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

His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr
                165                 170                 175

Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg
            180                 185                 190

Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu
        195                 200                 205

Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr
    210                 215                 220

Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly
225                 230                 235                 240

Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln
                245                 250                 255

Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn
            260                 265                 270

Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg
        275                 280                 285

Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His
    290                 295                 300

Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu
305                 310                 315                 320
```

```
Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala
                325                 330                 335

Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro
            340                 345                 350

His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu
        355                 360                 365

Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly
    370                 375                 380

Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His
385                 390                 395                 400

Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr
                405                 410                 415

Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr
            420                 425                 430

Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr
        435                 440                 445

Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg
    450                 455                 460

Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg
465                 470                 475                 480

Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly
                485                 490                 495

Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu
            500                 505                 510

Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg
        515                 520                 525

Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser
    530                 535                 540

Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe
545                 550                 555                 560

Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr
                565                 570                 575
```

```
Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser
            580                 585                 590

Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser
        595                 600                 605

Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser
    610                 615                 620

Pro Gly Asn Pro
625
```

<210> 76
<211> 626
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 76

```
Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu
1               5                   10                  15

Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro His Ser
            20                  25                  30

Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala
        35                  40                  45

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

Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu
65                  70                  75                  80

Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu
                85                  90                  95

Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly His
            100                 105                 110

Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu
        115                 120                 125

Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His
    130                 135                 140

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

```
Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp
                165                 170                 175

Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp
        195                 200                 205

Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu
    210                 215                 220

Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly Ala Arg
225                 230                 235                 240

Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln Gln Ile
                245                 250                 255

Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu
            260                 265                 270

Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp
        275                 280                 285

Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His Gln Asn
    290                 295                 300

Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser
305                 310                 315                 320

Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala Gln Arg
                325                 330                 335

Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro His Val
            340                 345                 350

Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu
        355                 360                 365

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

Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His Arg Pro
385                 390                 395                 400

Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser
                405                 410                 415
```

```
Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr Leu Arg
            420                 425                 430

Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr
        435                 440                 445

Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly
    450                 455                 460

Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala
465                 470                 475                 480

Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg
                485                 490                 495

Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val His
            500                 505                 510

Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg
        515                 520                 525

Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu
    530                 535                 540

His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln
545                 550                 555                 560

Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn
                565                 570                 575

Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg
            580                 585                 590

Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro
        595                 600                 605

Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly
    610                 615                 620

Asn Pro
625
```

<210> 77
<211> 279
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 77

```
Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp
1               5                  10                  15

Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu
            20                  25                  30

Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr
        35                  40                  45

Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln
    50                  55                  60

Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln
65                  70                  75                  80

Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala
                85                  90                  95

Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val
            100                 105                 110

Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu
        115                 120                 125

Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala
    130                 135                 140

Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His
145                 150                 155                 160

Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala
                165                 170                 175

Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu
            180                 185                 190

Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile
        195                 200                 205

Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln
    210                 215                 220

Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp
225                 230                 235                 240

Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu
                245                 250                 255
```

Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala
260 265 270

His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
275

<210> 78
<211> 583
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 78

Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu
1 5 10 15

Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu
20 25 30

Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly
35 40 45

Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala
50 55 60

Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala
65 70 75 80

Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met
85 90 95

Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly
100 105 110

Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp
115 120 125

Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser
130 135 140

Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp
145 150 155 160

Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala
165 170 175

Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg
180 185 190

Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu

```
        195                 200                 205

Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe
    210                 215                 220

Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His
225                 230                 235                 240

Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu
                245                 250                 255

Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn
            260                 265                 270

His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly
        275                 280                 285

Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu
    290                 295                 300

Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe
305                 310                 315                 320

Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met
                325                 330                 335

Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp
            340                 345                 350

Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu
        355                 360                 365

Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His
    370                 375                 380

Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr
385                 390                 395                 400

Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu
                405                 410                 415

Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val
            420                 425                 430

Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly
        435                 440                 445

Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val
```

```
    450                 455                 460

Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile
465                 470                 475                 480

Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr
            500                 505                 510

Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr
        515                 520                 525

His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu
    530                 535                 540

Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu
545                 550                 555                 560

Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu
                565                 570                 575

Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
            580
```

<210> 79
<211> 489
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 79

```
Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly
1               5                   10                  15

Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp
            20                  25                  30

Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val
        35                  40                  45

Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro
    50                  55                  60

Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly
65                  70                  75                  80

Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg
                85                  90                  95
```

```
Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro
            100                 105                 110

Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly
        115                 120                 125

Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe
    130                 135                 140

Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro
145                 150                 155                 160

Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu
                165                 170                 175

Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala
            180                 185                 190

Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His
        195                 200                 205

His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser
    210                 215                 220

Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr
                245                 250                 255

Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser
            260                 265                 270

Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr
        275                 280                 285

Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile
    290                 295                 300

Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro
305                 310                 315                 320

Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp
                325                 330                 335

Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg
            340                 345                 350
```

```
Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val
        355                 360                 365

Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly
    370                 375                 380

Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp
                405                 410                 415

Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro
            420                 425                 430

Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu
        435                 440                 445

Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp
    450                 455                 460

Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala
465                 470                 475                 480

Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
                485
```

<210> 80
<211> 482
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 80

```
Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu
1               5                   10                  15

Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala
            20                  25                  30

Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser
        35                  40                  45

Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His
    50                  55                  60

Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser
65                  70                  75                  80
```

```
Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val
                85                  90                  95

Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr
            100                 105                 110

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

Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln
    130                 135                 140

Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro
145                 150                 155                 160

His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys
                165                 170                 175

Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro
            180                 185                 190

Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn
        195                 200                 205

Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly
    210                 215                 220

Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala
225                 230                 235                 240

Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile
                245                 250                 255

Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu
            260                 265                 270

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

Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp
    290                 295                 300

Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr
305                 310                 315                 320

Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro
                325                 330                 335
```

```
Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met
            340                 345                 350

Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His
        355                 360                 365

Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val
    370                 375                 380

Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro
385                 390                 395                 400

Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp
                405                 410                 415

Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala
            420                 425                 430

Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu
        435                 440                 445

Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp
    450                 455                 460

Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn
465                 470                 475                 480

Glu Leu
```

<210> 81
<211> 497
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 81

```
Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys
1               5                   10                  15

Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro
            20                  25                  30

Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg
        35                  40                  45

Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly
    50                  55                  60
```

```
Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly
65                  70                  75                  80

Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu
                85                  90                  95

Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu
            100                 105                 110

Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe
        115                 120                 125

Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu
    130                 135                 140

His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu
145                 150                 155                 160

Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala
                165                 170                 175

Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn
            180                 185                 190

Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr
        195                 200                 205

Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys
    210                 215                 220

Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu
225                 230                 235                 240

Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln
                245                 250                 255

Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr
            260                 265                 270

His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu
        275                 280                 285

Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr
    290                 295                 300

Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu
                325                 330                 335

Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val
            340                 345                 350

Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile
        355                 360                 365

Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala
    370                 375                 380

Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser
385                 390                 395                 400

Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met
                405                 410                 415

Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln
            420                 425                 430

Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala
        435                 440                 445

Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser
    450                 455                 460

Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu
465                 470                 475                 480

Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg
                485                 490                 495

Gln
```

<210> 82
<211> 544
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 82

```
Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp
1               5                   10                  15

Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe
            20                  25                  30

Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala
```

```
        35                  40                  45

Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu
    50                  55                  60

Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val
65                  70                  75                  80

Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile
                85                  90                  95

Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu
            100                 105                 110

Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu
        115                 120                 125

Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu
    130                 135                 140

Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr
145                 150                 155                 160

Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly
                165                 170                 175

Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu
            180                 185                 190

Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys
        195                 200                 205

Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe
    210                 215                 220

Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg
225                 230                 235                 240

Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu
                245                 250                 255

Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val
            260                 265                 270

Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp
        275                 280                 285

Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val
```

290 295 300

Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg
305 310 315 320

Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu
325 330 335

Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg
340 345 350

His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr
355 360 365

Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile
370 375 380

Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro
385 390 395 400

Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His
405 410 415

Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp
420 425 430

Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro
435 440 445

Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly
450 455 460

Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro
465 470 475 480

Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu
485 490 495

Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val
500 505 510

Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly
515 520 525

Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn Pro
530 535 540

<210> 83

<211> 720
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 83

```
Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu
1               5                  10                  15

Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala
            20                  25                  30

Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly
        35                  40                  45

Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala
    50                  55                  60

Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp
65                  70                  75                  80

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

Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val
            100                 105                 110

Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu
        115                 120                 125

Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala
    130                 135                 140

Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu
                165                 170                 175

Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro
            180                 185                 190

Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp
        195                 200                 205

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

His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr
225                 230                 235                 240
```

```
Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe
                245                 250                 255

Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe
            260                 265                 270

Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala
        275                 280                 285

Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu
    290                 295                 300

Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr
305                 310                 315                 320

Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln
                325                 330                 335

Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg
            340                 345                 350

Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr
        355                 360                 365

Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu
    370                 375                 380

His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val
385                 390                 395                 400

Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val
                405                 410                 415

Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr
            420                 425                 430

Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu
        435                 440                 445

Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His
    450                 455                 460

Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn
465                 470                 475                 480

Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg
                485                 490                 495
```

```
Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp
            500                 505                 510

Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala
        515                 520                 525

Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala
    530                 535                 540

Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr
545                 550                 555                 560

Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala
                565                 570                 575

Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg
            580                 585                 590

Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser
        595                 600                 605

Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr
    610                 615                 620

Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu
625                 630                 635                 640

Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu
                645                 650                 655

Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His
            660                 665                 670

Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser
        675                 680                 685

Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala
    690                 695                 700

Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
705                 710                 715                 720
```

<210> 84
<211> 629
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 84

```
Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys
1               5                  10                  15

Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn
            20                  25                  30

Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu
        35                  40                  45

Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile
    50                  55                  60

Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu
65                  70                  75                  80

Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg
                85                  90                  95

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

Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu
        115                 120                 125

Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu
    130                 135                 140

Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro
145                 150                 155                 160

Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly
                165                 170                 175

Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu
            180                 185                 190

Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp
        195                 200                 205

Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr
    210                 215                 220

Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu
225                 230                 235                 240

Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly
                245                 250                 255
```

```
Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His
            260                 265                 270

Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln
        275                 280                 285

Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile
    290                 295                 300

Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro
305                 310                 315                 320

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

Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg
            340                 345                 350

Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu
        355                 360                 365

Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu
    370                 375                 380

Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser
385                 390                 395                 400

Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys
                405                 410                 415

Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser
            420                 425                 430

His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr
        435                 440                 445

Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn
    450                 455                 460

Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn
465                 470                 475                 480

Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln
                485                 490                 495

Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys
            500                 505                 510
```

Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His
515 520 525

Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu Leu
530 535 540

Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val
545 550 555 560

Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro
565 570 575

Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg Gln
580 585 590

Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala
595 600 605

Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu
610 615 620

Asn Ser Leu Phe Thr
625

<210> 85
<211> 643
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 85

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

Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr
20 25 30

Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly
50 55 60

Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp
65 70 75 80

Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys
85 90 95

```
Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro
            100                 105                 110

Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu
        115                 120                 125

Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His
    130                 135                 140

Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn
145                 150                 155                 160

Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu
                165                 170                 175

Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser
            180                 185                 190

Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile
        195                 200                 205

Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr
    210                 215                 220

Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp
225                 230                 235                 240

Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn
                245                 250                 255

Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr
            260                 265                 270

Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro
        275                 280                 285

Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His
    290                 295                 300

Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly
305                 310                 315                 320

His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly
                325                 330                 335

Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys
            340                 345                 350
```

```
Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr
        355                 360                 365

Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp
    370                 375                 380

Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu
                405                 410                 415

His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys
            420                 425                 430

Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr
        435                 440                 445

Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn
    450                 455                 460

Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp
465                 470                 475                 480

Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro
                485                 490                 495

Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp
            500                 505                 510

Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr
        515                 520                 525

Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly Gly
    530                 535                 540

Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala Asn
545                 550                 555                 560

Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala
                565                 570                 575

Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr Leu
            580                 585                 590

Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser Leu
        595                 600                 605
```

```
Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile
    610                 615                 620

Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu
625                 630                 635                 640

Ala Thr Arg
```

<210> 86
<211> 374
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 86

```
Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro
1               5                   10                  15

Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn
            20                  25                  30

Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys
        35                  40                  45

Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn
    50                  55                  60

Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu
65                  70                  75                  80

Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys
                85                  90                  95

Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe
            100                 105                 110

Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu
        115                 120                 125

Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val
    130                 135                 140

Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln
145                 150                 155                 160

Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr
                165                 170                 175

Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly
```

```
            180                 185                 190

Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile
        195                 200                 205

Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp
    210                 215                 220

Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr
225                 230                 235                 240

Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala
                245                 250                 255

Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val
            260                 265                 270

Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala
        275                 280                 285

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

His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu
305                 310                 315                 320

Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val
                325                 330                 335

Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu
            340                 345                 350

Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro
        355                 360                 365

Asp Pro Cys Ile Gly Trp
    370


<210>  87
<211>  435
<212>  Белок
<213>  Homo sapiens

<400>  87

Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg
1               5                   10                  15

Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His
            20                  25                  30
```

```
Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp
        35                  40                  45

His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp
    50                  55                  60

Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr
65                  70                  75                  80

Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala
                85                  90                  95

Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr
            100                 105                 110

Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly
        115                 120                 125

Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg
    130                 135                 140

Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro
145                 150                 155                 160

Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val
                165                 170                 175

Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys
            180                 185                 190

Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr
        195                 200                 205

Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val
    210                 215                 220

Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys
225                 230                 235                 240

His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser
                245                 250                 255

Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser
            260                 265                 270

Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser
        275                 280                 285
```

```
Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr
    290                 295                 300

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

Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu
                325                 330                 335

Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr
            340                 345                 350

Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe
        355                 360                 365

Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr
    370                 375                 380

Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys
385                 390                 395                 400

Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu
                405                 410                 415

Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr
            420                 425                 430

Gly Val Lys
        435
```

<210> 88
<211> 962
<212> Белок
<213> Homo sapiens

<400> 88

```
Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val
1               5                   10                  15

His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val
            20                  25                  30

Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val
        35                  40                  45

Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr
    50                  55                  60
```

```
Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His
65                  70                  75                  80

Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln
                85                  90                  95

Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala
            100                 105                 110

Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg
        115                 120                 125

Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp
    130                 135                 140

His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala
145                 150                 155                 160

Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp
                165                 170                 175

Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala
            180                 185                 190

Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu
        195                 200                 205

Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys
    210                 215                 220

Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala
225                 230                 235                 240

Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg
                245                 250                 255

Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln
            260                 265                 270

Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg
        275                 280                 285

Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr
    290                 295                 300

Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His
                325                 330                 335

Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr
            340                 345                 350

Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala
        355                 360                 365

Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser
    370                 375                 380

Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val
385                 390                 395                 400

Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu
                405                 410                 415

Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala
            420                 425                 430

Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn
        435                 440                 445

Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile
    450                 455                 460

Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro
465                 470                 475                 480

Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val
                485                 490                 495

Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro
            500                 505                 510

Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr
        515                 520                 525

Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala Pro
    530                 535                 540

Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn
545                 550                 555                 560

Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu
                565                 570                 575
```

```
Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr Phe
            580                 585                 590

Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala Ser
        595                 600                 605

Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val Ser
    610                 615                 620

Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu Val
625                 630                 635                 640

His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro
                645                 650                 655

Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val
            660                 665                 670

Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu
        675                 680                 685

Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile Leu
    690                 695                 700

Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr Glu
705                 710                 715                 720

Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile Thr
                725                 730                 735

Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser Gln Gly Gly
            740                 745                 750

Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser Leu Glu Leu Met Val His Arg Arg Leu
        755                 760                 765

Leu Lys Asp Asp Gly Arg Gly Val Ser Glu Pro Leu Met Glu Asn Gly
    770                 775                 780

Ser Gly Ala Trp Val Arg Gly Arg His Leu Val Leu Leu Asp Thr Ala
785                 790                 795                 800

Gln Ala Ala Ala Ala Gly His Arg Leu Leu Ala Glu Gln Glu Val Leu
                805                 810                 815

Ala Pro Gln Val Val Leu Ala Pro Gly Gly Gly Ala Ala Tyr Asn Leu
            820                 825                 830
```

```
Gly Ala Pro Pro Arg Thr Gln Phe Ser Gly Leu Arg Arg Asp Leu Pro
        835                 840                 845

Pro Ser Val His Leu Leu Thr Leu Ala Ser Trp Gly Pro Glu Met Val
    850                 855                 860

Leu Leu Arg Leu Glu His Gln Phe Ala Val Gly Glu Asp Ser Gly Arg
865                 870                 875                 880

Asn Leu Ser Ala Pro Val Thr Leu Asn Leu Arg Asp Leu Phe Ser Thr
                885                 890                 895

Phe Thr Ile Thr Arg Leu Gln Glu Thr Thr Leu Val Ala Asn Gln Leu
            900                 905                 910

Arg Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr
        915                 920                 925

Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu
    930                 935                 940

Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val
945                 950                 955                 960

Asp Gly
```

<210> 89
<211> 1124
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGAA

<400> 89

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

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val
                245                 250                 255

Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln
            260                 265                 270

Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly
        275                 280                 285

Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser
    290                 295                 300

Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr
305                 310                 315                 320
```

```
Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile
                325                 330                 335

Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His
            340                 345                 350

Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu
        355                 360                 365

Thr Pro Arg Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu
    370                 375                 380

Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val His Arg Gln Leu Asp Gly
385                 390                 395                 400

Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala Asp Gln
                405                 410                 415

Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr Gly Leu
            420                 425                 430

Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr Arg Ile
        435                 440                 445

Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn Leu Tyr
    450                 455                 460

Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser Ala His
465                 470                 475                 480

Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu Gln Pro
                485                 490                 495

Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp Val Tyr
            500                 505                 510

Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr Leu Asp
        515                 520                 525

Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly Phe His
    530                 535                 540

Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln Val Val
545                 550                 555                 560

Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp Asn Asp
                565                 570                 575
```

```
Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys Asp Gly
            580                 585                 590

Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly Gly Arg
        595                 600                 605

Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly Pro Ala
    610                 615                 620

Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile
625                 630                 635                 640

Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser
                645                 650                 655

Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu
            660                 665                 670

Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp
        675                 680                 685

Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly
    690                 695                 700

Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val
705                 710                 715                 720

Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe
                725                 730                 735

Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala
            740                 745                 750

Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe
        755                 760                 765

Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His
    770                 775                 780

Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val
785                 790                 795                 800

Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala
                805                 810                 815

Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg
            820                 825                 830
```

```
Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser
        835                 840                 845

Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln
    850                 855                 860

Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His
865                 870                 875                 880

Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala
                885                 890                 895

Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val
            900                 905                 910

Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu
        915                 920                 925

Gln Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp
    930                 935                 940

Tyr Asp Leu Gln Thr Val Pro Ile Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro
945                 950                 955                 960

Pro Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp
                965                 970                 975

Val Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala
            980                 985                 990

Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly  Pro Gly Leu Thr Thr  Thr Glu Ser
        995                 1000                1005

Arg Gln  Gln Pro Met Ala Leu  Ala Val Ala Leu Thr  Lys Gly Gly
    1010                1015                1020

Glu Ala  Arg Gly Glu Leu Phe  Trp Asp Asp Gly Glu  Ser Leu Glu
    1025                1030                1035

Val Leu  Glu Arg Gly Ala Tyr  Thr Gln Val Ile Phe  Leu Ala Arg
    1040                1045                1050

Asn Asn  Thr Ile Val Asn Glu  Leu Val Arg Val Thr  Ser Glu Gly
    1055                1060                1065

Ala Gly  Leu Gln Leu Gln Lys  Val Thr Val Leu Gly  Val Ala Thr
    1070                1075                1080
```

Ala Pro Gln Gln Val Leu Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe
1085 1090 1095

Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu
1100 1105 1110

Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
1115 1120

<210> 90
<211> 1075
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hIDUA, IgG4 HC-IDUA

<400> 90

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro
    450                 455                 460

Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro His
465                 470                 475                 480

Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu
                485                 490                 495

Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr
            500                 505                 510

His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly
        515                 520                 525

Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg
    530                 535                 540

Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly
545                 550                 555                 560

His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp
                565                 570                 575

Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala
            580                 585                 590

His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp His His
        595                 600                 605

Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr
    610                 615                 620

Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu
625                 630                 635                 640

Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser
                645                 650                 655

Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly
            660                 665                 670
```

```
Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly Ala
        675                 680                 685

Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln Gln
    690                 695                 700

Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp
705                 710                 715                 720

Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala
                725                 730                 735

Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His Gln
            740                 745                 750

Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu
        755                 760                 765

Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala Gln
    770                 775                 780

Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro His
785                 790                 795                 800

Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala
                805                 810                 815

Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr
            820                 825                 830

Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His Arg
        835                 840                 845

Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala
    850                 855                 860

Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr Leu
865                 870                 875                 880

Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg
                885                 890                 895

Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu
            900                 905                 910

Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala
        915                 920                 925
```

```
Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly
    930                 935                 940

Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val
945                 950                 955                 960

His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu
                965                 970                 975

Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser Asp
            980                 985                 990

Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu  Trp Thr Tyr Glu Ile  Gln Phe Ser
        995                 1000                1005

Gln Asp  Gly Lys Ala Tyr Thr  Pro Val Ser Arg Lys  Pro Ser Thr
    1010                1015                1020

Phe Asn  Leu Phe Val Phe Ser  Pro Asp Thr Gly Ala  Val Ser Gly
    1025                1030                1035

Ser Tyr  Arg Val Arg Ala Leu  Asp Tyr Trp Ala Arg  Pro Gly Pro
    1040                1045                1050

Phe Ser  Asp Pro Val Pro Tyr  Leu Glu Val Pro Val  Pro Arg Gly
    1055                1060                1065

Pro Pro  Ser Pro Gly Asn Pro
    1070                1075
```

<210> 91
<211> 1113
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hIDUA, IgG4 HC-GS8-IDUA

<400> 91

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

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

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

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300
```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
    450                 455                 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala
                485                 490                 495

Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe
            500                 505                 510

Cys Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp
        515                 520                 525

Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly
    530                 535                 540

Ile Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg
545                 550                 555                 560
```

```
Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly
                565                 570                 575

Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu
            580                 585                 590

Met Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln
        595                 600                 605

Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile
    610                 615                 620

Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp
625                 630                 635                 640

Asn Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln
                645                 650                 655

Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala
            660                 665                 670

Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro
        675                 680                 685

Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly
    690                 695                 700

Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser
705                 710                 715                 720

Leu His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu
                725                 730                 735

Lys Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp
            740                 745                 750

Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu
        755                 760                 765

Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys
    770                 775                 780

Val Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala
785                 790                 795                 800

Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His
                805                 810                 815
```

```
Pro His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn
            820                 825                 830

Asn Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr
        835                 840                 845

Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu
    850                 855                 860

Val Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val
865                 870                 875                 880

Leu Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala
                885                 890                 895

Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg
            900                 905                 910

Ser Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly
        915                 920                 925

Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp
    930                 935                 940

Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln
945                 950                 955                 960

Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg
                965                 970                 975

Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu
            980                 985                 990

Pro Ser Leu Leu Leu Val His Val  Cys Ala Arg Pro Glu  Lys Pro Pro
        995                 1000                1005

Gly Gln  Val Thr Arg Leu Arg  Ala Leu Pro Leu Thr  Gln Gly Gln
    1010                1015                1020

Leu Val  Leu Val Trp Ser Asp  Glu His Val Gly Ser  Lys Cys Leu
    1025                1030                1035

Trp Thr  Tyr Glu Ile Gln Phe  Ser Gln Asp Gly Lys  Ala Tyr Thr
    1040                1045                1050

Pro Val  Ser Arg Lys Pro Ser  Thr Phe Asn Leu Phe  Val Phe Ser
    1055                1060                1065
```

Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu
1070 1075 1080

Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr
1085 1090 1095

Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1100 1105 1110

<210> 92
<211> 1173
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hIDUA, IgG4 HC-GS20-IDUA

<400> 92

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu
545                 550                 555                 560

Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu
                565                 570                 575

Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu
            580                 585                 590

Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val
        595                 600                 605

Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly
    610                 615                 620

Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu
625                 630                 635                 640

Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala
                645                 650                 655

Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp
            660                 665                 670
```

```
Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly
        675                 680                 685

Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp
    690                 695                 700

His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn
705                 710                 715                 720

Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu
                725                 730                 735

Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro
            740                 745                 750

Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe
        755                 760                 765

Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys
    770                 775                 780

Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala
785                 790                 795                 800

Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr
                805                 810                 815

Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp
            820                 825                 830

Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln
        835                 840                 845

His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala
    850                 855                 860

Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe
865                 870                 875                 880

Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro
                885                 890                 895

Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
            900                 905                 910

Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala
        915                 920                 925
```

```
Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala
    930                 935                 940

His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile
945                 950                 955                 960

Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val
                965                 970                 975

Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val
            980                 985                 990

Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu  Cys Ser Pro Asp Gly  Glu Trp Arg
        995                 1000                1005

Arg Leu  Gly Arg Pro Val Phe  Pro Thr Ala Glu Gln  Phe Arg Arg
    1010                1015                1020

Met Arg  Ala Ala Glu Asp Pro  Val Ala Ala Ala Pro  Arg Pro Leu
    1025                1030                1035

Pro Ala  Gly Gly Arg Leu Thr  Leu Arg Pro Ala Leu  Arg Leu Pro
    1040                1045                1050

Ser Leu  Leu Leu Val His Val  Cys Ala Arg Pro Glu  Lys Pro Pro
    1055                1060                1065

Gly Gln  Val Thr Arg Leu Arg  Ala Leu Pro Leu Thr  Gln Gly Gln
    1070                1075                1080

Leu Val  Leu Val Trp Ser Asp  Glu His Val Gly Ser  Lys Cys Leu
    1085                1090                1095

Trp Thr  Tyr Glu Ile Gln Phe  Ser Gln Asp Gly Lys  Ala Tyr Thr
    1100                1105                1110

Pro Val  Ser Arg Lys Pro Ser  Thr Phe Asn Leu Phe  Val Phe Ser
    1115                1120                1125

Pro Asp  Thr Gly Ala Val Ser  Gly Ser Tyr Arg Val  Arg Ala Leu
    1130                1135                1140

Asp Tyr  Trp Ala Arg Pro Gly  Pro Phe Ser Asp Pro  Val Pro Tyr
    1145                1150                1155

Leu Glu  Val Pro Val Pro Arg  Gly Pro Pro Ser Pro  Gly Asn Pro
    1160                1165                1170
```

<210> 93
<211> 869
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hIDUA, Fab HC-GS3-IDUA

<400> 93

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

```
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu
                245                 250                 255

Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu
            260                 265                 270

Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu
        275                 280                 285

Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val
    290                 295                 300

Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly
305                 310                 315                 320

Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu
                325                 330                 335

Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala
            340                 345                 350

Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp
        355                 360                 365

Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly
    370                 375                 380

Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp
385                 390                 395                 400

His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn
                405                 410                 415

Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu
            420                 425                 430

Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro
        435                 440                 445

Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe
    450                 455                 460

Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys
```

```
465                 470                 475                 480

Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala
                485                 490                 495

Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr
            500                 505                 510

Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp
        515                 520                 525

Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln
    530                 535                 540

His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala
545                 550                 555                 560

Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe
                565                 570                 575

Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro
            580                 585                 590

Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
        595                 600                 605

Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala
    610                 615                 620

Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala
625                 630                 635                 640

His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile
                645                 650                 655

Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val
            660                 665                 670

Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val
        675                 680                 685

Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg
    690                 695                 700

Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met
705                 710                 715                 720

Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala
```

725 730 735

Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu
740 745 750

Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr
755 760 765

Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp
770 775 780

Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln
785 790 795 800

Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser
805 810 815

Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly
820 825 830

Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe
835 840 845

Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro
850 855 860

Ser Pro Gly Asn Pro
865

<210> 94
<211> 879
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hIDUA, Fab HC-GS5-IDUA

<400> 94

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Pro His
                245                 250                 255

Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe
            260                 265                 270

Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp
        275                 280                 285

Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly
    290                 295                 300

Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn
                325                 330                 335

Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu
            340                 345                 350

Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp
        355                 360                 365

Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser
    370                 375                 380

Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys
385                 390                 395                 400

Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn
                405                 410                 415

Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser
            420                 425                 430

Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly
        435                 440                 445

Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu
    450                 455                 460

Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val
465                 470                 475                 480

Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile
                485                 490                 495

Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu
            500                 505                 510

Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro
        515                 520                 525

Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr
    530                 535                 540

Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn
                565                 570                 575
```

```
Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr
            580                 585                 590

Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu
        595                 600                 605

Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu
    610                 615                 620

Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser
625                 630                 635                 640

Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro
                645                 650                 655

Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr
            660                 665                 670

Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly
        675                 680                 685

Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn
    690                 695                 700

Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val
705                 710                 715                 720

Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro
                725                 730                 735

Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu
            740                 745                 750

Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala
        755                 760                 765

Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro
    770                 775                 780

Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly
785                 790                 795                 800

Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys
                805                 810                 815

Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val
            820                 825                 830
```

Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala
835 840 845

Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr
850 855 860

Leu Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
865 870 875

<210> 95
<211> 904
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hIDUA, Fab HC-GS10-IDUA

<400> 95

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala
        275                 280                 285

Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys
    290                 295                 300

Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp
305                 310                 315                 320

Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile
                325                 330                 335

Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly
            340                 345                 350

Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr
        355                 360                 365

Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met
    370                 375                 380

Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val
385                 390                 395                 400

Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly
                405                 410                 415
```

```
Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn
            420                 425                 430

Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly
        435                 440                 445

Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser
    450                 455                 460

Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro
465                 470                 475                 480

Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr
                485                 490                 495

Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu
            500                 505                 510

His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys
        515                 520                 525

Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr
    530                 535                 540

Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro
545                 550                 555                 560

Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val
                565                 570                 575

Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe
            580                 585                 590

Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro
        595                 600                 605

His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn
    610                 615                 620

Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala
625                 630                 635                 640

Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val
                645                 650                 655

Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu
            660                 665                 670
```

```
Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala
        675                 680                 685

Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser
    690                 695                 700

Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu
705                 710                 715                 720

Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly
                725                 730                 735

Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe
            740                 745                 750

Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro
        755                 760                 765

Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro
    770                 775                 780

Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly
785                 790                 795                 800

Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val
                805                 810                 815

Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr
            820                 825                 830

Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser Arg
        835                 840                 845

Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr Gly Ala
    850                 855                 860

Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala Arg Pro
865                 870                 875                 880

Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val Pro Arg
                885                 890                 895

Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
            900
```

<210> 96
<211> 954
<212> Белок

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hIDUA, Fab HC-GS20-IDUA

<400> 96

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
```

```
His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp
                325                 330                 335

Ala Ala Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly
            340                 345                 350

Phe Cys Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser
        355                 360                 365

Trp Asp Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg
    370                 375                 380

Gly Ile Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp
                405                 410                 415

Gly Tyr Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu
            420                 425                 430

Leu Met Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln
        435                 440                 445

Gln Val Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr
    450                 455                 460

Ile Gly Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr
465                 470                 475                 480
```

```
Trp Asn Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met
                485                 490                 495

Gln Gly Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala
            500                 505                 510

Ala Ser Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr
        515                 520                 525

Pro Pro Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp
    530                 535                 540

Gly Thr Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile
545                 550                 555                 560

Ser Leu His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln
                565                 570                 575

Glu Lys Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala
            580                 585                 590

Asp Thr Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser
        595                 600                 605

Leu Pro Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val
    610                 615                 620

Lys Val Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser
625                 630                 635                 640

Ala Phe Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr
                645                 650                 655

His Pro His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val
            660                 665                 670

Asn Asn Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu
        675                 680                 685

Thr Ala Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala
    690                 695                 700

Glu Val Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly
705                 710                 715                 720

Val Leu Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg
                725                 730                 735
```

```
Ala Ala Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn
            740                 745                 750

Arg Ser Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro
        755                 760                 765

Gly Leu Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro
    770                 775                 780

Asp Gly Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu
785                 790                 795                 800

Gln Phe Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro
                805                 810                 815

Arg Pro Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg
            820                 825                 830

Leu Pro Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro
        835                 840                 845

Pro Gly Gln Val Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln
    850                 855                 860

Leu Val Leu Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp
865                 870                 875                 880

Thr Tyr Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val
                885                 890                 895

Ser Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr
            900                 905                 910

Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Ala
        915                 920                 925

Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val Pro Val
    930                 935                 940

Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
945                 950
```

<210> 97
<211> 1140
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hIDUA, Tandem Fab HC-IDUA

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
```

```
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
```

```
            500                 505                 510

Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala Arg Ala Leu Trp
        515                 520                 525

Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys Pro Pro Leu Pro
    530                 535                 540

His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp Gln Gln Leu Asn
545                 550                 555                 560

Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile Lys Gln Val Arg
                565                 570                 575

Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly Ser Thr Gly Arg
            580                 585                 590

Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr Leu Asp Leu Leu
        595                 600                 605

Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met Gly Ser Ala Ser
    610                 615                 620

Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val Phe Glu Trp Lys
625                 630                 635                 640

Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly Arg Tyr Gly Leu
                645                 650                 655

Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn Glu Pro Asp His
            660                 665                 670

His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly Phe Leu Asn Tyr
        675                 680                 685

Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser Pro Ala Leu Arg
    690                 695                 700

Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro Arg Ser Pro Leu
705                 710                 715                 720

Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr Asn Phe Phe Thr
                725                 730                 735

Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu His Arg Lys Gly
            740                 745                 750

Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys Val Val Ala Gln
```

```
        755                 760                 765

Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr Pro Ile Tyr Asn
    770                 775                 780

Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro Gln Pro Trp Arg
785                 790                 795                 800

Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val Ile Ala Gln His
                805                 810                 815

Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe Pro Tyr Ala Leu
            820                 825                 830

Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro His Pro Phe Ala
        835                 840                 845

Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn Thr Arg Pro Pro
    850                 855                 860

His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Leu
865                 870                 875                 880

Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val Ser Gln Ala Gly
                885                 890                 895

Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu Ala Ser Ala His
            900                 905                 910

Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala Val Leu Ile Tyr
        915                 920                 925

Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser Val Ala Val Thr
    930                 935                 940

Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu Val Tyr Val Thr
945                 950                 955                 960

Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly Glu Trp Arg Arg
                965                 970                 975

Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe Arg Arg Met Arg
            980                 985                 990

Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala  Ala Pro Arg Pro Leu  Pro Ala Gly
        995                 1000                1005

Gly Arg  Leu Thr Leu Arg Pro  Ala Leu Arg Leu Pro  Ser Leu Leu
```

1010 1015 1020

Leu Val His Val Cys Ala Arg Pro Glu Lys Pro Pro Gly Gln Val
1025 1030 1035

Thr Arg Leu Arg Ala Leu Pro Leu Thr Gln Gly Gln Leu Val Leu
1040 1045 1050

Val Trp Ser Asp Glu His Val Gly Ser Lys Cys Leu Trp Thr Tyr
1055 1060 1065

Glu Ile Gln Phe Ser Gln Asp Gly Lys Ala Tyr Thr Pro Val Ser
1070 1075 1080

Arg Lys Pro Ser Thr Phe Asn Leu Phe Val Phe Ser Pro Asp Thr
1085 1090 1095

Gly Ala Val Ser Gly Ser Tyr Arg Val Arg Ala Leu Asp Tyr Trp
1100 1105 1110

Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu Glu Val
1115 1120 1125

Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1130 1135 1140

<210> 98
<211> 477
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность одноцепочечного гуманизированного антитела против hTfR
No. 3N (2)

<400> 98

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

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

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

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

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gly Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr
260 265 270

Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val
275 280 285

His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
290 295 300

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
305 310 315 320

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

325 330 335

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
340 345 350

Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
355 360 365

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
370 375 380

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
385 390 395 400

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
405 410 415

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
420 425 430

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
435 440 445

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
465 470 475

<210> 99
<211> 1112
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка одноцепочечного гуманизированного
антитела против hTfR No. 3N и hIDUA

<400> 99

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

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe

```
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr
            260                 265                 270

Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val
        275                 280                 285

His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
    290                 295                 300

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
```

```
305                 310                 315                 320

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
                325                 330                 335

Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser
            340                 345                 350

Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
        355                 360                 365

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
    370                 375                 380

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
385                 390                 395                 400

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
                405                 410                 415

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
            420                 425                 430

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
        435                 440                 445

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
    450                 455                 460

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly
465                 470                 475                 480

Gly Ser Gly Ser Ala Glu Ala Pro His Leu Val His Val Asp Ala Ala
                485                 490                 495

Arg Ala Leu Trp Pro Leu Arg Arg Phe Trp Arg Ser Thr Gly Phe Cys
            500                 505                 510

Pro Pro Leu Pro His Ser Gln Ala Asp Gln Tyr Val Leu Ser Trp Asp
        515                 520                 525

Gln Gln Leu Asn Leu Ala Tyr Val Gly Ala Val Pro His Arg Gly Ile
    530                 535                 540

Lys Gln Val Arg Thr His Trp Leu Leu Glu Leu Val Thr Thr Arg Gly
545                 550                 555                 560

Ser Thr Gly Arg Gly Leu Ser Tyr Asn Phe Thr His Leu Asp Gly Tyr
```

565 570 575

Leu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Gln Leu Leu Pro Gly Phe Glu Leu Met
580 585 590

Gly Ser Ala Ser Gly His Phe Thr Asp Phe Glu Asp Lys Gln Gln Val
595 600 605

Phe Glu Trp Lys Asp Leu Val Ser Ser Leu Ala Arg Arg Tyr Ile Gly
610 615 620

Arg Tyr Gly Leu Ala His Val Ser Lys Trp Asn Phe Glu Thr Trp Asn
625 630 635 640

Glu Pro Asp His His Asp Phe Asp Asn Val Ser Met Thr Met Gln Gly
645 650 655

Phe Leu Asn Tyr Tyr Asp Ala Cys Ser Glu Gly Leu Arg Ala Ala Ser
660 665 670

Pro Ala Leu Arg Leu Gly Gly Pro Gly Asp Ser Phe His Thr Pro Pro
675 680 685

Arg Ser Pro Leu Ser Trp Gly Leu Leu Arg His Cys His Asp Gly Thr
690 695 700

Asn Phe Phe Thr Gly Glu Ala Gly Val Arg Leu Asp Tyr Ile Ser Leu
705 710 715 720

His Arg Lys Gly Ala Arg Ser Ser Ile Ser Ile Leu Glu Gln Glu Lys
725 730 735

Val Val Ala Gln Gln Ile Arg Gln Leu Phe Pro Lys Phe Ala Asp Thr
740 745 750

Pro Ile Tyr Asn Asp Glu Ala Asp Pro Leu Val Gly Trp Ser Leu Pro
755 760 765

Gln Pro Trp Arg Ala Asp Val Thr Tyr Ala Ala Met Val Val Lys Val
770 775 780

Ile Ala Gln His Gln Asn Leu Leu Leu Ala Asn Thr Thr Ser Ala Phe
785 790 795 800

Pro Tyr Ala Leu Leu Ser Asn Asp Asn Ala Phe Leu Ser Tyr His Pro
805 810 815

His Pro Phe Ala Gln Arg Thr Leu Thr Ala Arg Phe Gln Val Asn Asn

```
            820                 825                 830

Thr Arg Pro Pro His Val Gln Leu Leu Arg Lys Pro Val Leu Thr Ala
        835                 840                 845

Met Gly Leu Leu Ala Leu Leu Asp Glu Glu Gln Leu Trp Ala Glu Val
    850                 855                 860

Ser Gln Ala Gly Thr Val Leu Asp Ser Asn His Thr Val Gly Val Leu
865                 870                 875                 880

Ala Ser Ala His Arg Pro Gln Gly Pro Ala Asp Ala Trp Arg Ala Ala
                885                 890                 895

Val Leu Ile Tyr Ala Ser Asp Asp Thr Arg Ala His Pro Asn Arg Ser
            900                 905                 910

Val Ala Val Thr Leu Arg Leu Arg Gly Val Pro Pro Gly Pro Gly Leu
        915                 920                 925

Val Tyr Val Thr Arg Tyr Leu Asp Asn Gly Leu Cys Ser Pro Asp Gly
    930                 935                 940

Glu Trp Arg Arg Leu Gly Arg Pro Val Phe Pro Thr Ala Glu Gln Phe
945                 950                 955                 960

Arg Arg Met Arg Ala Ala Glu Asp Pro Val Ala Ala Ala Pro Arg Pro
                965                 970                 975

Leu Pro Ala Gly Gly Arg Leu Thr Leu Arg Pro Ala Leu Arg Leu Pro
            980                 985                 990

Ser Leu Leu Leu Val His Val Cys  Ala Arg Pro Glu Lys  Pro Pro Gly
        995                 1000                1005

Gln Val  Thr Arg Leu Arg Ala  Leu Pro Leu Thr Gln  Gly Gln Leu
    1010                1015                1020

Val Leu  Val Trp Ser Asp Glu  His Val Gly Ser Lys  Cys Leu Trp
    1025                1030                1035

Thr Tyr  Glu Ile Gln Phe Ser  Gln Asp Gly Lys Ala  Tyr Thr Pro
    1040                1045                1050

Val Ser  Arg Lys Pro Ser Thr  Phe Asn Leu Phe Val  Phe Ser Pro
    1055                1060                1065

Asp Thr  Gly Ala Val Ser Gly  Ser Tyr Arg Val Arg  Ala Leu Asp
```

1070 1075 1080

Tyr Trp Ala Arg Pro Gly Pro Phe Ser Asp Pro Val Pro Tyr Leu
1085 1090 1095

Glu Val Pro Val Pro Arg Gly Pro Pro Ser Pro Gly Asn Pro
1100 1105 1110

<210> 100
<211> 726
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hPPT-1, IgG4 HC-PPT1

<400> 100

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

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

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

```
                165                 170                 175

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
```

```
            420                 425                 430

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

Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser
    450                 455                 460

Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys
465                 470                 475                 480

Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu
                485                 490                 495

Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val
            500                 505                 510

Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly
        515                 520                 525

Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val
    530                 535                 540

Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly
545                 550                 555                 560

Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser
                565                 570                 575

Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr
            580                 585                 590

Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp
        595                 600                 605

Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp
    610                 615                 620

Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met
625                 630                 635                 640

Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val
                645                 650                 655

Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala
            660                 665                 670

Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg
```

675 680 685

Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala
690 695 700

Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His
705 710 715 720

Ile Ile Pro Phe Leu Gly
725

<210> 101
<211> 749
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hPPT-1, IgG4 HC-GS5-PPT1

<400> 101

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

```
145                 150                 155                 160

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
```

405 410 415

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile
465 470 475 480

Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala
485 490 495

Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser
500 505 510

Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe
515 520 525

Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys
530 535 540

Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly
545 550 555 560

Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met
565 570 575

Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu
580 585 590

Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys
595 600 605

Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val
610 615 620

Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn
625 630 635 640

His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu
645 650 655

Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys

660 665 670

Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly
675 680 685

Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr
690 695 700

Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala
705 710 715 720

Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser
725 730 735

Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
740 745

<210> 102
<211> 774
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hPPT-1, IgG4 HC-GS10-PPT1

<400> 102

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

```
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
```

```
    370                 375                 380

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
                485                 490                 495

Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser
            500                 505                 510

Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys
        515                 520                 525

Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu
    530                 535                 540

Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val
545                 550                 555                 560

Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly
                565                 570                 575

Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val
            580                 585                 590

Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly
        595                 600                 605

Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser
    610                 615                 620

Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr
```

625 630 635 640

Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp
645 650 655

Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp
660 665 670

Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met
675 680 685

Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val
690 695 700

Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala
705 710 715 720

Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg
725 730 735

Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala
740 745 750

Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His
755 760 765

Ile Ile Pro Phe Leu Gly
770

<210> 103
<211> 824
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hPPT-1, IgG4 HC-GS20-PPT1

<400> 103

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

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe

```
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
```

```
305                 310                 315                 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly
545                 550                 555                 560

Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val
```

565 570 575

Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys
580 585 590

Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser
595 600 605

Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln
610 615 620

Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg
625 630 635 640

Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser
645 650 655

Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly
660 665 670

Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly
675 680 685

Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp
690 695 700

His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu
705 710 715 720

Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn
725 730 735

Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser
740 745 750

Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly
755 760 765

Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln
770 775 780

Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe
785 790 795 800

Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr
805 810 815

Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly

820

<210> 104
<211> 520
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hPPT-1, Fab HC-GS3-PPT1

<400> 104

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly
                245                 250                 255

Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val
            260                 265                 270

Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys
        275                 280                 285

Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser
    290                 295                 300

Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln
305                 310                 315                 320

Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg
                325                 330                 335

Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser
            340                 345                 350

Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly
        355                 360                 365

Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly
    370                 375                 380

Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp
385                 390                 395                 400

His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu
                405                 410                 415

Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn
            420                 425                 430

Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser
        435                 440                 445

Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly
    450                 455                 460
```

```
Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln
465                 470                 475                 480


Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe
                485                 490                 495


Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr
            500                 505                 510


Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
        515                 520
```

<210> 105
<211> 791
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hPPT-1, Tandem Fab HC-PPT1

<400> 105

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


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


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


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


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


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


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


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


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

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp
        515                 520                 525

Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu
    530                 535                 540

Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr
545                 550                 555                 560

Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln
                565                 570                 575

Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln
            580                 585                 590

Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala
        595                 600                 605

Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val
    610                 615                 620

Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu
625                 630                 635                 640

Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala
                645                 650                 655
```

```
Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His
            660                 665                 670

Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala
        675                 680                 685

Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu
    690                 695                 700

Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile
705                 710                 715                 720

Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln
                725                 730                 735

Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp
            740                 745                 750

Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu
        755                 760                 765

Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala
    770                 775                 780

His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
785                 790
```

<210> 106
<211> 1030
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hASM, IgG4 HC-ASM

<400> 106

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

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser
450 455 460

Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg
465 470 475 480

Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu
485 490 495

Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg
500 505 510

Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro
515 520 525

Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val
530 535 540

Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu
545 550 555 560

Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn
565 570 575

```
Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro
            580                 585                 590

Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu
        595                 600                 605

His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp
    610                 615                 620

Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro
625                 630                 635                 640

Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg
                645                 650                 655

Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp
            660                 665                 670

Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln
        675                 680                 685

Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val
    690                 695                 700

Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His
705                 710                 715                 720

Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn
                725                 730                 735

His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro
            740                 745                 750

Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr
        755                 760                 765

Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn
    770                 775                 780

Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro
785                 790                 795                 800

Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp
                805                 810                 815

Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys
            820                 825                 830
```

```
Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu
        835                 840                 845

Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe
    850                 855                 860

Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala
865                 870                 875                 880

Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr
                885                 890                 895

Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val
            900                 905                 910

Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro
        915                 920                 925

Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr
    930                 935                 940

Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg
945                 950                 955                 960

Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His
                965                 970                 975

Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala
            980                 985                 990

Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala  Arg Ala Asp Ser Pro  Ala Leu Cys
        995                 1000                1005

Arg His  Leu Met Pro Asp Gly  Ser Leu Pro Glu Ala  Gln Ser Leu
    1010                1015                1020

Trp Pro  Arg Pro Leu Phe Cys
    1025                1030
```

<210> 107
<211> 1053
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hASM, IgG4 HC-GS5-ASM

<400> 107

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro
465                 470                 475                 480

Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His
                485                 490                 495

Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr
            500                 505                 510
```

```
Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys
        515                 520                 525

Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys
    530                 535                 540

Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His
545                 550                 555                 560

Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser
                565                 570                 575

Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp
            580                 585                 590

Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro
        595                 600                 605

Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg
    610                 615                 620

Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly
625                 630                 635                 640

Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly
                645                 650                 655

Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser
            660                 665                 670

Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu
        675                 680                 685

Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro
    690                 695                 700

Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu
705                 710                 715                 720

Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val
                725                 730                 735

Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro
            740                 745                 750

Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala
        755                 760                 765
```

```
Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr
    770                 775                 780

Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg
785                 790                 795                 800

Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu
                805                 810                 815

Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly
            820                 825                 830

Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly
        835                 840                 845

His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr
    850                 855                 860

Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly
865                 870                 875                 880

His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu
                885                 890                 895

Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr
            900                 905                 910

Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr
        915                 920                 925

Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn
    930                 935                 940

Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala
                965                 970                 975

Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln
            980                 985                 990

Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys  Gly His Pro Pro Ser  Glu Pro Cys
        995                 1000                1005

Gly Thr  Pro Cys Arg Leu Ala  Thr Leu Cys Ala Gln  Leu Ser Ala
    1010                1015                1020
```

Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly
1025 1030 1035

Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1040 1045 1050

<210> 108
<211> 1078
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hASM, IgG4 HC-GS10-ASM

<400> 108

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
                485                 490                 495

Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser
            500                 505                 510

Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg
        515                 520                 525

Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu
    530                 535                 540

Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg
545                 550                 555                 560

Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro
                565                 570                 575

Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val
            580                 585                 590

Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu
        595                 600                 605

Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn
    610                 615                 620

Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro
625                 630                 635                 640

Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu
                645                 650                 655

His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp
            660                 665                 670

Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro
        675                 680                 685
```

```
Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg
    690                 695                 700

Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp
705                 710                 715                 720

Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln
                725                 730                 735

Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val
            740                 745                 750

Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His
        755                 760                 765

Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn
    770                 775                 780

His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro
785                 790                 795                 800

Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr
                805                 810                 815

Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn
            820                 825                 830

Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro
        835                 840                 845

Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp
    850                 855                 860

Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys
865                 870                 875                 880

Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu
                885                 890                 895

Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe
            900                 905                 910

Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala
        915                 920                 925

Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr
    930                 935                 940
```

```
Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val
945                 950                 955                 960


Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro
                965                 970                 975


Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr
            980                 985                 990


Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr  Ala Trp His Asn Leu  Val Tyr Arg
        995                 1000                1005


Met Arg  Gly Asp Met Gln Leu  Phe Gln Thr Phe Trp  Phe Leu Tyr
    1010                1015                1020


His Lys  Gly His Pro Pro Ser  Glu Pro Cys Gly Thr  Pro Cys Arg
    1025                1030                1035


Leu Ala  Thr Leu Cys Ala Gln  Leu Ser Ala Arg Ala  Asp Ser Pro
    1040                1045                1050


Ala Leu  Cys Arg His Leu Met  Pro Asp Gly Ser Leu  Pro Glu Ala
    1055                1060                1065


Gln Ser  Leu Trp Pro Arg Pro  Leu Phe Cys
    1070                1075
```

<210> 109
<211> 1128
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hASM, IgG4 HC-GS20-ASM

<400> 109

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


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


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


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

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

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

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

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro
545                 550                 555                 560

Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg
                565                 570                 575
```

```
Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys
            580                 585                 590

Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val
        595                 600                 605

Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile
    610                 615                 620

Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp
625                 630                 635                 640

Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys
                645                 650                 655

Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser
            660                 665                 670

Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro
        675                 680                 685

Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr
    690                 695                 700

Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys
705                 710                 715                 720

Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser
                725                 730                 735

Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro
            740                 745                 750

Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro
        755                 760                 765

Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp
    770                 775                 780

His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala
785                 790                 795                 800

Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly
                805                 810                 815

Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu
            820                 825                 830
```

```
Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp
        835                 840                 845

Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly
    850                 855                 860

Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn
865                 870                 875                 880

Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr
                885                 890                 895

Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala
            900                 905                 910

Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly
        915                 920                 925

His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg
    930                 935                 940

Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp
945                 950                 955                 960

Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala
                965                 970                 975

Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro
            980                 985                 990

Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp  Gly Asn Tyr Ser Gly  Ser Ser His
        995                 1000                1005

Val Val  Leu Asp His Glu Thr  Tyr Ile Leu Asn Leu  Thr Gln Ala
    1010                1015                1020

Asn Ile  Pro Gly Ala Ile Pro  His Trp Gln Leu Leu  Tyr Arg Ala
    1025                1030                1035

Arg Glu  Thr Tyr Gly Leu Pro  Asn Thr Leu Pro Thr  Ala Trp His
    1040                1045                1050

Asn Leu  Val Tyr Arg Met Arg  Gly Asp Met Gln Leu  Phe Gln Thr
    1055                1060                1065

Phe Trp  Phe Leu Tyr His Lys  Gly His Pro Pro Ser  Glu Pro Cys
    1070                1075                1080
```

Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala
1085 1090 1095

Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly
1100 1105 1110

Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
1115 1120 1125

<210> 110
<211> 824
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hASM, Fab HC-GS3-ASM

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro
                245                 250                 255

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

Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys
        275                 280                 285

Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val
    290                 295                 300

Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile
305                 310                 315                 320

Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp
                325                 330                 335

Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys
            340                 345                 350

Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser
        355                 360                 365

Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro
    370                 375                 380

Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr
385                 390                 395                 400

Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys
                405                 410                 415
```

```
Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser
            420                 425                 430

Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro
        435                 440                 445

Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro
    450                 455                 460

Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp
465                 470                 475                 480

His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala
                485                 490                 495

Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly
            500                 505                 510

Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu
        515                 520                 525

Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp
    530                 535                 540

Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly
545                 550                 555                 560

Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn
                565                 570                 575

Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr
            580                 585                 590

Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala
        595                 600                 605

Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly
    610                 615                 620

His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg
625                 630                 635                 640

Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp
                645                 650                 655

Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala
            660                 665                 670
```

```
Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro
        675                 680                 685

Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His
    690                 695                 700

Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn
705                 710                 715                 720

Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu
                725                 730                 735

Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val
            740                 745                 750

Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu
        755                 760                 765

Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg
    770                 775                 780

Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala
785                 790                 795                 800

Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser
                805                 810                 815

Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
            820
```

<210> 111
<211> 834
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hASM, Fab HC-GS5-ASM

<400> 111

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

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

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
```

```
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg
                245                 250                 255

Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His
            260                 265                 270

Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly
        275                 280                 285

Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile
    290                 295                 300

Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val
```

```
305                 310                 315                 320

Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys
                325                 330                 335

Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg
            340                 345                 350

Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser
        355                 360                 365

Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro
    370                 375                 380

Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly
385                 390                 395                 400

Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His
                405                 410                 415

Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys
            420                 425                 430

Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr
        435                 440                 445

Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser
    450                 455                 460

Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp
465                 470                 475                 480

Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp
                485                 490                 495

Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu
            500                 505                 510

Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro
        515                 520                 525

Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg
    530                 535                 540

Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala
545                 550                 555                 560

Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro
```

```
                565                 570                 575

Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg
            580                 585                 590

Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu
        595                 600                 605

Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys
    610                 615                 620

Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp
625                 630                 635                 640

Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala
                645                 650                 655

Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr
            660                 665                 670

Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro
        675                 680                 685

Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln
    690                 695                 700

Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu
705                 710                 715                 720

Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro
                725                 730                 735

His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn
            740                 745                 750

Thr Leu Pro Thr Ala Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp
        755                 760                 765

Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro
    770                 775                 780

Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala
785                 790                 795                 800

Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met
                805                 810                 815

Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu
```

820 825 830

Phe Cys

<210> 112
<211> 859
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hASM, Fab HC-GS10-ASM

<400> 112

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu
        275                 280                 285

Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile
    290                 295                 300

Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro
305                 310                 315                 320

Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu
                325                 330                 335

Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu
            340                 345                 350

Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe
        355                 360                 365

Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser
    370                 375                 380

Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile
385                 390                 395                 400

Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro
                405                 410                 415

Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu
            420                 425                 430

Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp
        435                 440                 445
```

```
Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro
    450                 455                 460

Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys
465                 470                 475                 480

Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro
                485                 490                 495

Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His
            500                 505                 510

Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr
        515                 520                 525

Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro
    530                 535                 540

Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro
545                 550                 555                 560

Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala
                565                 570                 575

Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg
            580                 585                 590

Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile
        595                 600                 605

Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile
    610                 615                 620

Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu
625                 630                 635                 640

Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile
                645                 650                 655

Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile
            660                 665                 670

Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr
        675                 680                 685

His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg
    690                 695                 700
```

```
Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly
705                 710                 715                 720

Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly
                725                 730                 735

Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr
            740                 745                 750

Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu Tyr Arg
        755                 760                 765

Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala Trp His
    770                 775                 780

Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln Thr Phe
785                 790                 795                 800

Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys Gly Thr
                805                 810                 815

Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg Ala Asp
            820                 825                 830

Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu Pro Glu
        835                 840                 845

Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
    850                 855
```

<210> 113
<211> 909
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hASM, Fab HC-GS20-ASM

<400> 113

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

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

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

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro
                325                 330                 335

Ala Glu Ala His Pro Leu Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His
            340                 345                 350

Arg Ile Val Pro Arg Leu Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Pro Ile Cys Lys Gly Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys
    370                 375                 380

Lys Glu Pro Asn Val Ala Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys
385                 390                 395                 400

Asn Leu Leu Lys Ile Ala Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His
                405                 410                 415

Leu Phe Glu Asp Asp Met Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser
            420                 425                 430

Pro Ser Glu Ala Cys Gly Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp
        435                 440                 445

Asp Ile Phe Ser Ser Trp Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro
    450                 455                 460

Pro Pro Lys Pro Pro Ser Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg
465                 470                 475                 480

Ile Leu Phe Leu Thr Asp Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly
                485                 490                 495

Thr Asp Pro Asp Cys Ala Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly
            500                 505                 510

Leu Pro Pro Ala Ser Arg Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser
        515                 520                 525

Lys Cys Asp Leu Pro Leu Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu
    530                 535                 540

Gly Pro Ala Gly Pro Phe Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro
545                 550                 555                 560
```

```
Ala His Asp Val Trp His Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu
                565                 570                 575

Thr Thr Val Thr Ala Leu Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val
            580                 585                 590

Tyr Pro Ala Val Gly Asn His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro
        595                 600                 605

Pro Pro Phe Ile Glu Gly Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala
    610                 615                 620

Met Ala Lys Ala Trp Glu Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr
625                 630                 635                 640

Leu Arg Ile Gly Gly Phe Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg
                645                 650                 655

Leu Ile Ser Leu Asn Met Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu
            660                 665                 670

Leu Ile Asn Ser Thr Asp Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly
        675                 680                 685

Glu Leu Gln Ala Ala Glu Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly
    690                 695                 700

His Ile Pro Pro Gly His Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr
705                 710                 715                 720

Arg Ile Val Ala Arg Tyr Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly
                725                 730                 735

His Thr His Val Asp Glu Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu
            740                 745                 750

Ser Arg Pro Leu Ala Val Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr
        755                 760                 765

Ile Gly Leu Asn Pro Gly Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr
    770                 775                 780

Ser Gly Ser Ser His Val Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn
785                 790                 795                 800

Leu Thr Gln Ala Asn Ile Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln Leu Leu
                805                 810                 815
```

```
Tyr Arg Ala Arg Glu Thr Tyr Gly Leu Pro Asn Thr Leu Pro Thr Ala
            820                 825                 830

Trp His Asn Leu Val Tyr Arg Met Arg Gly Asp Met Gln Leu Phe Gln
        835                 840                 845

Thr Phe Trp Phe Leu Tyr His Lys Gly His Pro Pro Ser Glu Pro Cys
    850                 855                 860

Gly Thr Pro Cys Arg Leu Ala Thr Leu Cys Ala Gln Leu Ser Ala Arg
865                 870                 875                 880

Ala Asp Ser Pro Ala Leu Cys Arg His Leu Met Pro Asp Gly Ser Leu
                885                 890                 895

Pro Glu Ala Gln Ser Leu Trp Pro Arg Pro Leu Phe Cys
            900                 905
```

<210> 114
<211> 1095
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hASM, Tandem Fab HC-ASM

<400> 114

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365
```

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Leu Ser Asp Ser Arg Val Leu Trp Ala Pro Ala Glu Ala His Pro Leu
        515                 520                 525

Ser Pro Gln Gly His Pro Ala Arg Leu His Arg Ile Val Pro Arg Leu
    530                 535                 540

Arg Asp Val Phe Gly Trp Gly Asn Leu Thr Cys Pro Ile Cys Lys Gly
545                 550                 555                 560

Leu Phe Thr Ala Ile Asn Leu Gly Leu Lys Lys Glu Pro Asn Val Ala
                565                 570                 575

Arg Val Gly Ser Val Ala Ile Lys Leu Cys Asn Leu Leu Lys Ile Ala
            580                 585                 590

Pro Pro Ala Val Cys Gln Ser Ile Val His Leu Phe Glu Asp Asp Met
        595                 600                 605

Val Glu Val Trp Arg Arg Ser Val Leu Ser Pro Ser Glu Ala Cys Gly
    610                 615                 620
```

```
Leu Leu Leu Gly Ser Thr Cys Gly His Trp Asp Ile Phe Ser Ser Trp
625                 630                 635                 640

Asn Ile Ser Leu Pro Thr Val Pro Lys Pro Pro Pro Lys Pro Pro Ser
                645                 650                 655

Pro Pro Ala Pro Gly Ala Pro Val Ser Arg Ile Leu Phe Leu Thr Asp
            660                 665                 670

Leu His Trp Asp His Asp Tyr Leu Glu Gly Thr Asp Pro Asp Cys Ala
        675                 680                 685

Asp Pro Leu Cys Cys Arg Arg Gly Ser Gly Leu Pro Pro Ala Ser Arg
    690                 695                 700

Pro Gly Ala Gly Tyr Trp Gly Glu Tyr Ser Lys Cys Asp Leu Pro Leu
705                 710                 715                 720

Arg Thr Leu Glu Ser Leu Leu Ser Gly Leu Gly Pro Ala Gly Pro Phe
                725                 730                 735

Asp Met Val Tyr Trp Thr Gly Asp Ile Pro Ala His Asp Val Trp His
            740                 745                 750

Gln Thr Arg Gln Asp Gln Leu Arg Ala Leu Thr Thr Val Thr Ala Leu
        755                 760                 765

Val Arg Lys Phe Leu Gly Pro Val Pro Val Tyr Pro Ala Val Gly Asn
    770                 775                 780

His Glu Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Pro Pro Pro Phe Ile Glu Gly
785                 790                 795                 800

Asn His Ser Ser Arg Trp Leu Tyr Glu Ala Met Ala Lys Ala Trp Glu
                805                 810                 815

Pro Trp Leu Pro Ala Glu Ala Leu Arg Thr Leu Arg Ile Gly Gly Phe
            820                 825                 830

Tyr Ala Leu Ser Pro Tyr Pro Gly Leu Arg Leu Ile Ser Leu Asn Met
        835                 840                 845

Asn Phe Cys Ser Arg Glu Asn Phe Trp Leu Leu Ile Asn Ser Thr Asp
    850                 855                 860

Pro Ala Gly Gln Leu Gln Trp Leu Val Gly Glu Leu Gln Ala Ala Glu
865                 870                 875                 880
```

```
Asp Arg Gly Asp Lys Val His Ile Ile Gly His Ile Pro Pro Gly His
                885                 890                 895

Cys Leu Lys Ser Trp Ser Trp Asn Tyr Tyr Arg Ile Val Ala Arg Tyr
            900                 905                 910

Glu Asn Thr Leu Ala Ala Gln Phe Phe Gly His Thr His Val Asp Glu
        915                 920                 925

Phe Glu Val Phe Tyr Asp Glu Glu Thr Leu Ser Arg Pro Leu Ala Val
    930                 935                 940

Ala Phe Leu Ala Pro Ser Ala Thr Thr Tyr Ile Gly Leu Asn Pro Gly
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Val Tyr Gln Ile Asp Gly Asn Tyr Ser Gly Ser Ser His Val
                965                 970                 975

Val Leu Asp His Glu Thr Tyr Ile Leu Asn Leu Thr Gln Ala Asn Ile
            980                 985                 990

Pro Gly Ala Ile Pro His Trp Gln  Leu Leu Tyr Arg Ala  Arg Glu Thr
        995                 1000                1005

Tyr Gly  Leu Pro Asn Thr Leu  Pro Thr Ala Trp His  Asn Leu Val
    1010                1015                1020

Tyr Arg  Met Arg Gly Asp Met  Gln Leu Phe Gln Thr  Phe Trp Phe
    1025                1030                1035

Leu Tyr  His Lys Gly His Pro  Pro Ser Glu Pro Cys  Gly Thr Pro
    1040                1045                1050

Cys Arg  Leu Ala Thr Leu Cys  Ala Gln Leu Ser Ala  Arg Ala Asp
    1055                1060                1065

Ser Pro  Ala Leu Cys Arg His  Leu Met Pro Asp Gly  Ser Leu Pro
    1070                1075                1080

Glu Ala  Gln Ser Leu Trp Pro  Arg Pro Leu Phe Cys
    1085                1090                1095
```

<210> 115
<211> 936
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hARSA, IgG4 IgG4

HC-ARSA

<400> 115

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Arg
        435                 440                 445

Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp
    450                 455                 460

Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln
465                 470                 475                 480

Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser
                485                 490                 495
```

```
Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val
            500                 505                 510

Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly
        515                 520                 525

Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly
    530                 535                 540

Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro Glu
545                 550                 555                 560

Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly Ile
                565                 570                 575

Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro
            580                 585                 590

Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile
        595                 600                 605

Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro
    610                 615                 620

Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala Asp
625                 630                 635                 640

Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His His
                645                 650                 655

Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly
            660                 665                 670

Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly
        675                 680                 685

Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu
    690                 695                 700

Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser Arg
705                 710                 715                 720

Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu
                725                 730                 735

Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile Ala
            740                 745                 750
```

```
Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr
        755                 760                 765

Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly
    770                 775                 780

Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln
785                 790                 795                 800

Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val Phe
                805                 810                 815

Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly Ser
            820                 825                 830

Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser Ser
        835                 840                 845

Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro
    850                 855                 860

Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu
865                 870                 875                 880

Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp
                885                 890                 895

Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro
            900                 905                 910

Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys
        915                 920                 925

Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
    930                 935
```

<210> 116
<211> 959
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hARSA, IgG4 HC-GS5-ARSA

<400> 116

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
```

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala
465                 470                 475                 480

Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser
                485                 490                 495

Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr
            500                 505                 510

Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu
        515                 520                 525
```

```
Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu
    530                 535                 540

Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala
545                 550                 555                 560

Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp
                565                 570                 575

His Leu Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly
            580                 585                 590

Phe His Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys
        595                 600                 605

Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys
    610                 615                 620

Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu
625                 630                 635                 640

Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe
                645                 650                 655

Ala His Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe
            660                 665                 670

Leu Tyr Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln
        675                 680                 685

Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met
    690                 695                 700

Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu
705                 710                 715                 720

Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro
                725                 730                 735

Glu Thr Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys
            740                 745                 750

Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala
        755                 760                 765

Phe Trp Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser
    770                 775                 780
```

```
Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu
785                 790                 795                 800

Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly
                805                 810                 815

Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro
            820                 825                 830

Asp Glu Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala
        835                 840                 845

His Phe Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro
    850                 855                 860

Ala Cys His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu
865                 870                 875                 880

Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly
                885                 890                 895

Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln
            900                 905                 910

Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln
        915                 920                 925

Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly
    930                 935                 940

Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
945                 950                 955
```

<210> 117
<211> 984
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hARSA, IgG4 HC-GS10-ARSA

<400> 117

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
                485                 490                 495

Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp
            500                 505                 510

Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln
        515                 520                 525

Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser
    530                 535                 540
```

```
Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val
545                 550                 555                 560

Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly
                565                 570                 575

Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly
            580                 585                 590

Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro Glu
        595                 600                 605

Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly Ile
    610                 615                 620

Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro
625                 630                 635                 640

Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile
                645                 650                 655

Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro
            660                 665                 670

Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala Asp
        675                 680                 685

Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His His
    690                 695                 700

Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly
705                 710                 715                 720

Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly
                725                 730                 735

Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu
            740                 745                 750

Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser Arg
        755                 760                 765

Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu
    770                 775                 780

Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile Ala
785                 790                 795                 800
```

```
Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr
                805                 810                 815

Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly
            820                 825                 830

Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln
        835                 840                 845

Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val Phe
    850                 855                 860

Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly Ser
865                 870                 875                 880

Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser Ser
                885                 890                 895

Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro
            900                 905                 910

Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu
        915                 920                 925

Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp
    930                 935                 940

Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro
945                 950                 955                 960

Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys
                965                 970                 975

Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
            980
```

<210> 118
<211> 1034
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hARSA, IgG4 HC-GS20-ARSA

<400> 118

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
```

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr
545                 550                 555                 560

Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu
                565                 570                 575

Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro
            580                 585                 590

Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu
        595                 600                 605

Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg
    610                 615                 620

Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala
625                 630                 635                 640

Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly
                645                 650                 655

Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu
            660                 665                 670

Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys
        675                 680                 685

Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val
    690                 695                 700

Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp
705                 710                 715                 720

Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met
                725                 730                 735

Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser
            740                 745                 750

His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg
        755                 760                 765

Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala
    770                 775                 780
```

```
Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu
785                 790                 795                 800

Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met
                805                 810                 815

Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr
            820                 825                 830

Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His
        835                 840                 845

Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu
    850                 855                 860

Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu
865                 870                 875                 880

Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro
                885                 890                 895

Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly
            900                 905                 910

Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln
        915                 920                 925

Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser
    930                 935                 940

Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys
945                 950                 955                 960

Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr
                965                 970                 975

Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln
            980                 985                 990

Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly  Pro Ser Gln Val Ala  Arg Gly Glu
        995                 1000                1005

Asp Pro  Ala Leu Gln Ile Cys  Cys His Pro Gly Cys  Thr Pro Arg
    1010                1015                1020

Pro Ala  Cys Cys His Cys Pro  Asp Pro His Ala
    1025                1030
```

<210> 119
<211> 730
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hARSA, Fab HC-GS3-ARSA

<400> 119

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

```
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr
                245                 250                 255

Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu
            260                 265                 270

Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro
        275                 280                 285

Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu
    290                 295                 300

Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg
305                 310                 315                 320

Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala
                325                 330                 335

Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly
            340                 345                 350

Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu
        355                 360                 365

Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys
    370                 375                 380

Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val
385                 390                 395                 400

Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp
                405                 410                 415

Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met
            420                 425                 430

Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser
        435                 440                 445

His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg
    450                 455                 460

Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala
```

```
465                 470                 475                 480

Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu
                485                 490                 495

Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met
            500                 505                 510

Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr
        515                 520                 525

Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His
    530                 535                 540

Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu
545                 550                 555                 560

Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu
                565                 570                 575

Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro
            580                 585                 590

Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly
        595                 600                 605

Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln
    610                 615                 620

Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser
625                 630                 635                 640

Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys
                645                 650                 655

Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr
            660                 665                 670

Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln
        675                 680                 685

Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu
    690                 695                 700

Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro
705                 710                 715                 720

Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
```

725 730

<210> 120
<211> 740
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hARSA, Fab HC-GS5-ARSA

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile
                245                 250                 255

Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr
            260                 265                 270

Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly
        275                 280                 285

Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro
    290                 295                 300

Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met
305                 310                 315                 320

Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu
                325                 330                 335

Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly
            340                 345                 350

Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu
        355                 360                 365

Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His
    370                 375                 380

Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro
385                 390                 395                 400

Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala
                405                 410                 415

Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala
            420                 425                 430

Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln
        435                 440                 445

Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro
    450                 455                 460
```

```
Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe
465                 470                 475                 480

Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr
                485                 490                 495

Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr
            500                 505                 510

Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser
        515                 520                 525

Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg
    530                 535                 540

Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr
545                 550                 555                 560

His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu
                565                 570                 575

Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser
            580                 585                 590

Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe
        595                 600                 605

Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr
    610                 615                 620

Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp
625                 630                 635                 640

Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His
                645                 650                 655

Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr
            660                 665                 670

Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala
        675                 680                 685

Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr
    690                 695                 700

Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile
705                 710                 715                 720
```

Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro
725 730 735

Asp Pro His Ala
740

<210> 121
<211> 765
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hARSA, Fab HC-GS10-ARSA

<400> 121

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp
        275                 280                 285

Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr
    290                 295                 300

Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe
305                 310                 315                 320

Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr
                325                 330                 335

Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro
            340                 345                 350

Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val
        355                 360                 365

Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu
    370                 375                 380

Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His
385                 390                 395                 400

Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn
                405                 410                 415

Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln
            420                 425                 430
```

```
Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln
        435                 440                 445

Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His
    450                 455                 460

Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr
465                 470                 475                 480

Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe
                485                 490                 495

Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu
            500                 505                 510

Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu
        515                 520                 525

Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr
    530                 535                 540

Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys
545                 550                 555                 560

Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp
                565                 570                 575

Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu
            580                 585                 590

Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn
        595                 600                 605

Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly
    610                 615                 620

Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu
625                 630                 635                 640

Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe
                645                 650                 655

Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys
            660                 665                 670

His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp
        675                 680                 685
```

```
Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala
    690                 695                 700

Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu
705                 710                 715                 720

Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala
                725                 730                 735

Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr
            740                 745                 750

Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
        755                 760                 765
```

<210> 122
<211> 815
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hARSA, Fab HC-GS20-ARSA

<400> 122

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
```

```
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala
                325                 330                 335

Asp Asp Leu Gly Tyr Gly Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser
            340                 345                 350

Thr Thr Pro Asn Leu Asp Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr
        355                 360                 365

Asp Phe Tyr Val Pro Val Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu
    370                 375                 380
```

```
Leu Thr Gly Arg Leu Pro Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu
385                 390                 395                 400

Val Pro Ser Ser Arg Gly Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala
                405                 410                 415

Glu Val Leu Ala Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp
            420                 425                 430

His Leu Gly Val Gly Pro Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly
        435                 440                 445

Phe His Arg Phe Leu Gly Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys
    450                 455                 460

Gln Asn Leu Thr Cys Phe Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys
465                 470                 475                 480

Asp Gln Gly Leu Val Pro Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu
                485                 490                 495

Ala Gln Pro Pro Trp Leu Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe
            500                 505                 510

Ala His Asp Leu Met Ala Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe
        515                 520                 525

Leu Tyr Tyr Ala Ser His His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln
    530                 535                 540

Ser Phe Ala Glu Arg Ser Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met
545                 550                 555                 560

Glu Leu Asp Ala Ala Val Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu
                565                 570                 575

Gly Leu Leu Glu Glu Thr Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro
            580                 585                 590

Glu Thr Met Arg Met Ser Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys
        595                 600                 605

Gly Lys Gly Thr Thr Tyr Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala
    610                 615                 620

Phe Trp Pro Gly His Ile Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser
625                 630                 635                 640
```

```
Ser Leu Asp Leu Leu Pro Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu
                645                 650                 655

Pro Asn Val Thr Leu Asp Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly
            660                 665                 670

Thr Gly Lys Ser Pro Arg Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro
        675                 680                 685

Asp Glu Val Arg Gly Val Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala
    690                 695                 700

His Phe Phe Thr Gln Gly Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro
705                 710                 715                 720

Ala Cys His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu
                725                 730                 735

Tyr Asp Leu Ser Lys Asp Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly
            740                 745                 750

Val Ala Gly Ala Thr Pro Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln
        755                 760                 765

Leu Leu Lys Ala Gln Leu Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln
    770                 775                 780

Val Ala Arg Gly Glu Asp Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly
785                 790                 795                 800

Cys Thr Pro Arg Pro Ala Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
                805                 810                 815
```

<210> 123
<211> 1001
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hARSA, Tandem Fab HC-ARSA

<400> 123

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
```

```
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
```

```
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Arg Pro Pro Asn Ile Val Leu Ile Phe Ala Asp Asp Leu Gly Tyr Gly
        515                 520                 525

Asp Leu Gly Cys Tyr Gly His Pro Ser Ser Thr Thr Pro Asn Leu Asp
    530                 535                 540

Gln Leu Ala Ala Gly Gly Leu Arg Phe Thr Asp Phe Tyr Val Pro Val
```

```
545                 550                 555                 560

Ser Leu Cys Thr Pro Ser Arg Ala Ala Leu Leu Thr Gly Arg Leu Pro
                565                 570                 575

Val Arg Met Gly Met Tyr Pro Gly Val Leu Val Pro Ser Ser Arg Gly
            580                 585                 590

Gly Leu Pro Leu Glu Glu Val Thr Val Ala Glu Val Leu Ala Ala Arg
        595                 600                 605

Gly Tyr Leu Thr Gly Met Ala Gly Lys Trp His Leu Gly Val Gly Pro
    610                 615                 620

Glu Gly Ala Phe Leu Pro Pro His Gln Gly Phe His Arg Phe Leu Gly
625                 630                 635                 640

Ile Pro Tyr Ser His Asp Gln Gly Pro Cys Gln Asn Leu Thr Cys Phe
                645                 650                 655

Pro Pro Ala Thr Pro Cys Asp Gly Gly Cys Asp Gln Gly Leu Val Pro
            660                 665                 670

Ile Pro Leu Leu Ala Asn Leu Ser Val Glu Ala Gln Pro Pro Trp Leu
        675                 680                 685

Pro Gly Leu Glu Ala Arg Tyr Met Ala Phe Ala His Asp Leu Met Ala
    690                 695                 700

Asp Ala Gln Arg Gln Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Tyr Ala Ser His
705                 710                 715                 720

His Thr His Tyr Pro Gln Phe Ser Gly Gln Ser Phe Ala Glu Arg Ser
                725                 730                 735

Gly Arg Gly Pro Phe Gly Asp Ser Leu Met Glu Leu Asp Ala Ala Val
            740                 745                 750

Gly Thr Leu Met Thr Ala Ile Gly Asp Leu Gly Leu Leu Glu Glu Thr
        755                 760                 765

Leu Val Ile Phe Thr Ala Asp Asn Gly Pro Glu Thr Met Arg Met Ser
    770                 775                 780

Arg Gly Gly Cys Ser Gly Leu Leu Arg Cys Gly Lys Gly Thr Thr Tyr
785                 790                 795                 800

Glu Gly Gly Val Arg Glu Pro Ala Leu Ala Phe Trp Pro Gly His Ile
```

805 810 815

Ala Pro Gly Val Thr His Glu Leu Ala Ser Ser Leu Asp Leu Leu Pro
820 825 830

Thr Leu Ala Ala Leu Ala Gly Ala Pro Leu Pro Asn Val Thr Leu Asp
835 840 845

Gly Phe Asp Leu Ser Pro Leu Leu Leu Gly Thr Gly Lys Ser Pro Arg
850 855 860

Gln Ser Leu Phe Phe Tyr Pro Ser Tyr Pro Asp Glu Val Arg Gly Val
865 870 875 880

Phe Ala Val Arg Thr Gly Lys Tyr Lys Ala His Phe Phe Thr Gln Gly
885 890 895

Ser Ala His Ser Asp Thr Thr Ala Asp Pro Ala Cys His Ala Ser Ser
900 905 910

Ser Leu Thr Ala His Glu Pro Pro Leu Leu Tyr Asp Leu Ser Lys Asp
915 920 925

Pro Gly Glu Asn Tyr Asn Leu Leu Gly Gly Val Ala Gly Ala Thr Pro
930 935 940

Glu Val Leu Gln Ala Leu Lys Gln Leu Gln Leu Leu Lys Ala Gln Leu
945 950 955 960

Asp Ala Ala Val Thr Phe Gly Pro Ser Gln Val Ala Arg Gly Glu Asp
965 970 975

Pro Ala Leu Gln Ile Cys Cys His Pro Gly Cys Thr Pro Arg Pro Ala
980 985 990

Cys Cys His Cys Pro Asp Pro His Ala
995 1000

<210> 124
<211> 929
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hSGSH IgG4, IgG4 HC-SGSH

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

```
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Arg
        435                 440                 445

Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser
    450                 455                 460

Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala Leu
465                 470                 475                 480

Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser
                485                 490                 495

Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln
            500                 505                 510

Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe
```

```
        515                 520                 525

Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg
    530                 535                 540

Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro
545                 550                 555                 560

Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly
                565                 570                 575

Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr
            580                 585                 590

Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His
        595                 600                 605

Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe
    610                 615                 620

Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln
625                 630                 635                 640

Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr
                645                 650                 655

Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg
            660                 665                 670

Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly
        675                 680                 685

Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro
    690                 695                 700

Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro
705                 710                 715                 720

Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser
                725                 730                 735

Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp
            740                 745                 750

Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile
        755                 760                 765

His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu
```

770 775 780

Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser
785 790 795 800

Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn
805 810 815

Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser
820 825 830

Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr
835 840 845

Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu
850 855 860

Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr
865 870 875 880

Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala
885 890 895

Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly
900 905 910

Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu
915 920 925

Leu

<210> 125
<211> 952
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hSGSH IgG4, IgG4 HC-GS5-SGSH

<400> 125

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

```
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
```

```
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala
465                 470                 475                 480

Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala
                485                 490                 495

Thr Pro His Leu Asp Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn
            500                 505                 510

Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu
        515                 520                 525

Thr Gly Leu Pro Gln His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp
    530                 535                 540

Val His His Phe Asn Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu
```

545 550 555 560

Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val
565 570 575

Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn
580 585 590

Gly Ser Val Leu Gln Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu
595 600 605

Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr
610 615 620

Val Ala Phe His Asp Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr
625 630 635 640

Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg
645 650 655

Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val
660 665 670

Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala
675 680 685

Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu
690 695 700

Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe
705 710 715 720

Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr
725 730 735

Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro
740 745 750

Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu
755 760 765

Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala
770 775 780

Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro
785 790 795 800

Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser

805 810 815

His His Glu Val Thr Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg
820 825 830

His Phe Arg Leu Val His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile
835 840 845

Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg
850 855 860

Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr
865 870 875 880

Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His
885 890 895

Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu
900 905 910

Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro
915 920 925

Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln
930 935 940

Cys Gln Pro Leu His Asn Glu Leu
945 950

<210> 126
<211> 977
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hSGSH, IgG4 HC-GS10-SGSH

<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe

```
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
```

```
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
                485                 490                 495

Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu Ser
            500                 505                 510

Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala Leu
        515                 520                 525

Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser Ser
    530                 535                 540

Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His Gln
545                 550                 555                 560

Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser Phe
```

```
                565                 570                 575

Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val Arg
            580                 585                 590

Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr Pro
        595                 600                 605

Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val Gly
    610                 615                 620

Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln Thr
625                 630                 635                 640

Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro His
                645                 650                 655

Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys Phe
            660                 665                 670

Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro Gln
        675                 680                 685

Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn Thr
    690                 695                 700

Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly Arg
705                 710                 715                 720

Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala Gly
                725                 730                 735

Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile Pro
            740                 745                 750

Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu Pro
        755                 760                 765

Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val Ser
    770                 775                 780

Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp Trp
785                 790                 795                 800

Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr Ile
                805                 810                 815

His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro Leu
```

820 825 830

Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met Ser
835 840 845

Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His Asn
850 855 860

Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val Ser
865 870 875 880

Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro Thr
885 890 895

Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp Glu
900 905 910

Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala Thr
915 920 925

Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu Ala
930 935 940

Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp Gly
945 950 955 960

Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn Glu
965 970 975

Leu

<210> 127
<211> 1027
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hSGSH, IgG4 HC-GS20-SGSH

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

```
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
```

```
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe
```

```
545                 550                 555                 560

Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp
                565                 570                 575

Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val
            580                 585                 590

Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln
        595                 600                 605

His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn
    610                 615                 620

Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly
625                 630                 635                 640

Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val
                645                 650                 655

Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln
            660                 665                 670

Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu
        675                 680                 685

Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp
    690                 695                 700

Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu
705                 710                 715                 720

Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr
                725                 730                 735

Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro
            740                 745                 750

Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val
        755                 760                 765

Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp
    770                 775                 780

Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly
785                 790                 795                 800

Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala
```

805 810 815

Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln
820 825 830

Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu
835 840 845

Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys
850 855 860

Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu
865 870 875 880

Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr
885 890 895

Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val
900 905 910

His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr
915 920 925

Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln
930 935 940

Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg
945 950 955 960

Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu
965 970 975

Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln
980 985 990

Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro
995 1000 1005

Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu
1010 1015 1020

His Asn Glu Leu
1025

<210> 128
<211> 723
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hSGSH, Fab HC-GS3-SGSH

<400> 128

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Ser Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe
                245                 250                 255

Glu Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp
            260                 265                 270

Ala Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val
        275                 280                 285

Ser Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln
    290                 295                 300

His Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn
305                 310                 315                 320

Ser Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly
                325                 330                 335

Val Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val
            340                 345                 350

Tyr Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln
        355                 360                 365

Val Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu
    370                 375                 380

Gln Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp
385                 390                 395                 400

Pro His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu
                405                 410                 415

Lys Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr
            420                 425                 430

Pro Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro
        435                 440                 445

Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val
    450                 455                 460

Gly Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp
465                 470                 475                 480

Ala Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly
                485                 490                 495
```

```
Ile Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala
            500                 505                 510

Glu Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln
        515                 520                 525

Val Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu
    530                 535                 540

Asp Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys
545                 550                 555                 560

Thr Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu
                565                 570                 575

Pro Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr
            580                 585                 590

Met Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val
        595                 600                 605

His Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr
    610                 615                 620

Val Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln
625                 630                 635                 640

Pro Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg
                645                 650                 655

Trp Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu
            660                 665                 670

Ala Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln
        675                 680                 685

Leu Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro
    690                 695                 700

Asp Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His
705                 710                 715                 720

Asn Glu Leu
```

<210> 129
<211> 994

<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hSGSH, Tandem Fab HC-SGSH

<400> 129

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

```
His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480
```

```
His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Arg Pro Arg Asn Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp Asp Gly Gly Phe Glu
        515                 520                 525

Ser Gly Ala Tyr Asn Asn Ser Ala Ile Ala Thr Pro His Leu Asp Ala
    530                 535                 540

Leu Ala Arg Arg Ser Leu Leu Phe Arg Asn Ala Phe Thr Ser Val Ser
545                 550                 555                 560

Ser Cys Ser Pro Ser Arg Ala Ser Leu Leu Thr Gly Leu Pro Gln His
                565                 570                 575

Gln Asn Gly Met Tyr Gly Leu His Gln Asp Val His His Phe Asn Ser
            580                 585                 590

Phe Asp Lys Val Arg Ser Leu Pro Leu Leu Leu Ser Gln Ala Gly Val
        595                 600                 605

Arg Thr Gly Ile Ile Gly Lys Lys His Val Gly Pro Glu Thr Val Tyr
    610                 615                 620

Pro Phe Asp Phe Ala Tyr Thr Glu Glu Asn Gly Ser Val Leu Gln Val
625                 630                 635                 640

Gly Arg Asn Ile Thr Arg Ile Lys Leu Leu Val Arg Lys Phe Leu Gln
                645                 650                 655

Thr Gln Asp Asp Arg Pro Phe Phe Leu Tyr Val Ala Phe His Asp Pro
            660                 665                 670

His Arg Cys Gly His Ser Gln Pro Gln Tyr Gly Thr Phe Cys Glu Lys
        675                 680                 685

Phe Gly Asn Gly Glu Ser Gly Met Gly Arg Ile Pro Asp Trp Thr Pro
    690                 695                 700

Gln Ala Tyr Asp Pro Leu Asp Val Leu Val Pro Tyr Phe Val Pro Asn
705                 710                 715                 720

Thr Pro Ala Ala Arg Ala Asp Leu Ala Ala Gln Tyr Thr Thr Val Gly
                725                 730                 735
```

```
Arg Met Asp Gln Gly Val Gly Leu Val Leu Gln Glu Leu Arg Asp Ala
            740                 745                 750

Gly Val Leu Asn Asp Thr Leu Val Ile Phe Thr Ser Asp Asn Gly Ile
        755                 760                 765

Pro Phe Pro Ser Gly Arg Thr Asn Leu Tyr Trp Pro Gly Thr Ala Glu
    770                 775                 780

Pro Leu Leu Val Ser Ser Pro Glu His Pro Lys Arg Trp Gly Gln Val
785                 790                 795                 800

Ser Glu Ala Tyr Val Ser Leu Leu Asp Leu Thr Pro Thr Ile Leu Asp
                805                 810                 815

Trp Phe Ser Ile Pro Tyr Pro Ser Tyr Ala Ile Phe Gly Ser Lys Thr
            820                 825                 830

Ile His Leu Thr Gly Arg Ser Leu Leu Pro Ala Leu Glu Ala Glu Pro
        835                 840                 845

Leu Trp Ala Thr Val Phe Gly Ser Gln Ser His His Glu Val Thr Met
    850                 855                 860

Ser Tyr Pro Met Arg Ser Val Gln His Arg His Phe Arg Leu Val His
865                 870                 875                 880

Asn Leu Asn Phe Lys Met Pro Phe Pro Ile Asp Gln Asp Phe Tyr Val
                885                 890                 895

Ser Pro Thr Phe Gln Asp Leu Leu Asn Arg Thr Thr Ala Gly Gln Pro
            900                 905                 910

Thr Gly Trp Tyr Lys Asp Leu Arg His Tyr Tyr Tyr Arg Ala Arg Trp
        915                 920                 925

Glu Leu Tyr Asp Arg Ser Arg Asp Pro His Glu Thr Gln Asn Leu Ala
    930                 935                 940

Thr Asp Pro Arg Phe Ala Gln Leu Leu Glu Met Leu Arg Asp Gln Leu
945                 950                 955                 960

Ala Lys Trp Gln Trp Glu Thr His Asp Pro Trp Val Cys Ala Pro Asp
                965                 970                 975

Gly Val Leu Glu Glu Lys Leu Ser Pro Gln Cys Gln Pro Leu His Asn
            980                 985                 990
```

Glu Leu

<210> 130
<211> 944
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGBA, IgG4 HC-GBA

<400> 130

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

```
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Ala
        435                 440                 445
```

```
Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys Val
    450                 455                 460

Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala
465                 470                 475                 480

Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met
                485                 490                 495

Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly Leu
            500                 505                 510

Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe
        515                 520                 525

Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser
    530                 535                 540

Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly
545                 550                 555                 560

Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser
                565                 570                 575

Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu His
            580                 585                 590

Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile
        595                 600                 605

His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser
    610                 615                 620

Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly
625                 630                 635                 640

Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp
                645                 650                 655

Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu
            660                 665                 670

Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu
        675                 680                 685

Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg
    690                 695                 700
```

```
Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr His
705                 710                 715                 720

His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro
                725                 730                 735

His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val
            740                 745                 750

His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys
        755                 760                 765

Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe
    770                 775                 780

Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg
785                 790                 795                 800

Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr
                805                 810                 815

Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala Leu
            820                 825                 830

Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro
        835                 840                 845

Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe
    850                 855                 860

Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg
865                 870                 875                 880

Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu
                885                 890                 895

Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser Ser
            900                 905                 910

Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu
        915                 920                 925

Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln
    930                 935                 940
```

<210> 131
<211> 967
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGBA, IgG4 HC-GS5-GBA

<400> 131

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

```
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly
465                 470                 475                 480
```

```
Tyr Ser Ser Val Val Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe
                485                 490                 495

Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser
            500                 505                 510

Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala
        515                 520                 525

Asn His Thr Gly Thr Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys
    530                 535                 540

Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala
545                 550                 555                 560

Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys
                565                 570                 575

Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro
            580                 585                 590

Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr
        595                 600                 605

Pro Asp Asp Phe Gln Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr
    610                 615                 620

Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg
625                 630                 635                 640

Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys
                645                 650                 655

Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly
            660                 665                 670

Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp
        675                 680                 685

Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn
    690                 695                 700

Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly
705                 710                 715                 720

Phe Thr Pro Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro
                725                 730                 735
```

```
Thr Leu Ala Asn Ser Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp
            740                 745                 750

Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp
        755                 760                 765

Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu
    770                 775                 780

Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu
785                 790                 795                 800

Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys
                805                 810                 815

Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln
            820                 825                 830

Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp
        835                 840                 845

Thr Asp Trp Asn Leu Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val
    850                 855                 860

Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr
865                 870                 875                 880

Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe
                885                 890                 895

Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn
            900                 905                 910

Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val
        915                 920                 925

Val Val Leu Asn Arg Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp
    930                 935                 940

Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His
945                 950                 955                 960

Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln
                965
```

<210> 132
<211> 992
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGBA, IgG4 HC-GS10-GBA

<400> 132

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220
```

```
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480
```

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
                485                 490                 495

Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys Val
            500                 505                 510

Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala
        515                 520                 525

Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met
    530                 535                 540

Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly Leu
545                 550                 555                 560

Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly Phe
                565                 570                 575

Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser
            580                 585                 590

Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly
        595                 600                 605

Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser
    610                 615                 620

Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu His
625                 630                 635                 640

Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu Ile
                645                 650                 655

His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser
            660                 665                 670

Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly
        675                 680                 685

Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp
    690                 695                 700

Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys Leu
705                 710                 715                 720

Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu Leu
                725                 730                 735
```

```
Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg
            740                 745                 750

Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr His
        755                 760                 765

His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro
    770                 775                 780

His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr Val
785                 790                 795                 800

His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala Lys
                805                 810                 815

Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe
            820                 825                 830

Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg
        835                 840                 845

Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr
    850                 855                 860

Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala Leu
865                 870                 875                 880

Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser Pro
                885                 890                 895

Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe
            900                 905                 910

Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg
        915                 920                 925

Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu
    930                 935                 940

Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser Ser
945                 950                 955                 960

Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu Glu
                965                 970                 975

Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln
            980                 985                 990
```

<210> 133
<211> 1042
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGBA, IgG4 HC-GS20-GBA

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460
```

```
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val
545                 550                 555                 560

Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe
                565                 570                 575

Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg
            580                 585                 590

Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr
        595                 600                 605

Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys
    610                 615                 620

Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala
625                 630                 635                 640

Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu
                645                 650                 655

Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp
            660                 665                 670

Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln
        675                 680                 685

Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro
    690                 695                 700

Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu
705                 710                 715                 720
```

```
Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val
                725                 730                 735

Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln
            740                 745                 750

Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His
        755                 760                 765

Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly
    770                 775                 780

Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His
785                 790                 795                 800

Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser
                805                 810                 815

Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu
            820                 825                 830

Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys
        835                 840                 845

Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro
    850                 855                 860

Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met
865                 870                 875                 880

Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser
                885                 890                 895

Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile
            900                 905                 910

Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu
        915                 920                 925

Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp
    930                 935                 940

Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro
945                 950                 955                 960

Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser
                965                 970                 975
```

```
Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val
            980                 985                 990


Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser  Ala Val Val Val Val  Leu Asn Arg
        995                 1000                1005


Ser Ser  Lys Asp Val Pro Leu  Thr Ile Lys Asp Pro  Ala Val Gly
    1010                1015                1020


Phe Leu  Glu Thr Ile Ser Pro  Gly Tyr Ser Ile His  Thr Tyr Leu
    1025                1030                1035


Trp Arg  Arg Gln
    1040
```

<210> 134
<211> 738
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGBA, Fab HC-GS3-GBA

<400> 134

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125


Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
```

```
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val
                245                 250                 255

Cys Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe
            260                 265                 270

Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg
        275                 280                 285

Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr
    290                 295                 300

Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys
305                 310                 315                 320

Gly Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala
                325                 330                 335

Leu Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu
            340                 345                 350

Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp
        355                 360                 365

Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln
    370                 375                 380

Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro
```

385 390 395 400

Leu Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu
405 410 415

Ala Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val
420 425 430

Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln
435 440 445

Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His
450 455 460

Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly
465 470 475 480

Leu Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His
485 490 495

Gln Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser
500 505 510

Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu
515 520 525

Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys
530 535 540

Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro
545 550 555 560

Ala Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met
565 570 575

Leu Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser
580 585 590

Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile
595 600 605

Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu
610 615 620

Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp
625 630 635 640

Ser Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro

645 650 655

Met Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser
660 665 670

Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val
675 680 685

Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg
690 695 700

Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe
705 710 715 720

Leu Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg
725 730 735

Arg Gln

<210> 135
<211> 1009
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGBA, Tandem Fab HC-GBA

<400> 135

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365
```

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys
        515                 520                 525

Val Cys Asn Ala Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro
    530                 535                 540

Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg
545                 550                 555                 560

Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His Thr Gly Thr Gly
                565                 570                 575

Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly
            580                 585                 590

Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu
        595                 600                 605

Ser Pro Pro Ala Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu
    610                 615                 620
```

```
Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe
625                 630                 635                 640

Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp Asp Phe Gln Leu
                645                 650                 655

His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu
            660                 665                 670

Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala
        675                 680                 685

Ser Pro Trp Thr Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn
    690                 695                 700

Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr
705                 710                 715                 720

Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr Ala Glu His Lys
                725                 730                 735

Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu
            740                 745                 750

Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln
        755                 760                 765

Arg Asp Phe Ile Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr
    770                 775                 780

His His Asn Val Arg Leu Leu Met Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu
785                 790                 795                 800

Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu Ala Ala Lys Tyr
                805                 810                 815

Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala
            820                 825                 830

Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu
        835                 840                 845

Phe Ala Ser Glu Ala Cys Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val
    850                 855                 860

Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile
865                 870                 875                 880
```

Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp Trp Asn Leu Ala
885 890 895

Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser
900 905 910

Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met
915 920 925

Phe Tyr His Leu Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln
930 935 940

Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala
945 950 955 960

Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val Leu Asn Arg Ser
965 970 975

Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu
980 985 990

Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg
995 1000 1005

Gln

<210> 136
<211> 991
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hTPP-1, IgG4 HC-TPP1

<400> 136

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

```
Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Ser
        435                 440                 445

Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp Val
    450                 455                 460

Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe Ala
465                 470                 475                 480

Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala Val
                485                 490                 495

Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu Asn
            500                 505                 510

Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val Gln
        515                 520                 525

Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile Thr
    530                 535                 540

Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu Leu
545                 550                 555                 560

Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu Thr
                565                 570                 575
```

```
His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu Ala
            580                 585                 590

Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr Ser
        595                 600                 605

Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly Leu
    610                 615                 620

His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu Thr
625                 630                 635                 640

Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys Ala
                645                 650                 655

Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe Met
            660                 665                 670

Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg Val
        675                 680                 685

Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu Asp
    690                 695                 700

Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val Tyr
705                 710                 715                 720

Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp Leu
                725                 730                 735

Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val Ser
            740                 745                 750

Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg Val
        755                 760                 765

Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu Phe
    770                 775                 780

Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg His
785                 790                 795                 800

Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr Val
                805                 810                 815

Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile Val
            820                 825                 830
```

```
Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro Ser
        835                 840                 845

Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His Leu
    850                 855                 860

Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val
865                 870                 875                 880

Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro Ile
                885                 890                 895

Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly Ile
            900                 905                 910

Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro Leu
        915                 920                 925

Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu Phe
    930                 935                 940

Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val Glu
945                 950                 955                 960

Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly Trp
                965                 970                 975

Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn Pro
            980                 985                 990
```

<210> 137
<211> 1014
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hTPP-1, IgG4 GS5-TPP1

<400> 137

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300
```

```
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg
465                 470                 475                 480

Thr Leu Pro Pro Gly Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu
                485                 490                 495

Glu Leu Ser Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu
            500                 505                 510

Ser Glu Leu Val Gln Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly
        515                 520                 525

Lys Tyr Leu Thr Leu Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro
    530                 535                 540

Leu Thr Leu His Thr Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln
545                 550                 555                 560
```

```
Lys Cys His Ser Val Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser
                565                 570                 575

Ile Arg Gln Ala Glu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr
            580                 585                 590

Val Gly Gly Pro Thr Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr
        595                 600                 605

Gln Leu Pro Gln Ala Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu
    610                 615                 620

His His Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln
625                 630                 635                 640

Val Thr Gly Thr Val Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile
                645                 650                 655

Arg Lys Arg Tyr Asn Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser
            660                 665                 670

Asn Asn Ser Gln Ala Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp
        675                 680                 685

Ser Asp Leu Ala Gln Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His
    690                 695                 700

Gln Ala Ser Val Ala Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala
705                 710                 715                 720

Gly Ile Glu Ala Ser Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala
                725                 730                 735

Asn Ile Ser Thr Trp Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln
            740                 745                 750

Glu Pro Phe Leu Gln Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu
        755                 760                 765

Pro His Val His Thr Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser
    770                 775                 780

Ser Ala Tyr Ile Gln Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala
785                 790                 795                 800

Arg Gly Leu Thr Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys
                805                 810                 815
```

```
Trp Ser Val Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser
            820                 825                 830

Ser Pro Tyr Val Thr Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe
        835                 840                 845

Leu Ile Thr Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser
    850                 855                 860

Asn Val Phe Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe
865                 870                 875                 880

Leu Ser Ser Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser
                885                 890                 895

Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val
            900                 905                 910

Val Ser Asn Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser
        915                 920                 925

Thr Pro Val Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile
    930                 935                 940

Leu Ser Gly Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln
945                 950                 955                 960

Gln His Gly Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser
                965                 970                 975

Cys Leu Asp Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly
            980                 985                 990

Trp Asp Pro Val Thr Gly Trp Gly  Thr Pro Asn Phe Pro  Ala Leu Leu
        995                 1000                1005

Lys Thr  Leu Leu Asn Pro
    1010
```

<210> 138
<211> 1039
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hTPP-1, IgG4 GS10-TPP1

<400> 138

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
                485                 490                 495

Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp Val
            500                 505                 510
```

```
Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe Ala
        515                 520                 525

Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala Val
    530                 535                 540

Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu Asn
545                 550                 555                 560

Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val Gln
                565                 570                 575

Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile Thr
            580                 585                 590

Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu Leu
        595                 600                 605

Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu Thr
    610                 615                 620

His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu Ala
625                 630                 635                 640

Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr Ser
                645                 650                 655

Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly Leu
            660                 665                 670

His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu Thr
        675                 680                 685

Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys Ala
    690                 695                 700

Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe Met
705                 710                 715                 720

Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg Val
                725                 730                 735

Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu Asp
            740                 745                 750

Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val Tyr
        755                 760                 765
```

```
Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp Leu
    770                 775                 780

Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val Ser
785                 790                 795                 800

Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg Val
                805                 810                 815

Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu Phe
            820                 825                 830

Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg His
        835                 840                 845

Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr Val
    850                 855                 860

Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile Val
865                 870                 875                 880

Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro Ser
                885                 890                 895

Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His Leu
            900                 905                 910

Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp Val
        915                 920                 925

Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro Ile
    930                 935                 940

Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly Ile
945                 950                 955                 960

Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro Leu
                965                 970                 975

Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu Phe
            980                 985                 990

Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu  Ser Cys Leu Asp Glu  Glu Val Glu
        995                 1000                1005

Gly Gln  Gly Phe Cys Ser Gly  Pro Gly Trp Asp Pro  Val Thr Gly
    1010                1015                1020
```

Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
1025 1030 1035

Pro

<210> 139
<211> 1089
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hTPP-1, IgG4 GS20-TPP1

<400> 139

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430
```

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
545                 550                 555                 560

Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr
                565                 570                 575

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
            580                 585                 590

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
        595                 600                 605

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
    610                 615                 620

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
625                 630                 635                 640

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
                645                 650                 655

Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr
            660                 665                 670

Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala
        675                 680                 685
```

```
Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro
    690                 695                 700

Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val
705                 710                 715                 720

Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn
                725                 730                 735

Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala
            740                 745                 750

Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln
        755                 760                 765

Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala
    770                 775                 780

Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser
785                 790                 795                 800

Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp
                805                 810                 815

Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln
            820                 825                 830

Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr
        835                 840                 845

Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln
    850                 855                 860

Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu
865                 870                 875                 880

Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly
                885                 890                 895

Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr
            900                 905                 910

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
        915                 920                 925

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
    930                 935                 940
```

```
Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
945                 950                 955                 960


His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
                965                 970                 975


Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
            980                 985                 990


Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr  Ser Ala Ser Thr Pro  Val Phe Gly
        995                 1000                1005


Gly Ile  Leu Ser Leu Ile Asn  Glu His Arg Ile Leu  Ser Gly Arg
    1010                1015                1020


Pro Pro  Leu Gly Phe Leu Asn  Pro Arg Leu Tyr Gln  Gln His Gly
    1025                1030                1035


Ala Gly  Leu Phe Asp Val Thr  Arg Gly Cys His Glu  Ser Cys Leu
    1040                1045                1050


Asp Glu  Glu Val Glu Gly Gln  Gly Phe Cys Ser Gly  Pro Gly Trp
    1055                1060                1065


Asp Pro  Val Thr Gly Trp Gly  Thr Pro Asn Phe Pro  Ala Leu Leu
    1070                1075                1080


Lys Thr  Leu Leu Asn Pro
    1085
```

<210> 140
<211> 785
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hTPP-1, Fab HC-GS3-TPP1

<400> 140

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
```

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
                245                 250                 255

Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr
            260                 265                 270

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
        275                 280                 285

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
    290                 295                 300
```

```
Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
305                 310                 315                 320

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
                325                 330                 335

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
            340                 345                 350

Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr
        355                 360                 365

Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala
    370                 375                 380

Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro
385                 390                 395                 400

Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val
                405                 410                 415

Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn
            420                 425                 430

Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala
        435                 440                 445

Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln
    450                 455                 460

Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala
465                 470                 475                 480

Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser
                485                 490                 495

Leu Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp
            500                 505                 510

Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln
        515                 520                 525

Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr
    530                 535                 540

Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln
545                 550                 555                 560
```

```
Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu
                565                 570                 575

Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly
            580                 585                 590

Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr
        595                 600                 605

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
    610                 615                 620

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
625                 630                 635                 640

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
                645                 650                 655

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
            660                 665                 670

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
        675                 680                 685

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly
    690                 695                 700

Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro
705                 710                 715                 720

Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly
                725                 730                 735

Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
            740                 745                 750

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr
        755                 760                 765

Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
    770                 775                 780

Pro
785
```

<210> 141
<211> 1056
<212> Белок

<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hTPP-1, Tandem Fab HC-TPP1

<400> 141

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220
```

```
His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
            260                 265                 270

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
        275                 280                 285

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    290                 295                 300

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
305                 310                 315                 320

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
                325                 330                 335

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
            340                 345                 350

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
        355                 360                 365

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    370                 375                 380

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
385                 390                 395                 400

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                405                 410                 415

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            420                 425                 430

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        435                 440                 445

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    450                 455                 460

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
465                 470                 475                 480
```

```
His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            500                 505                 510

Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly Trp
        515                 520                 525

Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu Ser Leu Thr Phe
    530                 535                 540

Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln Ala
545                 550                 555                 560

Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu Glu
                565                 570                 575

Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr Val
            580                 585                 590

Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val Ile
        595                 600                 605

Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu Leu
    610                 615                 620

Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr Glu
625                 630                 635                 640

Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala Leu
                645                 650                 655

Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His His Phe Pro Pro Thr
            660                 665                 670

Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr Gly Thr Val Gly
        675                 680                 685

Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu
    690                 695                 700

Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn Ser Gln Ala Cys
705                 710                 715                 720

Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp Leu Ala Gln Phe
                725                 730                 735
```

```
Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala Ser Val Ala Arg
            740                 745                 750

Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile Glu Ala Ser Leu
        755                 760                 765

Asp Val Gln Tyr Leu Met Ser Ala Gly Ala Asn Ile Ser Thr Trp Val
    770                 775                 780

Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe Leu Gln Trp
785                 790                 795                 800

Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val His Thr Val
                805                 810                 815

Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr Ile Gln Arg
            820                 825                 830

Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu Leu
        835                 840                 845

Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly Arg
    850                 855                 860

His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr Thr
865                 870                 875                 880

Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu Ile
                885                 890                 895

Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg Pro
            900                 905                 910

Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro His
        915                 920                 925

Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro Asp
    930                 935                 940

Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro
945                 950                 955                 960

Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly
                965                 970                 975

Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro
            980                 985                 990
```

Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu
        995   1000   1005

Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
    1010   1015   1020

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val
    1025   1030   1035

Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu
    1040   1045   1050

Leu Asn Pro
    1055

<210> 142
<211> 1167
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hNAGLU, IgG4 HC-NAGLU

<400> 142

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1   5   10   15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20   25   30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50   55   60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115   120   125

```
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380
```

```
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Asp
        435                 440                 445

Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu
    450                 455                 460

Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu
465                 470                 475                 480

Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala
                485                 490                 495

Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly
            500                 505                 510

Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser
        515                 520                 525

Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu
    530                 535                 540

Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys
545                 550                 555                 560

Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg
                565                 570                 575

Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp
            580                 585                 590

Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu
        595                 600                 605

Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala
    610                 615                 620

Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro
625                 630                 635                 640
```

```
Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln
                645                 650                 655

Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His
            660                 665                 670

Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys
        675                 680                 685

Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu
    690                 695                 700

Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu
705                 710                 715                 720

Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp
                725                 730                 735

Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala
            740                 745                 750

Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu
        755                 760                 765

Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe
    770                 775                 780

Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly
785                 790                 795                 800

Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr
                805                 810                 815

Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His
            820                 825                 830

Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn
        835                 840                 845

Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly
    850                 855                 860

Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser
865                 870                 875                 880

Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala
                885                 890                 895
```

```
Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro
            900                 905                 910

Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys
        915                 920                 925

Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg
    930                 935                 940

Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val
945                 950                 955                 960

Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr
                965                 970                 975

Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val
            980                 985                 990

Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr  Glu Glu Ala Arg Ser  Ala Tyr Leu
        995                 1000                1005

Ser Lys  Glu Leu Ala Ser Leu  Leu Arg Ala Gly Gly  Val Leu Ala
    1010                1015                1020

Tyr Glu  Leu Leu Pro Ala Leu  Asp Glu Val Leu Ala  Ser Asp Ser
    1025                1030                1035

Arg Phe  Leu Leu Gly Ser Trp  Leu Glu Gln Ala Arg  Ala Ala Ala
    1040                1045                1050

Val Ser  Glu Ala Glu Ala Asp  Phe Tyr Glu Gln Asn  Ser Arg Tyr
    1055                1060                1065

Gln Leu  Thr Leu Trp Gly Pro  Glu Gly Asn Ile Leu  Asp Tyr Ala
    1070                1075                1080

Asn Lys  Gln Leu Ala Gly Leu  Val Ala Asn Tyr Tyr  Thr Pro Arg
    1085                1090                1095

Trp Arg  Leu Phe Leu Glu Ala  Leu Val Asp Ser Val  Ala Gln Gly
    1100                1105                1110

Ile Pro  Phe Gln Gln His Gln  Phe Asp Lys Asn Val  Phe Gln Leu
    1115                1120                1125

Glu Gln  Ala Phe Val Leu Ser  Lys Gln Arg Tyr Pro  Ser Gln Pro
    1130                1135                1140
```

Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr
1145 1150 1155

Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
1160 1165

<210> 143
<211> 1190
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hNAGLU, IgG4 HC-GS5-NAGLU

<400> 143

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430
```

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg
465                 470                 475                 480

Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser
                485                 490                 495

Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr
            500                 505                 510

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr
        515                 520                 525

Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys
    530                 535                 540

Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro
545                 550                 555                 560

Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr
                565                 570                 575

Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp
            580                 585                 590

Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly
        595                 600                 605

Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg
    610                 615                 620

Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe
625                 630                 635                 640

Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr
                645                 650                 655

Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu
            660                 665                 670

Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val
        675                 680                 685
```

```
Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe
    690                 695                 700

Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys
705                 710                 715                 720

Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro
                725                 730                 735

Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr
            740                 745                 750

Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser
        755                 760                 765

Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala
    770                 775                 780

Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu
785                 790                 795                 800

Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val
                805                 810                 815

Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala
            820                 825                 830

Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro
        835                 840                 845

Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe
    850                 855                 860

Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe
865                 870                 875                 880

Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser
                885                 890                 895

Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys
            900                 905                 910

Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg
        915                 920                 925

Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu
    930                 935                 940
```

```
Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn
945                 950                 955                 960

Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile
                965                 970                 975

Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr
            980                 985                 990

Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser  Pro Ala Phe Arg Tyr  Asp Leu Leu
        995                 1000                1005

Asp Leu  Thr Arg Gln Ala Val  Gln Glu Leu Val Ser  Leu Tyr Tyr
    1010                1015                1020

Glu Glu  Ala Arg Ser Ala Tyr  Leu Ser Lys Glu Leu  Ala Ser Leu
    1025                1030                1035

Leu Arg  Ala Gly Gly Val Leu  Ala Tyr Glu Leu Leu  Pro Ala Leu
    1040                1045                1050

Asp Glu  Val Leu Ala Ser Asp  Ser Arg Phe Leu Leu  Gly Ser Trp
    1055                1060                1065

Leu Glu  Gln Ala Arg Ala Ala  Ala Val Ser Glu Ala  Glu Ala Asp
    1070                1075                1080

Phe Tyr  Glu Gln Asn Ser Arg  Tyr Gln Leu Thr Leu  Trp Gly Pro
    1085                1090                1095

Glu Gly  Asn Ile Leu Asp Tyr  Ala Asn Lys Gln Leu  Ala Gly Leu
    1100                1105                1110

Val Ala  Asn Tyr Tyr Thr Pro  Arg Trp Arg Leu Phe  Leu Glu Ala
    1115                1120                1125

Leu Val  Asp Ser Val Ala Gln  Gly Ile Pro Phe Gln  Gln His Gln
    1130                1135                1140

Phe Asp  Lys Asn Val Phe Gln  Leu Glu Gln Ala Phe  Val Leu Ser
    1145                1150                1155

Lys Gln  Arg Tyr Pro Ser Gln  Pro Arg Gly Asp Thr  Val Asp Leu
    1160                1165                1170

Ala Lys  Lys Ile Phe Leu Lys  Tyr Tyr Pro Arg Trp  Val Ala Gly
    1175                1180                1185
```

Ser Trp
1190

<210> 144
<211> 1215
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hNAGLU, IgG4 HC-GS10-NAGLU

<400> 144

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

```
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
                485                 490                 495

Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu
            500                 505                 510

Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu
        515                 520                 525

Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala
    530                 535                 540

Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly
545                 550                 555                 560

Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser
                565                 570                 575

Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu
            580                 585                 590

Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys
        595                 600                 605

Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg
    610                 615                 620

Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp
625                 630                 635                 640

Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu
                645                 650                 655

Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala
            660                 665                 670

Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro
        675                 680                 685

Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln
    690                 695                 700
```

```
Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His
705                 710                 715                 720

Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys
                725                 730                 735

Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu
            740                 745                 750

Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu
        755                 760                 765

Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp
    770                 775                 780

Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala
785                 790                 795                 800

Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu
                805                 810                 815

Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe
            820                 825                 830

Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly
        835                 840                 845

Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr
    850                 855                 860

Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His
865                 870                 875                 880

Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn
                885                 890                 895

Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly
            900                 905                 910

Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser
        915                 920                 925

Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala
    930                 935                 940

Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro
945                 950                 955                 960
```

```
Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys
               965                 970                 975

Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg
           980                 985                 990

Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser  Ile Trp Tyr Asn Arg  Ser Asp Val
        995                 1000                1005

Phe Glu  Ala Trp Arg Leu Leu  Leu Thr Ser Ala Pro  Ser Leu Ala
    1010                1015                1020

Thr Ser  Pro Ala Phe Arg Tyr  Asp Leu Leu Asp Leu  Thr Arg Gln
    1025                1030                1035

Ala Val  Gln Glu Leu Val Ser  Leu Tyr Tyr Glu Glu  Ala Arg Ser
    1040                1045                1050

Ala Tyr  Leu Ser Lys Glu Leu  Ala Ser Leu Leu Arg  Ala Gly Gly
    1055                1060                1065

Val Leu  Ala Tyr Glu Leu Leu  Pro Ala Leu Asp Glu  Val Leu Ala
    1070                1075                1080

Ser Asp  Ser Arg Phe Leu Leu  Gly Ser Trp Leu Glu  Gln Ala Arg
    1085                1090                1095

Ala Ala  Ala Val Ser Glu Ala  Glu Ala Asp Phe Tyr  Glu Gln Asn
    1100                1105                1110

Ser Arg  Tyr Gln Leu Thr Leu  Trp Gly Pro Glu Gly  Asn Ile Leu
    1115                1120                1125

Asp Tyr  Ala Asn Lys Gln Leu  Ala Gly Leu Val Ala  Asn Tyr Tyr
    1130                1135                1140

Thr Pro  Arg Trp Arg Leu Phe  Leu Glu Ala Leu Val  Asp Ser Val
    1145                1150                1155

Ala Gln  Gly Ile Pro Phe Gln  Gln His Gln Phe Asp  Lys Asn Val
    1160                1165                1170

Phe Gln  Leu Glu Gln Ala Phe  Val Leu Ser Lys Gln  Arg Tyr Pro
    1175                1180                1185

Ser Gln  Pro Arg Gly Asp Thr  Val Asp Leu Ala Lys  Lys Ile Phe
    1190                1195                1200
```

Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
1205 1210 1215

<210> 145
<211> 1265
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hNAGLU, IgG4 HC-GS20-NAGLU

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

```
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445
```

```
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg
545                 550                 555                 560

Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg
                565                 570                 575

Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly
            580                 585                 590

Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala
        595                 600                 605

Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala
    610                 615                 620

Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro
625                 630                 635                 640

Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn
                645                 650                 655

Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp
            660                 665                 670

Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu
        675                 680                 685

Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu
    690                 695                 700
```

```
Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe
705                 710                 715                 720

Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu
                725                 730                 735

Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu
            740                 745                 750

Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala
        755                 760                 765

Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val
    770                 775                 780

Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser
785                 790                 795                 800

Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu
                805                 810                 815

Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly
            820                 825                 830

Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr
        835                 840                 845

Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp
    850                 855                 860

Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro
865                 870                 875                 880

Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro
                885                 890                 895

Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val
            900                 905                 910

Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met
        915                 920                 925

Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala
    930                 935                 940

Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met
945                 950                 955                 960
```

```
Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val
               965                 970                 975

Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp
           980                 985                 990

Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe  Ala Ala Arg Arg Tyr  Gly Val Ser
        995                 1000                1005

His Pro  Asp Ala Gly Ala Ala  Trp Arg Leu Leu Leu  Arg Ser Val
    1010                1015                1020

Tyr Asn  Cys Ser Gly Glu Ala  Cys Arg Gly His Asn  Arg Ser Pro
    1025                1030                1035

Leu Val  Arg Arg Pro Ser Leu  Gln Met Asn Thr Ser  Ile Trp Tyr
    1040                1045                1050

Asn Arg  Ser Asp Val Phe Glu  Ala Trp Arg Leu Leu  Leu Thr Ser
    1055                1060                1065

Ala Pro  Ser Leu Ala Thr Ser  Pro Ala Phe Arg Tyr  Asp Leu Leu
    1070                1075                1080

Asp Leu  Thr Arg Gln Ala Val  Gln Glu Leu Val Ser  Leu Tyr Tyr
    1085                1090                1095

Glu Glu  Ala Arg Ser Ala Tyr  Leu Ser Lys Glu Leu  Ala Ser Leu
    1100                1105                1110

Leu Arg  Ala Gly Gly Val Leu  Ala Tyr Glu Leu Leu  Pro Ala Leu
    1115                1120                1125

Asp Glu  Val Leu Ala Ser Asp  Ser Arg Phe Leu Leu  Gly Ser Trp
    1130                1135                1140

Leu Glu  Gln Ala Arg Ala Ala  Ala Val Ser Glu Ala  Glu Ala Asp
    1145                1150                1155

Phe Tyr  Glu Gln Asn Ser Arg  Tyr Gln Leu Thr Leu  Trp Gly Pro
    1160                1165                1170

Glu Gly  Asn Ile Leu Asp Tyr  Ala Asn Lys Gln Leu  Ala Gly Leu
    1175                1180                1185

Val Ala  Asn Tyr Tyr Thr Pro  Arg Trp Arg Leu Phe  Leu Glu Ala
    1190                1195                1200
```

```
Leu Val  Asp Ser Val Ala Gln  Gly Ile Pro Phe Gln  Gln His Gln
    1205                1210                1215


Phe Asp  Lys Asn Val Phe Gln  Leu Glu Gln Ala Phe  Val Leu Ser
    1220                1225                1230


Lys Gln  Arg Tyr Pro Ser Gln  Pro Arg Gly Asp Thr  Val Asp Leu
    1235                1240                1245


Ala Lys  Lys Ile Phe Leu Lys  Tyr Tyr Pro Arg Trp  Val Ala Gly
    1250                1255                1260


Ser Trp
    1265
```

<210> 146
<211> 961
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hNAGLU, Fab HC-GS3-NAGLU

<400> 146

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
```

```
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg
                245                 250                 255

Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg
            260                 265                 270

Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala
    290                 295                 300

Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala
305                 310                 315                 320

Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro
                325                 330                 335

Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn
            340                 345                 350

Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp
        355                 360                 365

Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu
    370                 375                 380
```

```
Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu
385                 390                 395                 400

Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe
                405                 410                 415

Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu
            420                 425                 430

Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu
        435                 440                 445

Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala
    450                 455                 460

Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val
465                 470                 475                 480

Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser
                485                 490                 495

Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu
            500                 505                 510

Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly
        515                 520                 525

Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr
    530                 535                 540

Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp
545                 550                 555                 560

Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro
                565                 570                 575

Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro
            580                 585                 590

Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val
        595                 600                 605

Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met
    610                 615                 620

Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala
625                 630                 635                 640
```

```
Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met
                645                 650                 655

Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val
            660                 665                 670

Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp
        675                 680                 685

Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser
    690                 695                 700

His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr
705                 710                 715                 720

Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val
                725                 730                 735

Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser
            740                 745                 750

Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu
        755                 760                 765

Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln
    770                 775                 780

Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala
785                 790                 795                 800

Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu
                805                 810                 815

Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser
            820                 825                 830

Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val
        835                 840                 845

Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu
    850                 855                 860

Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln
865                 870                 875                 880

Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe
                885                 890                 895
```

```
Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln
            900                 905                 910

His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu
        915                 920                 925

Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu
    930                 935                 940

Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser
945                 950                 955                 960

Trp
```

<210> 147
<211> 971
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hNAGLU, Fab HC-GS5-NAGLU

<400> 147

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
```

```
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu
                245                 250                 255

Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro
            260                 265                 270

Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro
        275                 280                 285

Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg
    290                 295                 300

Val Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr
305                 310                 315                 320

Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu
                325                 330                 335

Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala
            340                 345                 350

Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr
        355                 360                 365

Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp
    370                 375                 380

Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu
```

385 390 395 400

Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu
405 410 415

Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met
420 425 430

Gly Asn Leu His Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile
435 440 445

Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe
450 455 460

Gly Met Thr Pro Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala
465 470 475 480

Val Thr Arg Val Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp
485 490 495

Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu
500 505 510

Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile
515 520 525

Lys Glu Phe Gly Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu
530 535 540

Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr
545 550 555 560

Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu
565 570 575

Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala
580 585 590

Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val
595 600 605

Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser
610 615 620

Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly
625 630 635 640

Asn His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu

645 650 655

Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala
660 665 670

Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu
675 680 685

Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr
690 695 700

Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala
705 710 715 720

Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala
725 730 735

Cys Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln
740 745 750

Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp
755 760 765

Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe
770 775 780

Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val
785 790 795 800

Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu
805 810 815

Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro
820 825 830

Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser
835 840 845

Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp
850 855 860

Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu
865 870 875 880

Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala
885 890 895

Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp

900 905 910

Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn
915 920 925

Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro
930 935 940

Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu
945 950 955 960

Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
965 970

<210> 148
<211> 996
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hNAGLU, Fab HC-GS10-NAGLU

<400> 148

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg Ala Leu
        275                 280                 285

Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser Val Ser
    290                 295                 300

Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr Ser Leu
305                 310                 315                 320

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr Gly Val
                325                 330                 335

Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys Gly Cys
            340                 345                 350

His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro Leu Pro
        355                 360                 365

Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr Arg Tyr
    370                 375                 380

Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp Asp Trp
385                 390                 395                 400
```

```
Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly Ile Asn
                405                 410                 415

Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg Val Tyr
            420                 425                 430

Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe Thr Gly
        435                 440                 445

Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr Trp Asp
    450                 455                 460

Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu Gln His
465                 470                 475                 480

Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val Leu Pro
                485                 490                 495

Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe Pro Gln
            500                 505                 510

Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys Ser Tyr
        515                 520                 525

Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro Ile Ile
    530                 535                 540

Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr Asp His
545                 550                 555                 560

Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser Ser Glu
                565                 570                 575

Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala Met Thr
            580                 585                 590

Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu Phe Gln
        595                 600                 605

His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val Leu Gly
    610                 615                 620

Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala Glu Ser
625                 630                 635                 640

Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro Phe Ile
                645                 650                 655
```

```
Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe Gly Ala
            660                 665                 670

Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe Pro Asn
        675                 680                 685

Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser Gln Asn
    690                 695                 700

Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys Asp Pro
705                 710                 715                 720

Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg Arg Tyr
                725                 730                 735

Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu Leu Arg
            740                 745                 750

Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn Arg Ser
        755                 760                 765

Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile Trp Tyr
    770                 775                 780

Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr Ser Ala
785                 790                 795                 800

Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu Asp Leu
                805                 810                 815

Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala
            820                 825                 830

Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg Ala Gly
        835                 840                 845

Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val Leu Ala
    850                 855                 860

Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala Arg Ala
865                 870                 875                 880

Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn Ser Arg
                885                 890                 895

Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp Tyr Ala
            900                 905                 910
```

Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp
915 920 925

Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly Ile Pro
930 935 940

Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu Gln Ala
945 950 955 960

Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly Asp Thr
965 970 975

Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg Trp Val
980 985 990

Ala Gly Ser Trp
995

<210> 149
<211> 1046
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hNAGLU, Fab HC-GS20-NAGLU

<400> 149

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg
                325                 330                 335

Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser
            340                 345                 350

Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr
        355                 360                 365
```

```
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr
    370                 375                 380

Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys
385                 390                 395                 400

Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro
                405                 410                 415

Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr
            420                 425                 430

Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp
        435                 440                 445

Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly
    450                 455                 460

Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg
465                 470                 475                 480

Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe
                485                 490                 495

Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr
            500                 505                 510

Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu
        515                 520                 525

Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val
    530                 535                 540

Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe
545                 550                 555                 560

Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn Cys
                565                 570                 575

Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro
            580                 585                 590

Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr
        595                 600                 605

Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser
    610                 615                 620
```

```
Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala
625                 630                 635                 640

Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu
                645                 650                 655

Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val
            660                 665                 670

Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala
        675                 680                 685

Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro
    690                 695                 700

Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe
705                 710                 715                 720

Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe
                725                 730                 735

Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser
            740                 745                 750

Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys
        755                 760                 765

Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg
    770                 775                 780

Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu
785                 790                 795                 800

Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn
                805                 810                 815

Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile
            820                 825                 830

Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr
        835                 840                 845

Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu
    850                 855                 860

Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu
865                 870                 875                 880
```

```
Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg
                885                 890                 895

Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val
            900                 905                 910

Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala
        915                 920                 925

Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn
    930                 935                 940

Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp
945                 950                 955                 960

Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro
                965                 970                 975

Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly
            980                 985                 990

Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe  Asp Lys Asn Val Phe  Gln Leu Glu
        995                 1000                1005

Gln Ala  Phe Val Leu Ser Lys  Gln Arg Tyr Pro Ser  Gln Pro Arg
    1010                1015                1020

Gly Asp  Thr Val Asp Leu Ala  Lys Lys Ile Phe Leu  Lys Tyr Tyr
    1025                1030                1035

Pro Arg  Trp Val Ala Gly Ser  Trp
    1040                1045
```

<210> 150
<211> 1076
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGUSB, IgG4 HC-GUSB

<400> 150

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Leu
        435                 440                 445

Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys
    450                 455                 460

Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg
465                 470                 475                 480

Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser
                485                 490                 495

Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser
            500                 505                 510

Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg
        515                 520                 525

Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val
    530                 535                 540
```

```
Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn
545                 550                 555                 560

Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala
                565                 570                 575

Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg
            580                 585                 590

Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro
        595                 600                 605

Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr
    610                 615                 620

Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln
625                 630                 635                 640

Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile
                645                 650                 655

Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln
            660                 665                 670

Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu
        675                 680                 685

Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln
    690                 695                 700

Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His Glu
705                 710                 715                 720

Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr
                725                 730                 735

Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg
            740                 745                 750

Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe
        755                 760                 765

Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys
    770                 775                 780

Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp
785                 790                 795                 800
```

```
Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu
                805                 810                 815

Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu Cys
            820                 825                 830

Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu
        835                 840                 845

His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys Asn
    850                 855                 860

His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser His
865                 870                 875                 880

Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr Lys
                885                 890                 895

Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr
            900                 905                 910

Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser
        915                 920                 925

Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln Leu
    930                 935                 940

Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro
945                 950                 955                 960

Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His Gln
                965                 970                 975

Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu
            980                 985                 990

Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln  Lys Arg Arg Lys Tyr  Val Val Gly
        995                 1000                1005

Glu Leu  Ile Trp Asn Phe Ala  Asp Phe Met Thr Glu  Gln Ser Pro
    1010                1015                1020

Thr Arg  Val Leu Gly Asn Lys  Lys Gly Ile Phe Thr  Arg Gln Arg
    1025                1030                1035

Gln Pro  Lys Ser Ala Ala Phe  Leu Leu Arg Glu Arg  Tyr Trp Lys
    1040                1045                1050
```

Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln
1055 1060 1065

Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
1070 1075

<210> 151
<211> 1099
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGUSB, IgG4 HC-GS5-GUSB

<400> 151

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430
```

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu
465                 470                 475                 480

Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg
                485                 490                 495

Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr
            500                 505                 510

Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro
        515                 520                 525

Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val
    530                 535                 540

Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr
545                 550                 555                 560

Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser
                565                 570                 575

Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly
            580                 585                 590

Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly
        595                 600                 605

Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu
    610                 615                 620

Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr
625                 630                 635                 640

Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe
                645                 650                 655

Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro
            660                 665                 670

Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp
        675                 680                 685
```

```
Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe
    690                 695                 700

Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn
705                 710                 715                 720

Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp
                725                 730                 735

Trp Pro Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu
            740                 745                 750

Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr
        755                 760                 765

Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe
    770                 775                 780

Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu
785                 790                 795                 800

Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys
                805                 810                 815

Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser
            820                 825                 830

His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly
        835                 840                 845

Ile Val Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln
    850                 855                 860

Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu
865                 870                 875                 880

Val Val Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val
                885                 890                 895

Ala Asn Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys
            900                 905                 910

Met Val Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr
        915                 920                 925

Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val
    930                 935                 940
```

```
Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly
945                 950                 955                 960


His Leu Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp
                965                 970                 975


Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu
            980                 985                 990


Thr Ile Ala Gly Phe His Gln Asp  Pro Pro Leu Met Phe  Thr Glu Glu
        995                 1000                1005


Tyr Gln  Lys Ser Leu Leu Glu  Gln Tyr His Leu Gly  Leu Asp Gln
    1010                1015                1020


Lys Arg  Arg Lys Tyr Val Val  Gly Glu Leu Ile Trp  Asn Phe Ala
    1025                1030                1035


Asp Phe  Met Thr Glu Gln Ser  Pro Thr Arg Val Leu  Gly Asn Lys
    1040                1045                1050


Lys Gly  Ile Phe Thr Arg Gln  Arg Gln Pro Lys Ser  Ala Ala Phe
    1055                1060                1065


Leu Leu  Arg Glu Arg Tyr Trp  Lys Ile Ala Asn Glu  Thr Arg Tyr
    1070                1075                1080


Pro His  Ser Val Ala Lys Ser  Gln Cys Leu Glu Asn  Ser Leu Phe
    1085                1090                1095


Thr
```

<210> 152
<211> 1124
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGUSB, IgG4 HC-GS10-GUSB

<400> 152

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285
```

```
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
                485                 490                 495

Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys
            500                 505                 510

Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg
        515                 520                 525

Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser
    530                 535                 540
```

```
Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser
545                 550                 555                 560

Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg
                565                 570                 575

Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val
            580                 585                 590

Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn
        595                 600                 605

Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala
    610                 615                 620

Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg
625                 630                 635                 640

Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro
                645                 650                 655

Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr
            660                 665                 670

Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln
        675                 680                 685

Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile
    690                 695                 700

Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln
705                 710                 715                 720

Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu
                725                 730                 735

Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln
            740                 745                 750

Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His Glu
        755                 760                 765

Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr
    770                 775                 780

Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg
785                 790                 795                 800
```

```
Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe
                805                 810                 815

Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys
            820                 825                 830

Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp
        835                 840                 845

Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu
    850                 855                 860

Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu Cys
865                 870                 875                 880

Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu
                885                 890                 895

His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys Asn
            900                 905                 910

His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser His
        915                 920                 925

Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr Lys
    930                 935                 940

Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr
945                 950                 955                 960

Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser
                965                 970                 975

Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln Leu
            980                 985                 990

Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn  Trp Tyr Lys Lys Tyr  Gln Lys Pro
        995                 1000                1005

Ile Ile  Gln Ser Glu Tyr Gly  Ala Glu Thr Ile Ala  Gly Phe His
    1010                1015                1020

Gln Asp  Pro Pro Leu Met Phe  Thr Glu Glu Tyr Gln  Lys Ser Leu
    1025                1030                1035

Leu Glu  Gln Tyr His Leu Gly  Leu Asp Gln Lys Arg  Arg Lys Tyr
    1040                1045                1050
```

Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu
1055 1060 1065

Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr
1070 1075 1080

Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg
1085 1090 1095

Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala
1100 1105 1110

Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
1115 1120

<210> 153
<211> 1174
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGUSB, IgG4 HC-GS20-GUSB

<400> 153

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

```
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380
```

```
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu
545                 550                 555                 560

Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp
                565                 570                 575

Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp
            580                 585                 590

Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp
        595                 600                 605

Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr
    610                 615                 620

Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr
625                 630                 635                 640
```

```
Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp
                645                 650                 655

Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe
            660                 665                 670

Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg
        675                 680                 685

Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu
    690                 695                 700

Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys
705                 710                 715                 720

Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly
                725                 730                 735

Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp
            740                 745                 750

Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn
        755                 760                 765

Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg
    770                 775                 780

Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln
785                 790                 795                 800

Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met
                805                 810                 815

His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala
            820                 825                 830

Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly
        835                 840                 845

Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys
    850                 855                 860

Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg
865                 870                 875                 880

Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu
                885                 890                 895
```

```
Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala
            900                 905                 910

Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp
        915                 920                 925

Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val
    930                 935                 940

Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp
945                 950                 955                 960

Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala
                965                 970                 975

Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His
            980                 985                 990

Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg  Pro Val Thr Phe Val  Ser Asn Ser
        995                 1000                1005

Asn Tyr  Ala Ala Asp Lys Gly  Ala Pro Tyr Val Asp  Val Ile Cys
    1010                1015                1020

Leu Asn  Ser Tyr Tyr Ser Trp  Tyr His Asp Tyr Gly  His Leu Glu
    1025                1030                1035

Leu Ile  Gln Leu Gln Leu Ala  Thr Gln Phe Glu Asn  Trp Tyr Lys
    1040                1045                1050

Lys Tyr  Gln Lys Pro Ile Ile  Gln Ser Glu Tyr Gly  Ala Glu Thr
    1055                1060                1065

Ile Ala  Gly Phe His Gln Asp  Pro Pro Leu Met Phe  Thr Glu Glu
    1070                1075                1080

Tyr Gln  Lys Ser Leu Leu Glu  Gln Tyr His Leu Gly  Leu Asp Gln
    1085                1090                1095

Lys Arg  Arg Lys Tyr Val Val  Gly Glu Leu Ile Trp  Asn Phe Ala
    1100                1105                1110

Asp Phe  Met Thr Glu Gln Ser  Pro Thr Arg Val Leu  Gly Asn Lys
    1115                1120                1125

Lys Gly  Ile Phe Thr Arg Gln  Arg Gln Pro Lys Ser  Ala Ala Phe
    1130                1135                1140
```

Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr
    1145   1150   1155

Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe
    1160   1165   1170

Thr

<210> 154
<211> 870
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab
       гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGUSB, Fab HC-GS3-GUSB

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1   5   10   15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20   25   30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50   55   60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115   120   125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130   135   140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145   150   155   160

```
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu
                245                 250                 255

Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp
            260                 265                 270

Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp
        275                 280                 285

Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp
    290                 295                 300

Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr
305                 310                 315                 320

Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr
                325                 330                 335

Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp
            340                 345                 350

Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe
        355                 360                 365

Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg
    370                 375                 380

Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu
385                 390                 395                 400

Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys
                405                 410                 415
```

```
Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly
            420                 425                 430

Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp
        435                 440                 445

Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn
    450                 455                 460

Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg
465                 470                 475                 480

Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln
                485                 490                 495

Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met
            500                 505                 510

His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala
        515                 520                 525

Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly
    530                 535                 540

Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys
545                 550                 555                 560

Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg
                565                 570                 575

Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu
            580                 585                 590

Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala
        595                 600                 605

Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp
    610                 615                 620

Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val
625                 630                 635                 640

Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp
                645                 650                 655

Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala
            660                 665                 670
```

```
Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His
        675                 680                 685

Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser
    690                 695                 700

Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu
705                 710                 715                 720

Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile
                725                 730                 735

Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln
            740                 745                 750

Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe
        755                 760                 765

His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu
    770                 775                 780

Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val
785                 790                 795                 800

Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser
                805                 810                 815

Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg
            820                 825                 830

Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile
        835                 840                 845

Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu
    850                 855                 860

Glu Asn Ser Leu Phe Thr
865                 870
```

<210> 155
<211> 880
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGUSB, Fab HC-GS5-GUSB

<400> 155

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
```

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met
245 250 255

Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly

```
            260                 265                 270

Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe
        275                 280                 285

Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val
    290                 295                 300

Asp Met Pro Val Pro Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg
305                 310                 315                 320

Leu Arg His Phe Val Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu
                325                 330                 335

Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile
            340                 345                 350

Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr
        355                 360                 365

Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn
    370                 375                 380

Leu Val Gln Val Gly Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala
385                 390                 395                 400

Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln
                405                 410                 415

Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn
            420                 425                 430

Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu
        435                 440                 445

Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr
    450                 455                 460

Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys
465                 470                 475                 480

Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn
                485                 490                 495

Lys Val Val Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro
            500                 505                 510

Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr
```

```
        515                 520                 525

Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro
    530                 535                 540

Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val
545                 550                 555                 560

Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly
                565                 570                 575

Val Asn Lys His Glu Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp
            580                 585                 590

Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn
        595                 600                 605

Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met
    610                 615                 620

Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly
625                 630                 635                 640

Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu His His His Met
                645                 650                 655

Gln Val Met Glu Glu Val Val Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val
            660                 665                 670

Val Met Trp Ser Val Ala Asn Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala
        675                 680                 685

Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro
    690                 695                 700

Ser Arg Pro Val Thr Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys
705                 710                 715                 720

Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp
                725                 730                 735

Tyr His Asp Tyr Gly His Leu Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr
            740                 745                 750

Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser
        755                 760                 765

Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu
```

770 775 780

Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu
785 790 795 800

Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp
805 810 815

Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly
820 825 830

Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala
835 840 845

Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr
850 855 860

Pro His Ser Val Ala Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
865 870 875 880

<210> 156
<211> 905
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGUSB, Fab HC-GS10-GUSB

<400> 156

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu Ser Pro
        275                 280                 285

Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg Ala Asp
    290                 295                 300

Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr Arg Arg
305                 310                 315                 320

Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro Ser Ser
                325                 330                 335

Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val Gly Trp
            340                 345                 350

Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr Gln Asp
        355                 360                 365
```

```
Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser Tyr Ala
    370                 375                 380

Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly Gly Tyr
385                 390                 395                 400

Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly Pro Leu
                405                 410                 415

Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu Thr Pro
            420                 425                 430

Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr Ser Lys
        435                 440                 445

Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe Phe Asn
    450                 455                 460

Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
465                 470                 475                 480

Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp Ser Gly
                485                 490                 495

Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe Lys Leu
            500                 505                 510

Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn Gly Thr
        515                 520                 525

Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp Trp Pro
    530                 535                 540

Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu Val Gln
545                 550                 555                 560

Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr Thr Leu
                565                 570                 575

Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe Leu Ile
            580                 585                 590

Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu Asp Ala
        595                 600                 605

Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys Asp Phe
    610                 615                 620
```

```
Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser His Tyr
625                 630                 635                 640

Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly Ile Val
                645                 650                 655

Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln Phe Phe
            660                 665                 670

Asn Asn Val Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu Val Val
        675                 680                 685

Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val Ala Asn
    690                 695                 700

Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys Met Val
705                 710                 715                 720

Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr Phe Val
                725                 730                 735

Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val Asp Val
            740                 745                 750

Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly His Leu
        755                 760                 765

Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp Tyr Lys
    770                 775                 780

Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Ile
785                 790                 795                 800

Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu Tyr Gln
                805                 810                 815

Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys Arg Arg
            820                 825                 830

Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe Met Thr
        835                 840                 845

Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile Phe Thr
    850                 855                 860

Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu Arg Tyr
865                 870                 875                 880
```

```
Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala Lys Ser
                885                 890                 895


Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
            900                 905
```

<210> 157
<211> 955
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGUSB, Fab HC-GS20-GUSB

<400> 157

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125


Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140


Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160


Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
```

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Met Leu Tyr Pro Gln Glu
                325                 330                 335

Ser Pro Ser Arg Glu Cys Lys Glu Leu Asp Gly Leu Trp Ser Phe Arg
            340                 345                 350

Ala Asp Phe Ser Asp Asn Arg Arg Arg Gly Phe Glu Glu Gln Trp Tyr
        355                 360                 365

Arg Arg Pro Leu Trp Glu Ser Gly Pro Thr Val Asp Met Pro Val Pro
    370                 375                 380

Ser Ser Phe Asn Asp Ile Ser Gln Asp Trp Arg Leu Arg His Phe Val
385                 390                 395                 400

Gly Trp Val Trp Tyr Glu Arg Glu Val Ile Leu Pro Glu Arg Trp Thr
                405                 410                 415

Gln Asp Leu Arg Thr Arg Val Val Leu Arg Ile Gly Ser Ala His Ser
            420                 425                 430
```

```
Tyr Ala Ile Val Trp Val Asn Gly Val Asp Thr Leu Glu His Glu Gly
        435                 440                 445

Gly Tyr Leu Pro Phe Glu Ala Asp Ile Ser Asn Leu Val Gln Val Gly
    450                 455                 460

Pro Leu Pro Ser Arg Leu Arg Ile Thr Ile Ala Ile Asn Asn Thr Leu
465                 470                 475                 480

Thr Pro Thr Thr Leu Pro Pro Gly Thr Ile Gln Tyr Leu Thr Asp Thr
                485                 490                 495

Ser Lys Tyr Pro Lys Gly Tyr Phe Val Gln Asn Thr Tyr Phe Asp Phe
            500                 505                 510

Phe Asn Tyr Ala Gly Leu Gln Arg Ser Val Leu Leu Tyr Thr Thr Pro
        515                 520                 525

Thr Thr Tyr Ile Asp Asp Ile Thr Val Thr Thr Ser Val Glu Gln Asp
    530                 535                 540

Ser Gly Leu Val Asn Tyr Gln Ile Ser Val Lys Gly Ser Asn Leu Phe
545                 550                 555                 560

Lys Leu Glu Val Arg Leu Leu Asp Ala Glu Asn Lys Val Val Ala Asn
                565                 570                 575

Gly Thr Gly Thr Gln Gly Gln Leu Lys Val Pro Gly Val Ser Leu Trp
            580                 585                 590

Trp Pro Tyr Leu Met His Glu Arg Pro Ala Tyr Leu Tyr Ser Leu Glu
        595                 600                 605

Val Gln Leu Thr Ala Gln Thr Ser Leu Gly Pro Val Ser Asp Phe Tyr
    610                 615                 620

Thr Leu Pro Val Gly Ile Arg Thr Val Ala Val Thr Lys Ser Gln Phe
625                 630                 635                 640

Leu Ile Asn Gly Lys Pro Phe Tyr Phe His Gly Val Asn Lys His Glu
                645                 650                 655

Asp Ala Asp Ile Arg Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Leu Leu Val Lys
            660                 665                 670

Asp Phe Asn Leu Leu Arg Trp Leu Gly Ala Asn Ala Phe Arg Thr Ser
        675                 680                 685
```

```
His Tyr Pro Tyr Ala Glu Glu Val Met Gln Met Cys Asp Arg Tyr Gly
    690                 695                 700

Ile Val Val Ile Asp Glu Cys Pro Gly Val Gly Leu Ala Leu Pro Gln
705                 710                 715                 720

Phe Phe Asn Asn Val Ser Leu His His His Met Gln Val Met Glu Glu
                725                 730                 735

Val Val Arg Arg Asp Lys Asn His Pro Ala Val Val Met Trp Ser Val
            740                 745                 750

Ala Asn Glu Pro Ala Ser His Leu Glu Ser Ala Gly Tyr Tyr Leu Lys
        755                 760                 765

Met Val Ile Ala His Thr Lys Ser Leu Asp Pro Ser Arg Pro Val Thr
    770                 775                 780

Phe Val Ser Asn Ser Asn Tyr Ala Ala Asp Lys Gly Ala Pro Tyr Val
785                 790                 795                 800

Asp Val Ile Cys Leu Asn Ser Tyr Tyr Ser Trp Tyr His Asp Tyr Gly
                805                 810                 815

His Leu Glu Leu Ile Gln Leu Gln Leu Ala Thr Gln Phe Glu Asn Trp
            820                 825                 830

Tyr Lys Lys Tyr Gln Lys Pro Ile Ile Gln Ser Glu Tyr Gly Ala Glu
        835                 840                 845

Thr Ile Ala Gly Phe His Gln Asp Pro Pro Leu Met Phe Thr Glu Glu
    850                 855                 860

Tyr Gln Lys Ser Leu Leu Glu Gln Tyr His Leu Gly Leu Asp Gln Lys
865                 870                 875                 880

Arg Arg Lys Tyr Val Val Gly Glu Leu Ile Trp Asn Phe Ala Asp Phe
                885                 890                 895

Met Thr Glu Gln Ser Pro Thr Arg Val Leu Gly Asn Lys Lys Gly Ile
            900                 905                 910

Phe Thr Arg Gln Arg Gln Pro Lys Ser Ala Ala Phe Leu Leu Arg Glu
        915                 920                 925

Arg Tyr Trp Lys Ile Ala Asn Glu Thr Arg Tyr Pro His Ser Val Ala
    930                 935                 940
```

```
Lys Ser Gln Cys Leu Glu Asn Ser Leu Phe Thr
945                 950                 955
```

<210> 158
<211> 1090
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGALC, IgG4 HC-GALC

<400> 158

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
```

```
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Tyr
        435                 440                 445
```

```
Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly
    450                 455                 460

Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro
465                 470                 475                 480

Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe
                485                 490                 495

Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln
            500                 505                 510

Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp Glu
        515                 520                 525

Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys
    530                 535                 540

Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly
545                 550                 555                 560

Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr
                565                 570                 575

Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp
            580                 585                 590

Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala
        595                 600                 605

Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln
    610                 615                 620

Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala
625                 630                 635                 640

Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile Gly
                645                 650                 655

Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly
            660                 665                 670

Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met
        675                 680                 685

Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly
    690                 695                 700
```

```
Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu
705                 710                 715                 720

Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp
                725                 730                 735

Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His Thr
            740                 745                 750

Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly His
        755                 760                 765

Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn
    770                 775                 780

Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys Ile
785                 790                 795                 800

Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe
                805                 810                 815

Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr
            820                 825                 830

Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp
        835                 840                 845

Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu His
    850                 855                 860

Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly
865                 870                 875                 880

Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys
                885                 890                 895

Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe
            900                 905                 910

Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro
        915                 920                 925

Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile
    930                 935                 940

Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr
945                 950                 955                 960
```

```
Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro
                965                 970                 975

Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile
            980                 985                 990

Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile  Phe Phe Trp Ile Phe  Ala Asn Gly
        995                 1000                1005

Ser Tyr  Arg Val Thr Gly Asp  Leu Ala Gly Trp Ile  Ile Tyr Ala
    1010                1015                1020

Leu Gly  Arg Val Glu Val Thr  Ala Lys Lys Trp Tyr  Thr Leu Thr
    1025                1030                1035

Leu Thr  Ile Lys Gly His Phe  Thr Ser Gly Met Leu  Asn Asp Lys
    1040                1045                1050

Ser Leu  Trp Thr Asp Ile Pro  Val Asn Phe Pro Lys  Asn Gly Trp
    1055                1060                1065

Ala Ala  Ile Gly Thr His Ser  Phe Glu Phe Ala Gln  Phe Asp Asn
    1070                1075                1080

Phe Leu  Val Glu Ala Thr Arg
    1085                1090
```

<210> 159
<211> 1113
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGALC, IgG4 HC-GS5-GALC

<400> 159

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly
465                 470                 475                 480

Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser
                485                 490                 495

Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp
            500                 505                 510

Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val
        515                 520                 525

Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His
    530                 535                 540

Met His Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp
545                 550                 555                 560

Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly
                565                 570                 575
```

```
Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro
            580                 585                 590

Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val
        595                 600                 605

Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp
    610                 615                 620

Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met
625                 630                 635                 640

Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn
                645                 650                 655

Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe
            660                 665                 670

Lys Val Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala
        675                 680                 685

Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe
    690                 695                 700

Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu
705                 710                 715                 720

Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn
                725                 730                 735

Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu
            740                 745                 750

Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro
        755                 760                 765

Val Trp Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr
    770                 775                 780

Tyr Leu Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala
785                 790                 795                 800

Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser
                805                 810                 815

His Lys His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val
            820                 825                 830
```

```
Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile
        835                 840                 845

Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg
    850                 855                 860

Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly
865                 870                 875                 880

Ser Phe Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr
                885                 890                 895

Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln
            900                 905                 910

Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe
        915                 920                 925

Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr
    930                 935                 940

Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln
945                 950                 955                 960

Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr
                965                 970                 975

Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys
            980                 985                 990

Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro Asp  Thr Gly Gly Val Phe  Ile Ala Gly
        995                 1000                1005

Arg Val  Asn Lys Gly Gly Ile  Leu Ile Arg Ser Ala  Arg Gly Ile
    1010                1015                1020

Phe Phe  Trp Ile Phe Ala Asn  Gly Ser Tyr Arg Val  Thr Gly Asp
    1025                1030                1035

Leu Ala  Gly Trp Ile Ile Tyr  Ala Leu Gly Arg Val  Glu Val Thr
    1040                1045                1050

Ala Lys  Lys Trp Tyr Thr Leu  Thr Leu Thr Ile Lys  Gly His Phe
    1055                1060                1065

Thr Ser  Gly Met Leu Asn Asp  Lys Ser Leu Trp Thr  Asp Ile Pro
    1070                1075                1080
```

Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser
1085 1090 1095

Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
1100 1105 1110

<210> 160
<211> 1138
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGALC, IgG4 HC-GS10-GALC

<400> 160

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430
```

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr
                485                 490                 495

Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly
            500                 505                 510

Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro
        515                 520                 525

Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe
    530                 535                 540

Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln
545                 550                 555                 560

Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp Glu
                565                 570                 575

Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys
            580                 585                 590

Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly
        595                 600                 605

Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr
    610                 615                 620

Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp
625                 630                 635                 640

Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala
                645                 650                 655

Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln
            660                 665                 670

Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala
        675                 680                 685
```

```
Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile Gly
    690                 695                 700

Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly
705                 710                 715                 720

Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met
                725                 730                 735

Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly
            740                 745                 750

Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu
        755                 760                 765

Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp
    770                 775                 780

Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His Thr
785                 790                 795                 800

Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly His
                805                 810                 815

Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn
            820                 825                 830

Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys Ile
        835                 840                 845

Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe
    850                 855                 860

Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr
865                 870                 875                 880

Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp
                885                 890                 895

Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu His
            900                 905                 910

Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly
        915                 920                 925

Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys
    930                 935                 940
```

```
Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe
945                 950                 955                 960


Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro
                965                 970                 975


Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile
            980                 985                 990


Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn  Thr Ile Ser Ile Ile  Gly Asp Tyr
        995                 1000                1005


Asn Trp  Thr Asn Leu Thr Ile  Lys Cys Asp Val Tyr  Ile Glu Thr
    1010                1015                1020


Pro Asp  Thr Gly Gly Val Phe  Ile Ala Gly Arg Val  Asn Lys Gly
    1025                1030                1035


Gly Ile  Leu Ile Arg Ser Ala  Arg Gly Ile Phe Phe  Trp Ile Phe
    1040                1045                1050


Ala Asn  Gly Ser Tyr Arg Val  Thr Gly Asp Leu Ala  Gly Trp Ile
    1055                1060                1065


Ile Tyr  Ala Leu Gly Arg Val  Glu Val Thr Ala Lys  Lys Trp Tyr
    1070                1075                1080


Thr Leu  Thr Leu Thr Ile Lys  Gly His Phe Thr Ser  Gly Met Leu
    1085                1090                1095


Asn Asp  Lys Ser Leu Trp Thr  Asp Ile Pro Val Asn  Phe Pro Lys
    1100                1105                1110


Asn Gly  Trp Ala Ala Ile Gly  Thr His Ser Phe Glu  Phe Ala Gln
    1115                1120                1125


Phe Asp  Asn Phe Leu Val Glu  Ala Thr Arg
    1130                1135
```

<210> 161
<211> 1188
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hGALC, IgG4 HC-GS20-GALC

<400> 161

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510
```

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly
545                 550                 555                 560

Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn
                565                 570                 575

Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro
            580                 585                 590

Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp
        595                 600                 605

Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu
    610                 615                 620

Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala
625                 630                 635                 640

Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe
                645                 650                 655

Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln
            660                 665                 670

Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr
        675                 680                 685

His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr
    690                 695                 700

Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly
705                 710                 715                 720

Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile
                725                 730                 735

Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val
            740                 745                 750

Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu
        755                 760                 765
```

```
Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser
    770                 775                 780

Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile
785                 790                 795                 800

Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr
                805                 810                 815

Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu
            820                 825                 830

Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala
        835                 840                 845

His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val
    850                 855                 860

Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu
865                 870                 875                 880

Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys
                885                 890                 895

Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala
            900                 905                 910

Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val
        915                 920                 925

Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln
    930                 935                 940

Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser
945                 950                 955                 960

Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg
                965                 970                 975

Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr
            980                 985                 990

Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp  Tyr Pro Phe Phe Ser  Glu Ala Pro
        995                 1000                1005

Asn Phe  Ala Asp Gln Thr Gly  Val Phe Glu Tyr Phe  Thr Asn Ile
    1010                1015                1020
```

```
Glu Asp  Pro Gly Glu His His  Phe Thr Leu Arg Gln  Val Leu Asn
    1025                1030                1035

Gln Arg  Pro Ile Thr Trp Ala  Ala Asp Ala Ser Asn  Thr Ile Ser
    1040                1045                1050

Ile Ile  Gly Asp Tyr Asn Trp  Thr Asn Leu Thr Ile  Lys Cys Asp
    1055                1060                1065

Val Tyr  Ile Glu Thr Pro Asp  Thr Gly Gly Val Phe  Ile Ala Gly
    1070                1075                1080

Arg Val  Asn Lys Gly Gly Ile  Leu Ile Arg Ser Ala  Arg Gly Ile
    1085                1090                1095

Phe Phe  Trp Ile Phe Ala Asn  Gly Ser Tyr Arg Val  Thr Gly Asp
    1100                1105                1110

Leu Ala  Gly Trp Ile Ile Tyr  Ala Leu Gly Arg Val  Glu Val Thr
    1115                1120                1125

Ala Lys  Lys Trp Tyr Thr Leu  Thr Leu Thr Ile Lys  Gly His Phe
    1130                1135                1140

Thr Ser  Gly Met Leu Asn Asp  Lys Ser Leu Trp Thr  Asp Ile Pro
    1145                1150                1155

Val Asn  Phe Pro Lys Asn Gly  Trp Ala Ala Ile Gly  Thr His Ser
    1160                1165                1170

Phe Glu  Phe Ala Gln Phe Asp  Asn Phe Leu Val Glu  Ala Thr Arg
    1175                1180                1185
```

<210> 162
<211> 884
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGALC, Fab HC-GS3-GALC

<400> 162

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30
```

```
Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly
                245                 250                 255

Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn
            260                 265                 270

Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro
        275                 280                 285
```

```
Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp
    290                 295                 300

Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu
305                 310                 315                 320

Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala
                325                 330                 335

Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe
            340                 345                 350

Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln
        355                 360                 365

Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr
    370                 375                 380

His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr
385                 390                 395                 400

Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly
                405                 410                 415

Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile
            420                 425                 430

Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val
        435                 440                 445

Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu
    450                 455                 460

Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser
465                 470                 475                 480

Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile
                485                 490                 495

Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr
            500                 505                 510

Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu
        515                 520                 525

Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala
    530                 535                 540
```

```
His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val
545                 550                 555                 560

Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu
                565                 570                 575

Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys
            580                 585                 590

Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala
        595                 600                 605

Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val
    610                 615                 620

Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln
625                 630                 635                 640

Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser
                645                 650                 655

Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg
            660                 665                 670

Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr
        675                 680                 685

Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro
    690                 695                 700

Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu
705                 710                 715                 720

Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg
                725                 730                 735

Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly
            740                 745                 750

Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu
        755                 760                 765

Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly
    770                 775                 780

Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala
785                 790                 795                 800
```

```
Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr
                805                 810                 815

Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr
            820                 825                 830

Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser
        835                 840                 845

Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala
    850                 855                 860

Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val
865                 870                 875                 880

Glu Ala Thr Arg
```

<210> 163
<211> 894
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGALC, Fab HC-GS5-GALC

<400> 163

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
```

```
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp
                245                 250                 255

Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg
        275                 280                 285

Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu
    290                 295                 300

His Ile Leu Lys Val Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly
305                 310                 315                 320

Thr Glu Pro Ser His Met His Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg
                325                 330                 335

Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn
            340                 345                 350

Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val
```

```
    370                 375                 380

Val Thr Trp Ile Val Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp
385                 390                 395                 400

Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys
                405                 410                 415

Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile
            420                 425                 430

Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu
        435                 440                 445

Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro
    450                 455                 460

Gly Thr His Ser Ala Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp
465                 470                 475                 480

Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys
                485                 490                 495

Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser
            500                 505                 510

Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr
        515                 520                 525

Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr
    530                 535                 540

Val Val Glu Ser Pro Val Trp Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr
545                 550                 555                 560

Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly
                565                 570                 575

Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile
            580                 585                 590

Ile Glu Thr Met Ser His Lys His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu
        595                 600                 605

Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly
    610                 615                 620

Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly
```

625 630 635 640

Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu
660 665 670

Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu
675 680 685

Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn
690 695 700

Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr
705 710 715 720

Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His
725 730 735

Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala
740 745 750

Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn
755 760 765

Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly
770 775 780

Val Phe Ile Ala Gly Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser
785 790 795 800

Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val
805 810 815

Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu
820 825 830

Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His
835 840 845

Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro
850 855 860

Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe
865 870 875 880

Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg

885 890

<210> 164
<211> 919
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGALC, Fab HC-GS10-GALC

<400> 164

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly Arg Glu
        275                 280                 285

Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser Arg Leu
    290                 295                 300

Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp Tyr Leu
305                 310                 315                 320

Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val Glu Ile
                325                 330                 335

Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His Met His
            340                 345                 350

Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp Leu Met
        355                 360                 365

Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly Leu Pro
    370                 375                 380

Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro Tyr Val
385                 390                 395                 400

Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val Gly Ala
                405                 410                 415

Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp Asn Glu
            420                 425                 430

Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met Leu Asn
        435                 440                 445

Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn Leu Trp
    450                 455                 460
```

```
Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe Lys Val
465                 470                 475                 480

Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala Lys Asp
                485                 490                 495

Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe Ser Thr
            500                 505                 510

Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu Asn Gln
        515                 520                 525

Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn Leu Val
    530                 535                 540

Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu Met Thr
545                 550                 555                 560

Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro Val Trp
                565                 570                 575

Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr Tyr Leu
            580                 585                 590

Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala Leu Thr
        595                 600                 605

Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser His Lys
    610                 615                 620

His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val Ser Gln
625                 630                 635                 640

Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile Pro Glu
                645                 650                 655

Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg Phe Leu
            660                 665                 670

Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        675                 680                 685

Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr Leu Thr
    690                 695                 700

Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln Pro Phe
705                 710                 715                 720
```

```
Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe Phe Ser
                725                 730                 735

Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr Phe Thr
            740                 745                 750

Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln Val Leu
        755                 760                 765

Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr Ile Ser
    770                 775                 780

Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys Asp Val
785                 790                 795                 800

Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly Arg Val
                805                 810                 815

Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe Phe Trp
            820                 825                 830

Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala Gly Trp
        835                 840                 845

Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys Trp Tyr
    850                 855                 860

Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met Leu Asn
865                 870                 875                 880

Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys Asn Gly
                885                 890                 895

Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe Asp Asn
            900                 905                 910

Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
        915
```

<210> 165
<211> 969
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hGALC, Fab HC-GS20-GALC

<400> 165

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255
```

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Val Leu Asp Asp Ser Asp Gly Leu Gly
                325                 330                 335

Arg Glu Phe Asp Gly Ile Gly Ala Val Ser Gly Gly Gly Ala Thr Ser
            340                 345                 350

Arg Leu Leu Val Asn Tyr Pro Glu Pro Tyr Arg Ser Gln Ile Leu Asp
        355                 360                 365

Tyr Leu Phe Lys Pro Asn Phe Gly Ala Ser Leu His Ile Leu Lys Val
    370                 375                 380

Glu Ile Gly Gly Asp Gly Gln Thr Thr Asp Gly Thr Glu Pro Ser His
385                 390                 395                 400

Met His Tyr Ala Leu Asp Glu Asn Tyr Phe Arg Gly Tyr Glu Trp Trp
                405                 410                 415

Leu Met Lys Glu Ala Lys Lys Arg Asn Pro Asn Ile Thr Leu Ile Gly
            420                 425                 430

Leu Pro Trp Ser Phe Pro Gly Trp Leu Gly Lys Gly Phe Asp Trp Pro
        435                 440                 445

Tyr Val Asn Leu Gln Leu Thr Ala Tyr Tyr Val Val Thr Trp Ile Val
    450                 455                 460

Gly Ala Lys Arg Tyr His Asp Leu Asp Ile Asp Tyr Ile Gly Ile Trp
465                 470                 475                 480

Asn Glu Arg Ser Tyr Asn Ala Asn Tyr Ile Lys Ile Leu Arg Lys Met
                485                 490                 495

Leu Asn Tyr Gln Gly Leu Gln Arg Val Lys Ile Ile Ala Ser Asp Asn
            500                 505                 510
```

```
Leu Trp Glu Ser Ile Ser Ala Ser Met Leu Leu Asp Ala Glu Leu Phe
        515                 520                 525

Lys Val Val Asp Val Ile Gly Ala His Tyr Pro Gly Thr His Ser Ala
    530                 535                 540

Lys Asp Ala Lys Leu Thr Gly Lys Lys Leu Trp Ser Ser Glu Asp Phe
545                 550                 555                 560

Ser Thr Leu Asn Ser Asp Met Gly Ala Gly Cys Trp Gly Arg Ile Leu
                565                 570                 575

Asn Gln Asn Tyr Ile Asn Gly Tyr Met Thr Ser Thr Ile Ala Trp Asn
            580                 585                 590

Leu Val Ala Ser Tyr Tyr Glu Gln Leu Pro Tyr Gly Arg Cys Gly Leu
        595                 600                 605

Met Thr Ala Gln Glu Pro Trp Ser Gly His Tyr Val Val Glu Ser Pro
    610                 615                 620

Val Trp Val Ser Ala His Thr Thr Gln Phe Thr Gln Pro Gly Trp Tyr
625                 630                 635                 640

Tyr Leu Lys Thr Val Gly His Leu Glu Lys Gly Gly Ser Tyr Val Ala
                645                 650                 655

Leu Thr Asp Gly Leu Gly Asn Leu Thr Ile Ile Ile Glu Thr Met Ser
            660                 665                 670

His Lys His Ser Lys Cys Ile Arg Pro Phe Leu Pro Tyr Phe Asn Val
        675                 680                 685

Ser Gln Gln Phe Ala Thr Phe Val Leu Lys Gly Ser Phe Ser Glu Ile
    690                 695                 700

Pro Glu Leu Gln Val Trp Tyr Thr Lys Leu Gly Lys Thr Ser Glu Arg
705                 710                 715                 720

Phe Leu Phe Lys Gln Leu Asp Ser Leu Trp Leu Leu Asp Ser Asp Gly
                725                 730                 735

Ser Phe Thr Leu Ser Leu His Glu Asp Glu Leu Phe Thr Leu Thr Thr
            740                 745                 750

Leu Thr Thr Gly Arg Lys Gly Ser Tyr Pro Leu Pro Pro Lys Ser Gln
        755                 760                 765
```

```
Pro Phe Pro Ser Thr Tyr Lys Asp Asp Phe Asn Val Asp Tyr Pro Phe
    770                 775                 780

Phe Ser Glu Ala Pro Asn Phe Ala Asp Gln Thr Gly Val Phe Glu Tyr
785                 790                 795                 800

Phe Thr Asn Ile Glu Asp Pro Gly Glu His His Phe Thr Leu Arg Gln
                805                 810                 815

Val Leu Asn Gln Arg Pro Ile Thr Trp Ala Ala Asp Ala Ser Asn Thr
            820                 825                 830

Ile Ser Ile Ile Gly Asp Tyr Asn Trp Thr Asn Leu Thr Ile Lys Cys
        835                 840                 845

Asp Val Tyr Ile Glu Thr Pro Asp Thr Gly Gly Val Phe Ile Ala Gly
    850                 855                 860

Arg Val Asn Lys Gly Gly Ile Leu Ile Arg Ser Ala Arg Gly Ile Phe
865                 870                 875                 880

Phe Trp Ile Phe Ala Asn Gly Ser Tyr Arg Val Thr Gly Asp Leu Ala
                885                 890                 895

Gly Trp Ile Ile Tyr Ala Leu Gly Arg Val Glu Val Thr Ala Lys Lys
            900                 905                 910

Trp Tyr Thr Leu Thr Leu Thr Ile Lys Gly His Phe Thr Ser Gly Met
        915                 920                 925

Leu Asn Asp Lys Ser Leu Trp Thr Asp Ile Pro Val Asn Phe Pro Lys
    930                 935                 940

Asn Gly Trp Ala Ala Ile Gly Thr His Ser Phe Glu Phe Ala Gln Phe
945                 950                 955                 960

Asp Asn Phe Leu Val Glu Ala Thr Arg
                965
```

<210> 166
<211> 821
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hAC, IgG4 HC-AC

<400> 166

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gln
        435                 440                 445

His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro
    450                 455                 460

Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu
465                 470                 475                 480

Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala
                485                 490                 495

Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr
            500                 505                 510
```

```
Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu Pro
        515                 520                 525

Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly
    530                 535                 540

Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn
545                 550                 555                 560

Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp
                565                 570                 575

Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val Phe
            580                 585                 590

Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu
        595                 600                 605

Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val
    610                 615                 620

Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly Phe
625                 630                 635                 640

Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn
                645                 650                 655

Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val
            660                 665                 670

Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser
        675                 680                 685

Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro
    690                 695                 700

Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile
705                 710                 715                 720

Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys
                725                 730                 735

Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His
            740                 745                 750

Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn
        755                 760                 765
```

```
Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu
    770                 775                 780

Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile
785                 790                 795                 800

Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp
                805                 810                 815

Pro Cys Ile Gly Trp
            820
```

<210> 167
<211> 844
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hAC, IgG4 HC-GS5-AC

<400> 167

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
```

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys
465                 470                 475                 480

Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val
                485                 490                 495

Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His
            500                 505                 510

Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser
        515                 520                 525

Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln
    530                 535                 540

Val Val Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro
545                 550                 555                 560

Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu
                565                 570                 575

Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys
            580                 585                 590

Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg
        595                 600                 605

Asn Met Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr
    610                 615                 620

Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe
625                 630                 635                 640

Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr
                645                 650                 655
```

```
Val Gly Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu
            660                 665                 670

Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp
        675                 680                 685

Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr
    690                 695                 700

Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr
705                 710                 715                 720

Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln
                725                 730                 735

Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp
            740                 745                 750

Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr
        755                 760                 765

Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr
    770                 775                 780

Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe
785                 790                 795                 800

Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu
                805                 810                 815

Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr
            820                 825                 830

Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
        835                 840
```

<210> 168
<211> 869
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hAC, IgG4 HC-GS10-AC

<400> 168

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270
```

```
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
                485                 490                 495

His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro
            500                 505                 510

Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu
        515                 520                 525
```

```
Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala
    530                 535                 540

Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr
545                 550                 555                 560

Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu Pro
                565                 570                 575

Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly
            580                 585                 590

Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn
        595                 600                 605

Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp
    610                 615                 620

Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val Phe
625                 630                 635                 640

Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu
                645                 650                 655

Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val
            660                 665                 670

Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly Phe
        675                 680                 685

Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn
    690                 695                 700

Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val
705                 710                 715                 720

Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser
                725                 730                 735

Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro
            740                 745                 750

Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile
        755                 760                 765

Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys
    770                 775                 780
```

```
Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His
785                 790                 795                 800


Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn
                805                 810                 815


Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu
            820                 825                 830


Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile
        835                 840                 845


Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp
    850                 855                 860


Pro Cys Ile Gly Trp
865
```

<210> 169
<211> 919
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hAC, IgG4 HC-GS20-AC

<400> 169

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365
```

```
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr
545                 550                 555                 560

Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile
                565                 570                 575

Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp
            580                 585                 590

Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile
        595                 600                 605

Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys
    610                 615                 620
```

```
Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met
625                 630                 635                 640

Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser
                645                 650                 655

Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala
            660                 665                 670

Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly
        675                 680                 685

Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu
    690                 695                 700

Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys
705                 710                 715                 720

Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr
                725                 730                 735

Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser
            740                 745                 750

Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys
        755                 760                 765

Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser
    770                 775                 780

Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu
785                 790                 795                 800

Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys
                805                 810                 815

Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp
            820                 825                 830

Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp
        835                 840                 845

Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys
    850                 855                 860

Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp
865                 870                 875                 880
```

Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr
885 890 895

Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys
900 905 910

Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
915

<210> 170
<211> 615
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hAC, Fab HC-GS3-AC

<400> 170

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

```
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr
                245                 250                 255

Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile
            260                 265                 270

Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp
        275                 280                 285

Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile
    290                 295                 300

Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys
305                 310                 315                 320

Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met
                325                 330                 335

Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser
            340                 345                 350

Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala
        355                 360                 365

Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly
    370                 375                 380

Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu
385                 390                 395                 400

Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys
                405                 410                 415

Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr
```

```
            420                 425                 430

Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser
        435                 440                 445

Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys
    450                 455                 460

Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser
465                 470                 475                 480

Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu
                485                 490                 495

Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys
            500                 505                 510

Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp
        515                 520                 525

Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp
    530                 535                 540

Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys
545                 550                 555                 560

Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp
                565                 570                 575

Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr
            580                 585                 590

Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys
        595                 600                 605

Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
    610                 615
```

<210> 171
<211> 625
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hAC, Fab HC-GS5-AC

<400> 171

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro
                245                 250                 255

Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr
            260                 265                 270
```

```
Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro
        275                 280                 285

Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys
    290                 295                 300

Val Ile Val Asn Ser Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser
305                 310                 315                 320

Gly Lys Ile Met Gln Val Val Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly
                325                 330                 335

Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val
            340                 345                 350

Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu
        355                 360                 365

Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His
    370                 375                 380

Leu Ile His Gly Arg Asn Met Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn
385                 390                 395                 400

Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser
            420                 425                 430

Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu
        435                 440                 445

Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu
    450                 455                 460

Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly
465                 470                 475                 480

Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala
                485                 490                 495

Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile
            500                 505                 510

Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg
        515                 520                 525
```

```
Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp
    530                 535                 540

Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu
545                 550                 555                 560

Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln
                565                 570                 575

Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro
            580                 585                 590

Val Leu Asn Lys Leu Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys
        595                 600                 605

Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly
    610                 615                 620

Trp
625
```

<210> 172
<211> 650
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hAC, Fab HC-GS10-AC

<400> 172

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys Arg Lys
        275                 280                 285

Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val Pro Trp
    290                 295                 300

Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His Glu Leu
305                 310                 315                 320

Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser Leu Lys
                325                 330                 335

Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln Val Val
            340                 345                 350
```

```
Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro Phe Glu
        355                 360                 365

Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu Gly Glu
    370                 375                 380

Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys Thr Ser
385                 390                 395                 400

Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg Asn Met
                405                 410                 415

Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr Trp Val
            420                 425                 430

Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe Gln Arg
        435                 440                 445

Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr Val Gly
    450                 455                 460

Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu Asn Glu
465                 470                 475                 480

Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp Ile Leu
                485                 490                 495

Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr Val Leu
            500                 505                 510

Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr Lys Thr
        515                 520                 525

Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln Ser Gly
    530                 535                 540

Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp Val Tyr
545                 550                 555                 560

Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr Asn Tyr
                565                 570                 575

Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr Pro Ala
            580                 585                 590

Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe Glu Thr
        595                 600                 605
```

```
Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu Thr Val
    610                 615                 620

Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr Tyr Leu
625                 630                 635                 640

Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
                645                 650
```

<210> 173
<211> 700
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> аминокислотная последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hAC, Fab HC-GS20-AC

<400> 173

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln His Ala Pro Pro Trp Thr Glu Asp Cys
                325                 330                 335

Arg Lys Ser Thr Tyr Pro Pro Ser Gly Pro Thr Tyr Arg Gly Ala Val
            340                 345                 350

Pro Trp Tyr Thr Ile Asn Leu Asp Leu Pro Pro Tyr Lys Arg Trp His
        355                 360                 365

Glu Leu Met Leu Asp Lys Ala Pro Val Leu Lys Val Ile Val Asn Ser
    370                 375                 380

Leu Lys Asn Met Ile Asn Thr Phe Val Pro Ser Gly Lys Ile Met Gln
385                 390                 395                 400

Val Val Asp Glu Lys Leu Pro Gly Leu Leu Gly Asn Phe Pro Gly Pro
                405                 410                 415
```

```
Phe Glu Glu Glu Met Lys Gly Ile Ala Ala Val Thr Asp Ile Pro Leu
            420                 425                 430

Gly Glu Ile Ile Ser Phe Asn Ile Phe Tyr Glu Leu Phe Thr Ile Cys
        435                 440                 445

Thr Ser Ile Val Ala Glu Asp Lys Lys Gly His Leu Ile His Gly Arg
    450                 455                 460

Asn Met Asp Phe Gly Val Phe Leu Gly Trp Asn Ile Asn Asn Asp Thr
465                 470                 475                 480

Trp Val Ile Thr Glu Gln Leu Lys Pro Leu Thr Val Asn Leu Asp Phe
                485                 490                 495

Gln Arg Asn Asn Lys Thr Val Phe Lys Ala Ser Ser Phe Ala Gly Tyr
            500                 505                 510

Val Gly Met Leu Thr Gly Phe Lys Pro Gly Leu Phe Ser Leu Thr Leu
        515                 520                 525

Asn Glu Arg Phe Ser Ile Asn Gly Gly Tyr Leu Gly Ile Leu Glu Trp
    530                 535                 540

Ile Leu Gly Lys Lys Asp Val Met Trp Ile Gly Phe Leu Thr Arg Thr
545                 550                 555                 560

Val Leu Glu Asn Ser Thr Ser Tyr Glu Glu Ala Lys Asn Leu Leu Thr
                565                 570                 575

Lys Thr Lys Ile Leu Ala Pro Ala Tyr Phe Ile Leu Gly Gly Asn Gln
            580                 585                 590

Ser Gly Glu Gly Cys Val Ile Thr Arg Asp Arg Lys Glu Ser Leu Asp
        595                 600                 605

Val Tyr Glu Leu Asp Ala Lys Gln Gly Arg Trp Tyr Val Val Gln Thr
    610                 615                 620

Asn Tyr Asp Arg Trp Lys His Pro Phe Phe Leu Asp Asp Arg Arg Thr
625                 630                 635                 640

Pro Ala Lys Met Cys Leu Asn Arg Thr Ser Gln Glu Asn Ile Ser Phe
                645                 650                 655

Glu Thr Met Tyr Asp Val Leu Ser Thr Lys Pro Val Leu Asn Lys Leu
            660                 665                 670
```

```
Thr Val Tyr Thr Thr Leu Ile Asp Val Thr Lys Gly Gln Phe Glu Thr
        675                 680                 685


Tyr Leu Arg Asp Cys Pro Asp Pro Cys Ile Gly Trp
    690                 695                 700
```

<210> 174
<211> 882
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> Amino FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hFUCA1, IgG4 HC-FUCA1

<400> 174

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125


Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140


Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160


Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
```

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430
```

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gln
        435                 440                 445

Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro
    450                 455                 460

Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His Trp
465                 470                 475                 480

Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp His
                485                 490                 495

Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn
            500                 505                 510

Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala
        515                 520                 525

Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly
    530                 535                 540

Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn
545                 550                 555                 560

Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro
                565                 570                 575

His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn
            580                 585                 590

Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu
        595                 600                 605

Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser
    610                 615                 620

Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro
625                 630                 635                 640

Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp
                645                 650                 655

Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys
            660                 665                 670

Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His
        675                 680                 685
```

```
His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu
    690                 695                 700

Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp
705                 710                 715                 720

Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu
                725                 730                 735

Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu
            740                 745                 750

Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln
        755                 760                 765

Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala
    770                 775                 780

Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr
785                 790                 795                 800

Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu
                805                 810                 815

His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr
            820                 825                 830

Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp
        835                 840                 845

Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro
    850                 855                 860

Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly
865                 870                 875                 880

Val Lys
```

<210> 175
<211> 905
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hFUCA1, IgG4 HC-GS5-FUCA1

<400> 175

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255
```

```
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp
465                 470                 475                 480

Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys
                485                 490                 495

Phe Gly Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly
            500                 505                 510
```

```
Ser Glu Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr
        515                 520                 525

Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp
    530                 535                 540

Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala
545                 550                 555                 560

Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys
                565                 570                 575

His His Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp
            580                 585                 590

Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly
        595                 600                 605

Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu
    610                 615                 620

Leu Glu Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe
625                 630                 635                 640

Lys Thr Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp
                645                 650                 655

Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp
            660                 665                 670

Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu
        675                 680                 685

Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp
    690                 695                 700

Gly Gln Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp
705                 710                 715                 720

Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr
                725                 730                 735

Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser
            740                 745                 750

Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val
        755                 760                 765
```

```
Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly
    770                 775                 780

Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp
785                 790                 795                 800

Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val
                805                 810                 815

Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser
            820                 825                 830

Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn
        835                 840                 845

Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly
    850                 855                 860

Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe
865                 870                 875                 880

Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala
                885                 890                 895

Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
            900                 905
```

<210> 176
<211> 930
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hFUCA1, IgG4 HC-GS10-FUCA1

<400> 176

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60
```

```
Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

```
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
                485                 490                 495

Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro
            500                 505                 510

Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His Trp
        515                 520                 525

Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp His
    530                 535                 540

Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn
545                 550                 555                 560

Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala
                565                 570                 575
```

```
Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly
            580                 585                 590

Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn
        595                 600                 605

Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro
    610                 615                 620

His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn
625                 630                 635                 640

Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu
                645                 650                 655

Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser
            660                 665                 670

Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro
        675                 680                 685

Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp
    690                 695                 700

Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys
705                 710                 715                 720

Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His
                725                 730                 735

His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu
            740                 745                 750

Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp
        755                 760                 765

Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu
    770                 775                 780

Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu
785                 790                 795                 800

Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln
                805                 810                 815

Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala
            820                 825                 830
```

```
Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr
        835                 840                 845

Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu
    850                 855                 860

His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr
865                 870                 875                 880

Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp
                885                 890                 895

Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro
            900                 905                 910

Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly
        915                 920                 925

Val Lys
    930
```

<210> 177
<211> 980
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hFUCA1, IgG4 HC-GS20-FUCA1

<400> 177

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350
```

```
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser
545                 550                 555                 560

Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile
                565                 570                 575

His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp
            580                 585                 590

Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg
        595                 600                 605
```

```
Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe
    610                 615                 620

Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala
625                 630                 635                 640

Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe
                645                 650                 655

Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val
            660                 665                 670

Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys
        675                 680                 685

Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His
    690                 695                 700

Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe
705                 710                 715                 720

Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr
                725                 730                 735

Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr
            740                 745                 750

Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro
        755                 760                 765

Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser
    770                 775                 780

Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln
785                 790                 795                 800

Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe
                805                 810                 815

Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu
            820                 825                 830

Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn
        835                 840                 845

Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile
    850                 855                 860
```

```
Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly
865                 870                 875                 880

Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn
                885                 890                 895

Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile
            900                 905                 910

Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile
        915                 920                 925

Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu
    930                 935                 940

Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln
945                 950                 955                 960

Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu
                965                 970                 975

Thr Gly Val Lys
            980
```

<210> 178
<211> 676
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hFUCA1, Fab HC-GS3-FUCA1

<400> 178

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser
                245                 250                 255

Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile
            260                 265                 270

His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp
        275                 280                 285

Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg
    290                 295                 300

Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe
305                 310                 315                 320

Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala
                325                 330                 335
```

```
Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe
            340                 345                 350

Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val
        355                 360                 365

Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys
    370                 375                 380

Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His
385                 390                 395                 400

Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe
                405                 410                 415

Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr
            420                 425                 430

Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr
        435                 440                 445

Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro
    450                 455                 460

Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser
465                 470                 475                 480

Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln
                485                 490                 495

Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe
            500                 505                 510

Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu
        515                 520                 525

Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn
    530                 535                 540

Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile
545                 550                 555                 560

Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly
                565                 570                 575

Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn
            580                 585                 590
```

Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile
595 600 605

Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile
610 615 620

Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu
625 630 635 640

Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln
645 650 655

Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu
660 665 670

Thr Gly Val Lys
675

<210> 179
<211> 686
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hFUCA1, Fab HC-GS5-FUCA1

<400> 179

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg
                245                 250                 255

Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp
            260                 265                 270

Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser
        275                 280                 285

Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu
    290                 295                 300

Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly
305                 310                 315                 320

Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His
                325                 330                 335

Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val
            340                 345                 350

Val Leu Thr Thr Lys His His Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro
        355                 360                 365
```

```
Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu
    370                 375                 380

Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly
385                 390                 395                 400

Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp
                405                 410                 415

Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met
            420                 425                 430

Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp
        435                 440                 445

Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn
    450                 455                 460

Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val
465                 470                 475                 480

Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr
                485                 490                 495

Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys
            500                 505                 510

Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg
        515                 520                 525

Asp Met Ala Leu Ser Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu
    530                 535                 540

Leu Val Gln Thr Val Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly
545                 550                 555                 560

Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu
                565                 570                 575

Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser
            580                 585                 590

Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr
        595                 600                 605

Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu
    610                 615                 620
```

```
Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys
625                 630                 635                 640

Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro
                645                 650                 655

Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val
            660                 665                 670

Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
        675                 680                 685
```

<210> 180
<211> 711
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hFUCA1, Fab HC-GS10-FUCA1

<400> 180

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
```

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp Pro Ser
        275                 280                 285

Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys Phe Gly
    290                 295                 300

Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly Ser Glu
305                 310                 315                 320

Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr Gln Arg
                325                 330                 335

Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp Phe Gly
            340                 345                 350

Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala Asp Leu
        355                 360                 365

Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys His His
    370                 375                 380

Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp Asn Ser
385                 390                 395                 400
```

```
Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly Thr Ala
                405                 410                 415

Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu Leu Glu
            420                 425                 430

Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe Lys Thr
        435                 440                 445

Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp Leu Val
    450                 455                 460

Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp Glu Cys
465                 470                 475                 480

Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu Tyr Asn
                485                 490                 495

Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp Gly Gln
            500                 505                 510

Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp Lys Phe
        515                 520                 525

Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr Ser Ile
    530                 535                 540

Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser Asp Val
545                 550                 555                 560

Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val Ser Leu
                565                 570                 575

Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly Leu Ile
            580                 585                 590

Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp Leu Ser
        595                 600                 605

Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val Gln Trp
    610                 615                 620

Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser Ala Val
625                 630                 635                 640

Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn Leu Glu
                645                 650                 655
```

```
Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly Ile Gln
            660                 665                 670

Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe Ile Ser
        675                 680                 685

Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala Trp Thr
    690                 695                 700

Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
705                 710
```

<210> 181
<211> 761
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино FUCA1id последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hFUCA1, Fab HC-GS20-FUCA1

<400> 181

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
```

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Pro Arg Arg Tyr Thr Pro Asp Trp
                325                 330                 335

Pro Ser Leu Asp Ser Arg Pro Leu Pro Ala Trp Phe Asp Glu Ala Lys
            340                 345                 350

Phe Gly Val Phe Ile His Trp Gly Val Phe Ser Val Pro Ala Trp Gly
        355                 360                 365

Ser Glu Trp Phe Trp Trp His Trp Gln Gly Glu Gly Arg Pro Gln Tyr
    370                 375                 380

Gln Arg Phe Met Arg Asp Asn Tyr Pro Pro Gly Phe Ser Tyr Ala Asp
385                 390                 395                 400
```

```
Phe Gly Pro Gln Phe Thr Ala Arg Phe Phe His Pro Glu Glu Trp Ala
                405                 410                 415

Asp Leu Phe Gln Ala Ala Gly Ala Lys Tyr Val Val Leu Thr Thr Lys
            420                 425                 430

His His Glu Gly Phe Thr Asn Trp Pro Ser Pro Val Ser Trp Asn Trp
        435                 440                 445

Asn Ser Lys Asp Val Gly Pro His Arg Asp Leu Val Gly Glu Leu Gly
    450                 455                 460

Thr Ala Leu Arg Lys Arg Asn Ile Arg Tyr Gly Leu Tyr His Ser Leu
465                 470                 475                 480

Leu Glu Trp Phe His Pro Leu Tyr Leu Leu Asp Lys Lys Asn Gly Phe
                485                 490                 495

Lys Thr Gln His Phe Val Ser Ala Lys Thr Met Pro Glu Leu Tyr Asp
            500                 505                 510

Leu Val Asn Ser Tyr Lys Pro Asp Leu Ile Trp Ser Asp Gly Glu Trp
        515                 520                 525

Glu Cys Pro Asp Thr Tyr Trp Asn Ser Thr Asn Phe Leu Ser Trp Leu
    530                 535                 540

Tyr Asn Asp Ser Pro Val Lys Asp Glu Val Val Val Asn Asp Arg Trp
545                 550                 555                 560

Gly Gln Asn Cys Ser Cys His His Gly Gly Tyr Tyr Asn Cys Glu Asp
                565                 570                 575

Lys Phe Lys Pro Gln Ser Leu Pro Asp His Lys Trp Glu Met Cys Thr
            580                 585                 590

Ser Ile Asp Lys Phe Ser Trp Gly Tyr Arg Arg Asp Met Ala Leu Ser
        595                 600                 605

Asp Val Thr Glu Glu Ser Glu Ile Ile Ser Glu Leu Val Gln Thr Val
    610                 615                 620

Ser Leu Gly Gly Asn Tyr Leu Leu Asn Ile Gly Pro Thr Lys Asp Gly
625                 630                 635                 640

Leu Ile Val Pro Ile Phe Gln Glu Arg Leu Leu Ala Val Gly Lys Trp
                645                 650                 655
```

```
Leu Ser Ile Asn Gly Glu Ala Ile Tyr Ala Ser Lys Pro Trp Arg Val
            660                 665                 670

Gln Trp Glu Lys Asn Thr Thr Ser Val Trp Tyr Thr Ser Lys Gly Ser
        675                 680                 685

Ala Val Tyr Ala Ile Phe Leu His Trp Pro Glu Asn Gly Val Leu Asn
    690                 695                 700

Leu Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ser Thr Thr Lys Ile Thr Met Leu Gly
705                 710                 715                 720

Ile Gln Gly Asp Leu Lys Trp Ser Thr Asp Pro Asp Lys Gly Leu Phe
                725                 730                 735

Ile Ser Leu Pro Gln Leu Pro Pro Ser Ala Val Pro Ala Glu Phe Ala
            740                 745                 750

Trp Thr Ile Lys Leu Thr Gly Val Lys
        755                 760
```

<210> 182
<211> 1409
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hLAMAN, IgG4 HC-LAMAN

<400> 182

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350
```

```
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Ser Gly
        435                 440                 445

Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val His
    450                 455                 460

Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp
465                 470                 475                 480

Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val Gln
                485                 490                 495

Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg
            500                 505                 510

Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His Gln
        515                 520                 525

Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly
    530                 535                 540

Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala Ala
545                 550                 555                 560

Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe
                565                 570                 575

Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp His
            580                 585                 590

Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln
        595                 600                 605
```

```
Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys
    610                 615                 620

Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser
625                 630                 635                 640

Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro
                645                 650                 655

Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys Val
            660                 665                 670

Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys
        675                 680                 685

Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr
    690                 695                 700

Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr
705                 710                 715                 720

Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu
                725                 730                 735

Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr Ser
            740                 745                 750

Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp
        755                 760                 765

Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln
    770                 775                 780

Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu
785                 790                 795                 800

Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu
                805                 810                 815

Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala
            820                 825                 830

Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val Ser
        835                 840                 845

Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala
    850                 855                 860
```

```
Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg
865                 870                 875                 880

Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile
                885                 890                 895

Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile Val
            900                 905                 910

Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro Val
        915                 920                 925

Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro
    930                 935                 940

Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro Pro
945                 950                 955                 960

Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr
                965                 970                 975

Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln
            980                 985                 990

Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser  Pro Ala Leu Thr Ile  Glu Asn Glu
        995                 1000                1005

His Ile  Arg Ala Thr Phe Asp  Pro Asp Thr Gly Leu  Leu Met Glu
    1010                1015                1020

Ile Met  Asn Met Asn Gln Gln  Leu Leu Leu Pro Val  Arg Gln Thr
    1025                1030                1035

Phe Phe  Trp Tyr Asn Ala Ser  Ile Gly Asp Asn Glu  Ser Asp Gln
    1040                1045                1050

Ala Ser  Gly Ala Tyr Ile Phe  Arg Pro Asn Gln Gln  Lys Pro Leu
    1055                1060                1065

Pro Val  Ser Arg Trp Ala Gln  Ile His Leu Val Lys  Thr Pro Leu
    1070                1075                1080

Val Gln  Glu Val His Gln Asn  Phe Ser Ala Trp Cys  Ser Gln Val
    1085                1090                1095

Val Arg  Leu Tyr Pro Gly Gln  Arg His Leu Glu Leu  Glu Trp Ser
    1100                1105                1110
```

```
Val Gly  Pro Ile Pro Val Gly  Asp Thr Trp Gly Lys  Glu Val Ile
    1115                1120                1125

Ser Arg  Phe Asp Thr Pro Leu  Glu Thr Lys Gly Arg  Phe Tyr Thr
    1130                1135                1140

Asp Ser  Asn Gly Arg Glu Ile  Leu Glu Arg Arg Arg  Asp Tyr Arg
    1145                1150                1155

Pro Thr  Trp Lys Leu Asn Gln  Thr Glu Pro Val Ala  Gly Asn Tyr
    1160                1165                1170

Tyr Pro  Val Asn Thr Arg Ile  Tyr Ile Thr Asp Gly  Asn Met Gln
    1175                1180                1185

Leu Thr  Val Leu Thr Asp Arg  Ser Gln Gly Gly Ser  Ser Leu Arg
    1190                1195                1200

Asp Gly  Ser Leu Glu Leu Met  Val His Arg Arg Leu  Leu Lys Asp
    1205                1210                1215

Asp Gly  Arg Gly Val Ser Glu  Pro Leu Met Glu Asn  Gly Ser Gly
    1220                1225                1230

Ala Trp  Val Arg Gly Arg His  Leu Val Leu Leu Asp  Thr Ala Gln
    1235                1240                1245

Ala Ala  Ala Ala Gly His Arg  Leu Leu Ala Glu Gln  Glu Val Leu
    1250                1255                1260

Ala Pro  Gln Val Val Leu Ala  Pro Gly Gly Gly Ala  Ala Tyr Asn
    1265                1270                1275

Leu Gly  Ala Pro Pro Arg Thr  Gln Phe Ser Gly Leu  Arg Arg Asp
    1280                1285                1290

Leu Pro  Pro Ser Val His Leu  Leu Thr Leu Ala Ser  Trp Gly Pro
    1295                1300                1305

Glu Met  Val Leu Leu Arg Leu  Glu His Gln Phe Ala  Val Gly Glu
    1310                1315                1320

Asp Ser  Gly Arg Asn Leu Ser  Ala Pro Val Thr Leu  Asn Leu Arg
    1325                1330                1335

Asp Leu  Phe Ser Thr Phe Thr  Ile Thr Arg Leu Gln  Glu Thr Thr
    1340                1345                1350
```

Leu Val Ala Asn Gln Leu Arg Glu Ala Ala Ser Arg Leu Lys Trp
1355 1360 1365

Thr Thr Asn Thr Gly Pro Thr Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu
1370 1375 1380

Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe
1385 1390 1395

Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys Glu Val Asp Gly
1400 1405

<210> 183
<211> 1432
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hLAMAN, IgG4 HC-GS5-LAMAN

<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

```
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln
465                 470                 475                 480

Pro Asn Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val
                485                 490                 495

Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp
            500                 505                 510

Ile Gln His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala
        515                 520                 525

Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe
    530                 535                 540

Phe Ser Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val
545                 550                 555                 560

Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp
                565                 570                 575

Val Met Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln
            580                 585                 590

Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly
        595                 600                 605

Arg Pro Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu
    610                 615                 620

Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly
625                 630                 635                 640

Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met
                645                 650                 655
```

```
Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp
            660                 665                 670

Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu
        675                 680                 685

Cys Trp Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg
    690                 695                 700

Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val
705                 710                 715                 720

Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr
                725                 730                 735

Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn
            740                 745                 750

Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser
        755                 760                 765

Ser Val His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu
    770                 775                 780

Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro
785                 790                 795                 800

Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg
                805                 810                 815

Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val
            820                 825                 830

Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro
        835                 840                 845

Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu
    850                 855                 860

Gln His His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn
865                 870                 875                 880

Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu
                885                 890                 895

Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr
            900                 905                 910
```

```
Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala
        915                 920                 925

Ala Arg Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn
    930                 935                 940

Trp Met Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp
945                 950                 955                 960

Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser
                965                 970                 975

Asp Ser Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro
            980                 985                 990

Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser  Val Ala Gln Val Pro  Arg Trp Lys
        995                 1000                1005

Pro Gln  Ala Arg Ala Pro Gln  Pro Ile Pro Arg Arg  Ser Trp Ser
    1010                1015                1020

Pro Ala  Leu Thr Ile Glu Asn  Glu His Ile Arg Ala  Thr Phe Asp
    1025                1030                1035

Pro Asp  Thr Gly Leu Leu Met  Glu Ile Met Asn Met  Asn Gln Gln
    1040                1045                1050

Leu Leu  Leu Pro Val Arg Gln  Thr Phe Phe Trp Tyr  Asn Ala Ser
    1055                1060                1065

Ile Gly  Asp Asn Glu Ser Asp  Gln Ala Ser Gly Ala  Tyr Ile Phe
    1070                1075                1080

Arg Pro  Asn Gln Gln Lys Pro  Leu Pro Val Ser Arg  Trp Ala Gln
    1085                1090                1095

Ile His  Leu Val Lys Thr Pro  Leu Val Gln Glu Val  His Gln Asn
    1100                1105                1110

Phe Ser  Ala Trp Cys Ser Gln  Val Val Arg Leu Tyr  Pro Gly Gln
    1115                1120                1125

Arg His  Leu Glu Leu Glu Trp  Ser Val Gly Pro Ile  Pro Val Gly
    1130                1135                1140

Asp Thr  Trp Gly Lys Glu Val  Ile Ser Arg Phe Asp  Thr Pro Leu
    1145                1150                1155
```

```
Glu Thr  Lys Gly Arg Phe Tyr  Thr Asp Ser Asn Gly  Arg Glu Ile
    1160                1165                1170

Leu Glu  Arg Arg Arg Asp Tyr  Arg Pro Thr Trp Lys  Leu Asn Gln
    1175                1180                1185

Thr Glu  Pro Val Ala Gly Asn  Tyr Tyr Pro Val Asn  Thr Arg Ile
    1190                1195                1200

Tyr Ile  Thr Asp Gly Asn Met  Gln Leu Thr Val Leu  Thr Asp Arg
    1205                1210                1215

Ser Gln  Gly Gly Ser Ser Leu  Arg Asp Gly Ser Leu  Glu Leu Met
    1220                1225                1230

Val His  Arg Arg Leu Leu Lys  Asp Asp Gly Arg Gly  Val Ser Glu
    1235                1240                1245

Pro Leu  Met Glu Asn Gly Ser  Gly Ala Trp Val Arg  Gly Arg His
    1250                1255                1260

Leu Val  Leu Leu Asp Thr Ala  Gln Ala Ala Ala Ala  Gly His Arg
    1265                1270                1275

Leu Leu  Ala Glu Gln Glu Val  Leu Ala Pro Gln Val  Val Leu Ala
    1280                1285                1290

Pro Gly  Gly Gly Ala Ala Tyr  Asn Leu Gly Ala Pro  Pro Arg Thr
    1295                1300                1305

Gln Phe  Ser Gly Leu Arg Arg  Asp Leu Pro Pro Ser  Val His Leu
    1310                1315                1320

Leu Thr  Leu Ala Ser Trp Gly  Pro Glu Met Val Leu  Leu Arg Leu
    1325                1330                1335

Glu His  Gln Phe Ala Val Gly  Glu Asp Ser Gly Arg  Asn Leu Ser
    1340                1345                1350

Ala Pro  Val Thr Leu Asn Leu  Arg Asp Leu Phe Ser  Thr Phe Thr
    1355                1360                1365

Ile Thr  Arg Leu Gln Glu Thr  Thr Leu Val Ala Asn  Gln Leu Arg
    1370                1375                1380

Glu Ala  Ala Ser Arg Leu Lys  Trp Thr Thr Asn Thr  Gly Pro Thr
    1385                1390                1395
```

Pro His Gln Thr Pro Tyr Gln Leu Asp Pro Ala Asn Ile Thr Leu
1400 1405 1410

Glu Pro Met Glu Ile Arg Thr Phe Leu Ala Ser Val Gln Trp Lys
1415 1420 1425

Glu Val Asp Gly
1430

<210> 184
<211> 1457
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hLAMAN, IgG4 HC-GS10-LAMAN

<400> 184

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
20 25 30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

```
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415
```

```
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val His
            500                 505                 510

Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp
        515                 520                 525

Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val Gln
    530                 535                 540

Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg
545                 550                 555                 560

Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His Gln
                565                 570                 575

Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly
            580                 585                 590

Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala Ala
        595                 600                 605

Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe
    610                 615                 620

Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp His
625                 630                 635                 640

Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln
                645                 650                 655

Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys
            660                 665                 670
```

```
Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser
        675                 680                 685

Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro
    690                 695                 700

Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys Val
705                 710                 715                 720

Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys
                725                 730                 735

Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr
            740                 745                 750

Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr
        755                 760                 765

Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu
    770                 775                 780

Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr Ser
785                 790                 795                 800

Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp
                805                 810                 815

Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln
            820                 825                 830

Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu
        835                 840                 845

Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu
    850                 855                 860

Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala
865                 870                 875                 880

Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val Ser
                885                 890                 895

Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala
            900                 905                 910

Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg
        915                 920                 925
```

```
Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile
    930                 935                 940

Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile Val
945                 950                 955                 960

Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro Val
                965                 970                 975

Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro
            980                 985                 990

Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser  Ser Asp Ser Gln Ala  His Pro Pro
        995                 1000                1005

Glu Leu  Leu Phe Ser Ala Ser  Leu Pro Ala Leu Gly  Phe Ser Thr
    1010                1015                1020

Tyr Ser  Val Ala Gln Val Pro  Arg Trp Lys Pro Gln  Ala Arg Ala
    1025                1030                1035

Pro Gln  Pro Ile Pro Arg Arg  Ser Trp Ser Pro Ala  Leu Thr Ile
    1040                1045                1050

Glu Asn  Glu His Ile Arg Ala  Thr Phe Asp Pro Asp  Thr Gly Leu
    1055                1060                1065

Leu Met  Glu Ile Met Asn Met  Asn Gln Gln Leu Leu  Leu Pro Val
    1070                1075                1080

Arg Gln  Thr Phe Phe Trp Tyr  Asn Ala Ser Ile Gly  Asp Asn Glu
    1085                1090                1095

Ser Asp  Gln Ala Ser Gly Ala  Tyr Ile Phe Arg Pro  Asn Gln Gln
    1100                1105                1110

Lys Pro  Leu Pro Val Ser Arg  Trp Ala Gln Ile His  Leu Val Lys
    1115                1120                1125

Thr Pro  Leu Val Gln Glu Val  His Gln Asn Phe Ser  Ala Trp Cys
    1130                1135                1140

Ser Gln  Val Val Arg Leu Tyr  Pro Gly Gln Arg His  Leu Glu Leu
    1145                1150                1155

Glu Trp  Ser Val Gly Pro Ile  Pro Val Gly Asp Thr  Trp Gly Lys
    1160                1165                1170
```

```
Glu Val  Ile Ser Arg Phe Asp  Thr Pro Leu Glu Thr  Lys Gly Arg
    1175                1180                1185

Phe Tyr  Thr Asp Ser Asn Gly  Arg Glu Ile Leu Glu  Arg Arg Arg
    1190                1195                1200

Asp Tyr  Arg Pro Thr Trp Lys  Leu Asn Gln Thr Glu  Pro Val Ala
    1205                1210                1215

Gly Asn  Tyr Tyr Pro Val Asn  Thr Arg Ile Tyr Ile  Thr Asp Gly
    1220                1225                1230

Asn Met  Gln Leu Thr Val Leu  Thr Asp Arg Ser Gln  Gly Gly Ser
    1235                1240                1245

Ser Leu  Arg Asp Gly Ser Leu  Glu Leu Met Val His  Arg Arg Leu
    1250                1255                1260

Leu Lys  Asp Asp Gly Arg Gly  Val Ser Glu Pro Leu  Met Glu Asn
    1265                1270                1275

Gly Ser  Gly Ala Trp Val Arg  Gly Arg His Leu Val  Leu Leu Asp
    1280                1285                1290

Thr Ala  Gln Ala Ala Ala Ala  Gly His Arg Leu Leu  Ala Glu Gln
    1295                1300                1305

Glu Val  Leu Ala Pro Gln Val  Val Leu Ala Pro Gly  Gly Gly Ala
    1310                1315                1320

Ala Tyr  Asn Leu Gly Ala Pro  Pro Arg Thr Gln Phe  Ser Gly Leu
    1325                1330                1335

Arg Arg  Asp Leu Pro Pro Ser  Val His Leu Leu Thr  Leu Ala Ser
    1340                1345                1350

Trp Gly  Pro Glu Met Val Leu  Leu Arg Leu Glu His  Gln Phe Ala
    1355                1360                1365

Val Gly  Glu Asp Ser Gly Arg  Asn Leu Ser Ala Pro  Val Thr Leu
    1370                1375                1380

Asn Leu  Arg Asp Leu Phe Ser  Thr Phe Thr Ile Thr  Arg Leu Gln
    1385                1390                1395

Glu Thr  Thr Leu Val Ala Asn  Gln Leu Arg Glu Ala  Ala Ser Arg
    1400                1405                1410
```

```
Leu Lys  Trp Thr Thr Asn Thr  Gly Pro Thr Pro His  Gln Thr Pro
    1415                1420                1425


Tyr Gln  Leu Asp Pro Ala Asn  Ile Thr Leu Glu Pro  Met Glu Ile
    1430                1435                1440


Arg Thr  Phe Leu Ala Ser Val  Gln Trp Lys Glu Val  Asp Gly
    1445                1450                1455
```

<210> 185
<211> 1507
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи гуманизированного антитела против hTfR No. 3N (IgG4) и hLAMAN, IgG4 HC-GS20-LAMAN

<400> 185

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125


Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140


Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
            340                 345                 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
    370                 375                 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                405                 410                 415
```

```
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
            420                 425                 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
        435                 440                 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465                 470                 475                 480

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            500                 505                 510

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        515                 520                 525

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    530                 535                 540

Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn
545                 550                 555                 560

Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr
                565                 570                 575

Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly
            580                 585                 590

Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro
        595                 600                 605

Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp
    610                 615                 620

His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg
625                 630                 635                 640

Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu
                645                 650                 655

Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu
            660                 665                 670
```

```
Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala
        675                 680                 685

Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe
    690                 695                 700

Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln
705                 710                 715                 720

Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg
                725                 730                 735

Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val
            740                 745                 750

Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu
        755                 760                 765

Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn
    770                 775                 780

Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly
785                 790                 795                 800

Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe
                805                 810                 815

Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile
            820                 825                 830

Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu
        835                 840                 845

Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu
    850                 855                 860

Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro
865                 870                 875                 880

His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg
                885                 890                 895

Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu
            900                 905                 910

Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp
        915                 920                 925
```

```
Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala
    930                 935                 940

Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln
945                 950                 955                 960

Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu
                965                 970                 975

Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu
            980                 985                 990

Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser  Gln Thr Ala Ala Arg  Phe Gln Val
        995                 1000                1005

Ile Val  Tyr Asn Pro Leu Gly  Arg Lys Val Asn Trp  Met Val Arg
    1010                1015                1020

Leu Pro  Val Ser Glu Gly Val  Phe Val Val Lys Asp  Pro Asn Gly
    1025                1030                1035

Arg Thr  Val Pro Ser Asp Val  Val Ile Phe Pro Ser  Ser Asp Ser
    1040                1045                1050

Gln Ala  His Pro Pro Glu Leu  Leu Phe Ser Ala Ser  Leu Pro Ala
    1055                1060                1065

Leu Gly  Phe Ser Thr Tyr Ser  Val Ala Gln Val Pro  Arg Trp Lys
    1070                1075                1080

Pro Gln  Ala Arg Ala Pro Gln  Pro Ile Pro Arg Arg  Ser Trp Ser
    1085                1090                1095

Pro Ala  Leu Thr Ile Glu Asn  Glu His Ile Arg Ala  Thr Phe Asp
    1100                1105                1110

Pro Asp  Thr Gly Leu Leu Met  Glu Ile Met Asn Met  Asn Gln Gln
    1115                1120                1125

Leu Leu  Leu Pro Val Arg Gln  Thr Phe Phe Trp Tyr  Asn Ala Ser
    1130                1135                1140

Ile Gly  Asp Asn Glu Ser Asp  Gln Ala Ser Gly Ala  Tyr Ile Phe
    1145                1150                1155

Arg Pro  Asn Gln Gln Lys Pro  Leu Pro Val Ser Arg  Trp Ala Gln
    1160                1165                1170
```

```
Ile His  Leu Val Lys Thr Pro  Leu Val Gln Glu Val  His Gln Asn
    1175                1180                1185

Phe Ser  Ala Trp Cys Ser Gln  Val Val Arg Leu Tyr  Pro Gly Gln
    1190                1195                1200

Arg His  Leu Glu Leu Glu Trp  Ser Val Gly Pro Ile  Pro Val Gly
    1205                1210                1215

Asp Thr  Trp Gly Lys Glu Val  Ile Ser Arg Phe Asp  Thr Pro Leu
    1220                1225                1230

Glu Thr  Lys Gly Arg Phe Tyr  Thr Asp Ser Asn Gly  Arg Glu Ile
    1235                1240                1245

Leu Glu  Arg Arg Arg Asp Tyr  Arg Pro Thr Trp Lys  Leu Asn Gln
    1250                1255                1260

Thr Glu  Pro Val Ala Gly Asn  Tyr Tyr Pro Val Asn  Thr Arg Ile
    1265                1270                1275

Tyr Ile  Thr Asp Gly Asn Met  Gln Leu Thr Val Leu  Thr Asp Arg
    1280                1285                1290

Ser Gln  Gly Gly Ser Ser Leu  Arg Asp Gly Ser Leu  Glu Leu Met
    1295                1300                1305

Val His  Arg Arg Leu Leu Lys  Asp Asp Gly Arg Gly  Val Ser Glu
    1310                1315                1320

Pro Leu  Met Glu Asn Gly Ser  Gly Ala Trp Val Arg  Gly Arg His
    1325                1330                1335

Leu Val  Leu Leu Asp Thr Ala  Gln Ala Ala Ala Ala  Gly His Arg
    1340                1345                1350

Leu Leu  Ala Glu Gln Glu Val  Leu Ala Pro Gln Val  Val Leu Ala
    1355                1360                1365

Pro Gly  Gly Gly Ala Ala Tyr  Asn Leu Gly Ala Pro  Pro Arg Thr
    1370                1375                1380

Gln Phe  Ser Gly Leu Arg Arg  Asp Leu Pro Pro Ser  Val His Leu
    1385                1390                1395

Leu Thr  Leu Ala Ser Trp Gly  Pro Glu Met Val Leu  Leu Arg Leu
    1400                1405                1410
```

```
Glu His  Gln Phe Ala Val Gly  Glu Asp Ser Gly Arg  Asn Leu Ser
    1415                 1420                 1425

Ala Pro  Val Thr Leu Asn Leu  Arg Asp Leu Phe Ser  Thr Phe Thr
    1430                 1435                 1440

Ile Thr  Arg Leu Gln Glu Thr  Thr Leu Val Ala Asn  Gln Leu Arg
    1445                 1450                 1455

Glu Ala  Ala Ser Arg Leu Lys  Trp Thr Thr Asn Thr  Gly Pro Thr
    1460                 1465                 1470

Pro His  Gln Thr Pro Tyr Gln  Leu Asp Pro Ala Asn  Ile Thr Leu
    1475                 1480                 1485

Glu Pro  Met Glu Ile Arg Thr  Phe Leu Ala Ser Val  Gln Trp Lys
    1490                 1495                 1500

Glu Val  Asp Gly
    1505
```

<210> 186
<211> 1203
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hLAMAN, Fab HC-GS3-LAMAN

<400> 186

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30

Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn
                245                 250                 255

Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr
            260                 265                 270

Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly
        275                 280                 285

Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro
    290                 295                 300

Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp
305                 310                 315                 320

His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg
                325                 330                 335

Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu
            340                 345                 350
```

```
Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu
        355                 360                 365

Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala
    370                 375                 380

Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe
385                 390                 395                 400

Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln
                405                 410                 415

Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg
            420                 425                 430

Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val
        435                 440                 445

Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu
    450                 455                 460

Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn
465                 470                 475                 480

Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly
                485                 490                 495

Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe
            500                 505                 510

Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile
        515                 520                 525

Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu
    530                 535                 540

Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu
545                 550                 555                 560

Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro
                565                 570                 575

His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg
            580                 585                 590

Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu
        595                 600                 605
```

```
Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp
    610                 615                 620

Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala
625                 630                 635                 640

Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln
                645                 650                 655

Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu
            660                 665                 670

Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu
        675                 680                 685

Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val
    690                 695                 700

Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu
705                 710                 715                 720

Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr
                725                 730                 735

Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His
            740                 745                 750

Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser
        755                 760                 765

Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala
    770                 775                 780

Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu
785                 790                 795                 800

Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met
                805                 810                 815

Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr
            820                 825                 830

Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala
        835                 840                 845

Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val
    850                 855                 860
```

```
Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu
865                 870                 875                 880

Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr
                885                 890                 895

Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro
            900                 905                 910

Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro
        915                 920                 925

Leu Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile
    930                 935                 940

Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr
945                 950                 955                 960

Glu Pro Val Ala Gly Asn Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile
                965                 970                 975

Thr Asp Gly Asn Met Gln Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser Gln Gly
            980                 985                 990

Gly Ser Ser Leu Arg Asp Gly Ser  Leu Glu Leu Met Val  His Arg Arg
        995                 1000                1005

Leu Leu  Lys Asp Asp Gly Arg  Gly Val Ser Glu Pro  Leu Met Glu
    1010                1015                1020

Asn Gly  Ser Gly Ala Trp Val  Arg Gly Arg His Leu  Val Leu Leu
    1025                1030                1035

Asp Thr  Ala Gln Ala Ala Ala  Ala Gly His Arg Leu  Leu Ala Glu
    1040                1045                1050

Gln Glu  Val Leu Ala Pro Gln  Val Val Leu Ala Pro  Gly Gly Gly
    1055                1060                1065

Ala Ala  Tyr Asn Leu Gly Ala  Pro Pro Arg Thr Gln  Phe Ser Gly
    1070                1075                1080

Leu Arg  Arg Asp Leu Pro Pro  Ser Val His Leu Leu  Thr Leu Ala
    1085                1090                1095

Ser Trp  Gly Pro Glu Met Val  Leu Leu Arg Leu Glu  His Gln Phe
    1100                1105                1110
```

```
Ala Val  Gly Glu Asp Ser Gly  Arg Asn Leu Ser Ala  Pro Val Thr
    1115                1120                1125


Leu Asn  Leu Arg Asp Leu Phe  Ser Thr Phe Thr Ile  Thr Arg Leu
    1130                1135                1140


Gln Glu  Thr Thr Leu Val Ala  Asn Gln Leu Arg Glu  Ala Ala Ser
    1145                1150                1155


Arg Leu  Lys Trp Thr Thr Asn  Thr Gly Pro Thr Pro  His Gln Thr
    1160                1165                1170


Pro Tyr  Gln Leu Asp Pro Ala  Asn Ile Thr Leu Glu  Pro Met Glu
    1175                1180                1185


Ile Arg  Thr Phe Leu Ala Ser  Val Gln Trp Lys Glu  Val Asp Gly
    1190                1195                1200
```

<210> 187
<211> 1213
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hLAMAN, Fab HC-GS5-LAMAN

<400> 187

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr
                245                 250                 255

Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His
            260                 265                 270

Thr His Asp Asp Val Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr
        275                 280                 285

Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp
    290                 295                 300

Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr
305                 310                 315                 320

Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala
                325                 330                 335

Thr Gln Glu Val Val Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe
            340                 345                 350

Ala Asn Gly Gly Trp Val Met Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly
        355                 360                 365
```

```
Ala Ile Val Asp Gln Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr
    370                 375                 380

Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe
385                 390                 395                 400

Gly His Ser Arg Glu Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp
                405                 410                 415

Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met
            420                 425                 430

Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys
        435                 440                 445

Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn
    450                 455                 460

Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu
465                 470                 475                 480

Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp
                485                 490                 495

Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn
            500                 505                 510

His Thr Val Met Thr Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn
        515                 520                 525

Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln
    530                 535                 540

Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys
545                 550                 555                 560

Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His
                565                 570                 575

Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly
            580                 585                 590

Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr
        595                 600                 605

Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala
    610                 615                 620
```

```
Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu
625                 630                 635                 640

Ala Met Ala Val Leu Gln His His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg
                645                 650                 655

Gln His Val Ala Asn Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly
            660                 665                 670

Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe
        675                 680                 685

Lys Asp His Phe Thr Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro
    690                 695                 700

Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu
705                 710                 715                 720

Gly Arg Lys Val Asn Trp Met Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val
                725                 730                 735

Phe Val Val Lys Asp Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val
            740                 745                 750

Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe
        755                 760                 765

Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln
    770                 775                 780

Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg
785                 790                 795                 800

Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala
                805                 810                 815

Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn
            820                 825                 830

Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala
        835                 840                 845

Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe
    850                 855                 860

Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile
865                 870                 875                 880
```

```
His Leu Val Lys Thr Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser
               885                 890                 895

Ala Trp Cys Ser Gln Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu
            900                 905                 910

Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly
        915                 920                 925

Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg
    930                 935                 940

Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Arg Asp
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu Asn Gln Thr Glu Pro Val Ala Gly Asn
               965                 970                 975

Tyr Tyr Pro Val Asn Thr Arg Ile Tyr Ile Thr Asp Gly Asn Met Gln
            980                 985                 990

Leu Thr Val Leu Thr Asp Arg Ser  Gln Gly Gly Ser Ser  Leu Arg Asp
        995                 1000                1005

Gly Ser  Leu Glu Leu Met Val  His Arg Arg Leu Leu  Lys Asp Asp
    1010                1015                1020

Gly Arg  Gly Val Ser Glu Pro  Leu Met Glu Asn Gly  Ser Gly Ala
    1025                1030                1035

Trp Val  Arg Gly Arg His Leu  Val Leu Leu Asp Thr  Ala Gln Ala
    1040                1045                1050

Ala Ala  Ala Gly His Arg Leu  Leu Ala Glu Gln Glu  Val Leu Ala
    1055                1060                1065

Pro Gln  Val Val Leu Ala Pro  Gly Gly Gly Ala Ala  Tyr Asn Leu
    1070                1075                1080

Gly Ala  Pro Pro Arg Thr Gln  Phe Ser Gly Leu Arg  Arg Asp Leu
    1085                1090                1095

Pro Pro  Ser Val His Leu Leu  Thr Leu Ala Ser Trp  Gly Pro Glu
    1100                1105                1110

Met Val  Leu Leu Arg Leu Glu  His Gln Phe Ala Val  Gly Glu Asp
    1115                1120                1125
```

```
Ser Gly  Arg Asn Leu Ser Ala  Pro Val Thr Leu Asn  Leu Arg Asp
    1130                1135                1140


Leu Phe  Ser Thr Phe Thr Ile  Thr Arg Leu Gln Glu  Thr Thr Leu
    1145                1150                1155


Val Ala  Asn Gln Leu Arg Glu  Ala Ala Ser Arg Leu  Lys Trp Thr
    1160                1165                1170


Thr Asn  Thr Gly Pro Thr Pro  His Gln Thr Pro Tyr  Gln Leu Asp
    1175                1180                1185


Pro Ala  Asn Ile Thr Leu Glu  Pro Met Glu Ile Arg  Thr Phe Leu
    1190                1195                1200


Ala Ser  Val Gln Trp Lys Glu  Val Asp Gly
    1205                1210
```

<210> 188
<211> 1238
<212> Белок
<213> искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hLAMAN, Fab HC-GS10-LAMAN

<400> 188

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                   10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

```
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln Pro Asn
        275                 280                 285

Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val Gly Trp
    290                 295                 300

Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp Ile Gln
305                 310                 315                 320

His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala Leu Leu
                325                 330                 335

Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe Phe Ser
            340                 345                 350

Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val Arg Asp
        355                 360                 365
```

```
Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp Val Met
    370                 375                 380

Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln Met Thr
385                 390                 395                 400

Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly Arg Pro
                405                 410                 415

Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu Gln Ala
            420                 425                 430

Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly Arg Leu
        435                 440                 445

Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met Glu Gln
    450                 455                 460

Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp Leu Phe
465                 470                 475                 480

Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu Cys Trp
                485                 490                 495

Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg Ser Pro
            500                 505                 510

Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val Ala Thr
        515                 520                 525

Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr Met Gly
    530                 535                 540

Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn Leu Asp
545                 550                 555                 560

Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser Ser Val
                565                 570                 575

His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu Asn Lys
            580                 585                 590

Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro Tyr Ala
        595                 600                 605

Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg Pro Ala
    610                 615                 620
```

```
Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val Cys Asn
625                 630                 635                 640

Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro Tyr Gly
                645                 650                 655

Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu Gln His
            660                 665                 670

His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn Asp Tyr
        675                 680                 685

Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu Leu Ser
    690                 695                 700

Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr Phe Cys
705                 710                 715                 720

Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala Ala Arg
                725                 730                 735

Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn Trp Met
            740                 745                 750

Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp Pro Asn
        755                 760                 765

Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser Asp Ser
    770                 775                 780

Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro Ala Leu
785                 790                 795                 800

Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys Pro Gln
                805                 810                 815

Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro Ala Leu
            820                 825                 830

Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp Thr Gly
        835                 840                 845

Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu Pro Val
    850                 855                 860

Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn Glu Ser
865                 870                 875                 880
```

```
Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln Lys Pro
                885                 890                 895

Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr Pro Leu
            900                 905                 910

Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln Val Val
        915                 920                 925

Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser Val Gly
    930                 935                 940

Pro Ile Pro Val Gly Asp Thr Trp Gly Lys Glu Val Ile Ser Arg Phe
945                 950                 955                 960

Asp Thr Pro Leu Glu Thr Lys Gly Arg Phe Tyr Thr Asp Ser Asn Gly
                965                 970                 975

Arg Glu Ile Leu Glu Arg Arg Arg Asp Tyr Arg Pro Thr Trp Lys Leu
            980                 985                 990

Asn Gln Thr Glu Pro Val Ala Gly  Asn Tyr Tyr Pro Val  Asn Thr Arg
        995                 1000                1005

Ile Tyr  Ile Thr Asp Gly Asn  Met Gln Leu Thr Val  Leu Thr Asp
    1010                1015                1020

Arg Ser  Gln Gly Gly Ser Ser  Leu Arg Asp Gly Ser  Leu Glu Leu
    1025                1030                1035

Met Val  His Arg Arg Leu Leu  Lys Asp Asp Gly Arg  Gly Val Ser
    1040                1045                1050

Glu Pro  Leu Met Glu Asn Gly  Ser Gly Ala Trp Val  Arg Gly Arg
    1055                1060                1065

His Leu  Val Leu Leu Asp Thr  Ala Gln Ala Ala Ala  Ala Gly His
    1070                1075                1080

Arg Leu  Leu Ala Glu Gln Glu  Val Leu Ala Pro Gln  Val Val Leu
    1085                1090                1095

Ala Pro  Gly Gly Gly Ala Ala  Tyr Asn Leu Gly Ala  Pro Pro Arg
    1100                1105                1110

Thr Gln  Phe Ser Gly Leu Arg  Arg Asp Leu Pro Pro  Ser Val His
    1115                1120                1125
```

```
Leu Leu  Thr Leu Ala Ser Trp  Gly Pro Glu Met Val  Leu Leu Arg
    1130                1135                1140


Leu Glu  His Gln Phe Ala Val  Gly Glu Asp Ser Gly  Arg Asn Leu
    1145                1150                1155


Ser Ala  Pro Val Thr Leu Asn  Leu Arg Asp Leu Phe  Ser Thr Phe
    1160                1165                1170


Thr Ile  Thr Arg Leu Gln Glu  Thr Thr Leu Val Ala  Asn Gln Leu
    1175                1180                1185


Arg Glu  Ala Ala Ser Arg Leu  Lys Trp Thr Thr Asn  Thr Gly Pro
    1190                1195                1200


Thr Pro  His Gln Thr Pro Tyr  Gln Leu Asp Pro Ala  Asn Ile Thr
    1205                1210                1215


Leu Glu  Pro Met Glu Ile Arg  Thr Phe Leu Ala Ser  Val Gln Trp
    1220                1225                1230


Lys Glu  Val Asp Gly
    1235
```

<210> 189
<211> 1288
<212> Белок
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> амино LAMANid последовательность слитого белка тяжелой цепи Fab гуманизированного антитела против hTfR No. 3N и hLAMAN, Fab HC-GS20-LAMAN

<400> 189

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15


Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Met Asn Tyr
            20                  25                  30


Trp Leu Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Asp Tyr Pro Thr Tyr Ser Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Lys Val Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Gly Asn Tyr Asp Glu Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
    210                 215                 220

His Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    290                 295                 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Glu Thr Cys Pro Thr Val Gln
                325                 330                 335
```

```
Pro Asn Met Leu Asn Val His Leu Leu Pro His Thr His Asp Asp Val
            340                 345                 350

Gly Trp Leu Lys Thr Val Asp Gln Tyr Phe Tyr Gly Ile Lys Asn Asp
        355                 360                 365

Ile Gln His Ala Gly Val Gln Tyr Ile Leu Asp Ser Val Ile Ser Ala
    370                 375                 380

Leu Leu Ala Asp Pro Thr Arg Arg Phe Ile Tyr Val Glu Ile Ala Phe
385                 390                 395                 400

Phe Ser Arg Trp Trp His Gln Gln Thr Asn Ala Thr Gln Glu Val Val
                405                 410                 415

Arg Asp Leu Val Arg Gln Gly Arg Leu Glu Phe Ala Asn Gly Gly Trp
            420                 425                 430

Val Met Asn Asp Glu Ala Ala Thr His Tyr Gly Ala Ile Val Asp Gln
        435                 440                 445

Met Thr Leu Gly Leu Arg Phe Leu Glu Asp Thr Phe Gly Asn Asp Gly
    450                 455                 460

Arg Pro Arg Val Ala Trp His Ile Asp Pro Phe Gly His Ser Arg Glu
465                 470                 475                 480

Gln Ala Ser Leu Phe Ala Gln Met Gly Phe Asp Gly Phe Phe Phe Gly
                485                 490                 495

Arg Leu Asp Tyr Gln Asp Lys Trp Val Arg Met Gln Lys Leu Glu Met
            500                 505                 510

Glu Gln Val Trp Arg Ala Ser Thr Ser Leu Lys Pro Pro Thr Ala Asp
        515                 520                 525

Leu Phe Thr Gly Val Leu Pro Asn Gly Tyr Asn Pro Pro Arg Asn Leu
    530                 535                 540

Cys Trp Asp Val Leu Cys Val Asp Gln Pro Leu Val Glu Asp Pro Arg
545                 550                 555                 560

Ser Pro Glu Tyr Asn Ala Lys Glu Leu Val Asp Tyr Phe Leu Asn Val
                565                 570                 575

Ala Thr Ala Gln Gly Arg Tyr Tyr Arg Thr Asn His Thr Val Met Thr
            580                 585                 590
```

```
Met Gly Ser Asp Phe Gln Tyr Glu Asn Ala Asn Met Trp Phe Lys Asn
        595                 600                 605

Leu Asp Lys Leu Ile Arg Leu Val Asn Ala Gln Gln Ala Lys Gly Ser
    610                 615                 620

Ser Val His Val Leu Tyr Ser Thr Pro Ala Cys Tyr Leu Trp Glu Leu
625                 630                 635                 640

Asn Lys Ala Asn Leu Thr Trp Ser Val Lys His Asp Asp Phe Phe Pro
                645                 650                 655

Tyr Ala Asp Gly Pro His Gln Phe Trp Thr Gly Tyr Phe Ser Ser Arg
            660                 665                 670

Pro Ala Leu Lys Arg Tyr Glu Arg Leu Ser Tyr Asn Phe Leu Gln Val
        675                 680                 685

Cys Asn Gln Leu Glu Ala Leu Val Gly Leu Ala Ala Asn Val Gly Pro
    690                 695                 700

Tyr Gly Ser Gly Asp Ser Ala Pro Leu Asn Glu Ala Met Ala Val Leu
705                 710                 715                 720

Gln His His Asp Ala Val Ser Gly Thr Ser Arg Gln His Val Ala Asn
                725                 730                 735

Asp Tyr Ala Arg Gln Leu Ala Ala Gly Trp Gly Pro Cys Glu Val Leu
            740                 745                 750

Leu Ser Asn Ala Leu Ala Arg Leu Arg Gly Phe Lys Asp His Phe Thr
        755                 760                 765

Phe Cys Gln Gln Leu Asn Ile Ser Ile Cys Pro Leu Ser Gln Thr Ala
    770                 775                 780

Ala Arg Phe Gln Val Ile Val Tyr Asn Pro Leu Gly Arg Lys Val Asn
785                 790                 795                 800

Trp Met Val Arg Leu Pro Val Ser Glu Gly Val Phe Val Val Lys Asp
                805                 810                 815

Pro Asn Gly Arg Thr Val Pro Ser Asp Val Val Ile Phe Pro Ser Ser
            820                 825                 830

Asp Ser Gln Ala His Pro Pro Glu Leu Leu Phe Ser Ala Ser Leu Pro
        835                 840                 845
```

```
Ala Leu Gly Phe Ser Thr Tyr Ser Val Ala Gln Val Pro Arg Trp Lys
    850                 855                 860

Pro Gln Ala Arg Ala Pro Gln Pro Ile Pro Arg Arg Ser Trp Ser Pro
865                 870                 875                 880

Ala Leu Thr Ile Glu Asn Glu His Ile Arg Ala Thr Phe Asp Pro Asp
                885                 890                 895

Thr Gly Leu Leu Met Glu Ile Met Asn Met Asn Gln Gln Leu Leu Leu
            900                 905                 910

Pro Val Arg Gln Thr Phe Phe Trp Tyr Asn Ala Ser Ile Gly Asp Asn
        915                 920                 925

Glu Ser Asp Gln Ala Ser Gly Ala Tyr Ile Phe Arg Pro Asn Gln Gln
    930                 935                 940

Lys Pro Leu Pro Val Ser Arg Trp Ala Gln Ile His Leu Val Lys Thr
945                 950                 955                 960

Pro Leu Val Gln Glu Val His Gln Asn Phe Ser Ala Trp Cys Ser Gln
                965                 970                 975

Val Val Arg Leu Tyr Pro Gly Gln Arg His Leu Glu Leu Glu Trp Ser
            980                 985                 990

Val Gly Pro Ile Pro Val Gly Asp  Thr Trp Gly Lys Glu  Val Ile Ser
        995                 1000                1005

Arg Phe  Asp Thr Pro Leu Glu  Thr Lys Gly Arg Phe  Tyr Thr Asp
    1010                1015                1020

Ser Asn  Gly Arg Glu Ile Leu  Glu Arg Arg Arg Asp  Tyr Arg Pro
    1025                1030                1035

Thr Trp  Lys Leu Asn Gln Thr  Glu Pro Val Ala Gly  Asn Tyr Tyr
    1040                1045                1050

Pro Val  Asn Thr Arg Ile Tyr  Ile Thr Asp Gly Asn  Met Gln Leu
    1055                1060                1065

Thr Val  Leu Thr Asp Arg Ser  Gln Gly Gly Ser Ser  Leu Arg Asp
    1070                1075                1080

Gly Ser  Leu Glu Leu Met Val  His Arg Arg Leu Leu  Lys Asp Asp
    1085                1090                1095
```

```
Gly Arg  Gly Val Ser Glu Pro  Leu Met Glu Asn Gly  Ser Gly Ala
    1100                1105                1110

Trp Val  Arg Gly Arg His Leu  Val Leu Leu Asp Thr  Ala Gln Ala
    1115                1120                1125

Ala Ala  Ala Gly His Arg Leu  Leu Ala Glu Gln Glu  Val Leu Ala
    1130                1135                1140

Pro Gln  Val Val Leu Ala Pro  Gly Gly Gly Ala Ala  Tyr Asn Leu
    1145                1150                1155

Gly Ala  Pro Pro Arg Thr Gln  Phe Ser Gly Leu Arg  Arg Asp Leu
    1160                1165                1170

Pro Pro  Ser Val His Leu Leu  Thr Leu Ala Ser Trp  Gly Pro Glu
    1175                1180                1185

Met Val  Leu Leu Arg Leu Glu  His Gln Phe Ala Val  Gly Glu Asp
    1190                1195                1200

Ser Gly  Arg Asn Leu Ser Ala  Pro Val Thr Leu Asn  Leu Arg Asp
    1205                1210                1215

Leu Phe  Ser Thr Phe Thr Ile  Thr Arg Leu Gln Glu  Thr Thr Leu
    1220                1225                1230

Val Ala  Asn Gln Leu Arg Glu  Ala Ala Ser Arg Leu  Lys Trp Thr
    1235                1240                1245

Thr Asn  Thr Gly Pro Thr Pro  His Gln Thr Pro Tyr  Gln Leu Asp
    1250                1255                1260

Pro Ala  Asn Ile Thr Leu Glu  Pro Met Glu Ile Arg  Thr Phe Leu
    1265                1270                1275

Ala Ser  Val Gln Trp Lys Glu  Val Asp Gly
    1280                1285
```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело против рецептора трансферрина человека, в котором в вариабельной области тяжелой цепи антитела

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16.

2. Антитело по п.1, в котором каркасная область 3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:64.

3. Антитело по п.1 или 2, в котором в вариабельной области тяжелой цепи

CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, вместо нее, и

CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16, вместо нее.

4. Антитело по п.1 или 2, в котором в вариабельной области тяжелой цепи

CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14, вместо нее, и

CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16, вместо нее.

5. Антитело по п.1 или 2, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14 в отношении CDR2,

(c) SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16 в отношении CDR3 и

(d) SEQ ID NO:64 в отношении каркасной области 3,

посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее,

в котором в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 с N-терминальной стороны аминокислотной последовательности SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в

модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а

в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

6. Антитело по п.1 или 2, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:13 или SEQ ID NO:14 в отношении CDR2,

(c) SEQ ID NO:15 или SEQ ID NO:16 в отношении CDR3 и

(d) SEQ ID NO:64 в отношении каркасной области 3,

посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее,

в котором в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 с N-терминальной стороны аминокислотной последовательности SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а

в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

7. Антитело по п.2, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:65.

8. Антитело по п.7, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит, на участке за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с участком, вместо участка.

9. Антитело по п.7, в котором вариабельная область тяжелой цепи содержит, на участке за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с участком, вместо участка.

10. Антитело по п.7, в котором антитело содержит

аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей вариабельную область тяжелой цепи, посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее,

в котором в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

11. Антитело по п.7, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей вариабельную область тяжелой цепи, посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее,

при этом в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

12. Антитело по п.7, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66 или SEQ ID NO:68.

13. Антитело по п.12, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с участком за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, вместо участка.

14. Антитело по п.12, в котором тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с участком за исключением аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:62 или SEQ ID NO:63 CDR1 и SEQ ID NO:64 каркасной области 3, вместо участка.

15. Антитело по п.12, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей тяжелую цепь,

посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее, в котором в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

16. Антитело по п.12, в котором антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности, составляющей тяжелую цепь, посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее, в котором в CDR1 метионин, расположенный в позиции 5 от N-конца аминокислотной последовательности SEQ ID NO:63, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности, а в каркасной области 3 лейцин, расположенный в позиции 17 с N-терминальной стороны SEQ ID NO:64, также находится в той же самой позиции в модифицированной таким образом аминокислотной последовательности.

17. Антитело по любому из пп.1-16, в котором в вариабельной области легкой цепи антитела,

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:10.

18. Антитело по п.17, в котором в вариабельной области легкой цепи

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, вместо нее,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, вместо нее, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность,

имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10, вместо нее.

19. Антитело по п.17, в котором в вариабельной области легкой цепи

(a) CDR1 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7, вместо нее,

(b) CDR2 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser, вместо нее, а

(c) CDR3 содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:10, вместо нее.

20. Антитело по п.17, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser в отношении CDR2 и

(c) SEQ ID NO:10 в отношении CDR3

посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее.

21. Антитело по п.17, в котором вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из по меньшей мере одной аминокислотной последовательности

(a) SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:7 в отношении CDR1,

(b) SEQ ID NO:8 или SEQ ID NO:9, или аминокислотную последовательность Lys-Val-Ser в отношении CDR2 и

(c) SEQ ID NO:10 в отношении CDR3

посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее.

22. Антитело по любому из пп.1-16, в котором вариабельная область легкой цепи антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21 или SEQ ID NO:22.

23. Антитело по п.22, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем

80% с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи, вместо нее.

24. Антитело по п.22, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи, вместо нее.

25. Антитело по п.22, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее.

26. Антитело по п.22, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее.

27. Антитело по любому из пп.1-16, в котором легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27 или SEQ ID NO:29.

28. Антитело по п.27, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 80% с аминокислотной последовательностью легкой цепи, вместо нее.

29. Антитело по п.27, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, имеющую гомологию не ниже чем 90% с аминокислотной последовательностью легкой цепи, вместо нее.

30. Антитело по п.27, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-5 аминокислот, вместо нее.

31. Антитело по п.27, при этом антитело содержит аминокислотную последовательность, модифицированную из аминокислотной последовательности легкой цепи посредством замещения, делеции или добавления 1-3 аминокислот, вместо нее.

32. Антитело по любому из пп.1-31, при этом антитело обладает аффинностью как к внеклеточной области рецептора трансферрина человека, так и к внеклеточной области рецептора трансферрина обезьяны.

33. Антитело по п.32, в котором константа диссоциации его

комплекса с внеклеточной областью рецептора трансферрина человека составляет не более чем 1×10^{-10} М, а константа диссоциации его комплекса с внеклеточной областью рецептора трансферрина обезьяны составляет не более чем 1×10^{-9} М.

34. Антитело по любому из пп.1-33, при этом антителом является Fab-антитело, $F(ab')_2$ антитело или F(ab') антитело.

35. Антитело против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-33, при этом антителом является одноцепочечное антитело, выбранное из группы, состоящей из scFab, scF(ab'), $scF(ab')_2$ и scFv.

36. Антитело по п.35, в котором его легкая цепь и тяжелая цепь связаны посредством линкерной последовательности.

37. Антитело по п.36, в котором тяжелая цепь связана посредством линкерной последовательности с легкой цепью на ее С-терминальной стороне.

38. Антитело по п.35, в котором легкая цепь связана посредством линкерной последовательности с тяжелой цепью на ее С-терминальной стороне.

39. Антитело по любому из пп.36-38, в котором линкерная последовательность состоит из 8-50 аминокислотных остатков.

40. Антитело по п.39, в котором линкерную последовательность выбирают из группы, состоящей из аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Gly, аминокислотных последовательностей, показанных как SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 и SEQ ID NO:5, аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

41. Слитый белок, содержащий антитело против рецептора трансферрина человека и другой белок (А),

в котором антителом против рецептора трансферрина человека является антитело по любому из пп.1-40, и

в котором белок (А) связан с легкой цепью антитела на его С-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

42. Слитый белок по п.41, в котором белок (А) связан непосредственно или через линкер с легкой цепью на ее С-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

43. Слитый белок по п.41 или 42, в котором белок (A) связан через линкер с легкой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

44. Слитый белок по п.43, в котором линкером является пептид, состоящий из 1-50 аминокислотных остатков.

45. Слитый белок по п.44, в котором линкером является пептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

46. Слитый белок антитела против рецептора трансферрина человека и другого белка (A),

в котором антителом против рецептора трансферрина человека является антитело по любому из пп.1-40, и

в котором белок (A) связан с тяжелой цепью антитела на его C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

47. Слитый белок по п.46, в котором белок (A) связан непосредственно или через линкер с тяжелой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

48. Слитый белок по п.46 или 47, в котором белок (A) связан через линкер с тяжелой цепью на ее C-терминальной стороне или N-терминальной стороне.

49. Слитый белок по п.48, в котором линкерной последовательностью является пептид, состоящий из 1-50 аминокислотных остатков.

50. Слитый белок по п.49, в котором линкером является пептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из одного глицина, одного серина, аминокислотной последовательности Gly-Ser, аминокислотной последовательности Gly-Gly-Ser, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:4, аминокислотной последовательности SEQ ID NO:5, и аминокислотных последовательностей, состоящих из 1-10 из них, которые последовательно связаны.

51. Слитый белок по любому из пп.41-50, в котором белком (A) является белок, происходящий от человека.

52. Слитый белок по любому из пп.41-51, в котором белок (A) выбирают из группы, состоящей из фактора роста нервов (NGF), лизосомальных ферментов, цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF), нейротрофина-3, нейротрофина-4/5, нейротрофина-6, нейрегулина-1, эритропоэтина, дарбэпоэтина, активина, основного фактора роста фибробластов (bFGF), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферона α, интерферона β, интерферона γ, интерлейкина 6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), цитокинов, рецептора фактора некроза опухоли α (рецептора TNF-α), лигандов PD-1, PD-L1, ферментов PD-L2, обладающих разрушающей β-амилоид активностью, антитела против β-амилоид, антитела против BACE, антитела против EGFR, антитела против PD-1, антитела против PD-L1, антитела против PD-L2, антитела против HER2, против TNF-α антитела, антитела против CTLA-4 и других лекарств из антител.

53. Слитый белок, в котором белком (A) является лизосомальный фермент, причем лизосомальный фермент выбирают из группы, состоящей из α-L-идуронидазы, идуронат-2-сульфатазы, человеческой кислой α-глюкозидазы, глюкоцереброзидазы, β-галактозидазы, белка-активатора GM2, β-гексозаминидазы A, β-гексозаминидазы B, N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, α-маннозидазы, β-маннозидазы, галактозилцерамидазы, сапозина C, арилсульфатазы A, α-L-фукозидазы, аспартилглюкозаминидазы, α-N-ацетилгалактозаминидазы, кислой сфингомиелиназы, α-галактозидазы A, β-глюкуронидазы, гепаран-N-сульфатазы, α-N-ацетилглюкозаминидазы, ацетил-КоА:α-α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазы, кислой керамидазы, амило-1,6-глюкозидазы, сиалидазы, пальмитоил-белок тиоэстеразы 1, трипептидил-пептидазы 1, гиалуронидазы 1, CLN1 и CLN2.

54. Слитый белок по любому из пп.41-51, в котором белком (A) является человеческая идуронат-2-сульфатаза, человеческая кислая α-глюкозидаза или человеческая α-L-идуронидаза.

55. Слитый белок по п.51, в котором белком (A) является

человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела связана на ее С-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с человеческой кислой α-глюкозидазой, образуя посредством этого аминокислотную последовательность SEQ ID NO:57 или SEQ ID NO:58.

56. Слитый белок по п.51, в котором белком (А) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:66 или SEQ ID NO:68, и тяжелая цепь связана на ее С-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности Gly-Ser с человеческой кислой α-глюкозидазой, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55 или 56.

57. Слитый белок по п.51, в котором белком (А) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом антителом является Fab-антитело, и при этом

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела связана на ее С-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой кислой α-глюкозидазой, образуя посредством этого аминокислотную последовательность SEQ ID NO:89.

58. Слитый белок по п.51, в котором белком (А) является человеческая кислая α-глюкозидаза, при этом антителом является Fab-антитело, и при этом

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и тяжелая цепь связана на ее С-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой кислой α-глюкозидазой, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:55 или 56.

59. Слитый белок по п.51, в котором белком (A) является человеческая α-L-идуронидаза, в котором антителом является Fab-антитело, и в котором

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой α-L-идуронидазой, образуя посредством этого аминокислотную последовательность SEQ ID NO:93.

60. Слитый белок по п.51, в котором белком (A) является человеческая α-L-идуронидаза, в котором антителом является Fab-антитело, и в котором

(1) легкая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:23, а

(2) тяжелая цепь антитела содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:61, и тяжелая цепь связана на ее C-терминальной стороне и посредством аминокислотной последовательности, состоящей из трех последовательно связанных аминокислотных последовательностей, каждая из которых показана как SEQ ID NO:3, с человеческой α-L-идуронидазой, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO:75 или 76.

61. Слитый белок по п.41, в котором между белком (A) и антителом введена Fc-область IgG человека или ее часть.

62. Слитый белок по п.61, в котором Fc-область IgG человека связана прямо или посредством линкерной последовательности с белком (A) на ее C-терминальной стороне, а тяжелая цепь или легкая цепь антитела связана прямо или посредством линкерной последовательности с Fc-областью IgG человека на его C-терминальной стороне.

63. Слитый белок по п.61 или 62, в котором Fc-область IgG человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:70.

64. Слитый белок по п.63, в котором Fc-область IgG человека связана посредством линкерной последовательности с тяжелой цепью Fab, состоящей из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:61, и содержит образованную таким образом аминокислотную последовательность SEQ ID NO:71.

65. Фрагмент ДНК, кодирующий аминокислотную

последовательность антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40.

66. Фрагмент ДНК, кодирующий аминокислотную последовательность белка слияния по любому из пп.41-64.

67. Вектор экспрессии, содержащий фрагмент ДНК по п.65 или 66, который в него включен.

68. Клетка млекопитающего, трансформированная экспрессирующим вектором по п.67.

69. Комплекс антитело против рецептора трансферрина человека-фармакологически активное соединение, в котором легкая цепь и/или тяжелая цепь антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 связана с фармакологически активным низкомолекулярным соединением, которому необходимо обеспечить возможность прохождения через гематоэнцефалический барьер и проявления его функции в головном мозге.

70. Комплекс антитело против рецептора трансферрина человека-фармакологически активное соединение по п.69, в котором фармакологически активным соединением является любое соединение, выбранное из группы, состоящей из противоракового препарата, терапевтического средства для болезни Альцгеймера, терапевтического средства для болезни Паркинсона, терапевтического средства для болезни Гентингтона, терапевтического средства для шизофрении, антидепрессанта, терапевтического средства для рассеянного склероза, терапевтического средства для бокового амиотрофического склероза, терапевтического средства для опухолей центральной нервной системы, включая опухоль головного мозга, терапевтического средства для лизосомальной болезни накопления, сопровождающейся энцефалопатией, терапевтического средства для гликогеноза, терапевтического средства для мышечной дистрофии, терапевтического средства для церебральной ишемии, терапевтического средства для прионных заболеваний, терапевтического средства для травматических расстройств центральной нервной системы, терапевтического средства для вирусных и бактериальных заболеваний центральной нервной системы, фармацевтического средства, применяемого для восстановления после хирургической операции головного мозга, фармацевтического средства, применяемого для восстановления после хирургической операции спинного мозга, siRNA, антисмысловой ДНК и пептида.

71. Применение антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40, обеспечивающее прохождение белка (А) или фармакологически активного низкомолекулярного соединения через гематоэнцефалический барьер и проявление его функции в головном мозге.

72. Применение антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40 для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы путем связывания с ним молекулы физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения для расстройства.

73. Способ лечения расстройства центральной нервной системы, включающий парентеральное введение пациенту с расстройством терапевтически эффективного количества физиологически активного белка или фармакологически активного низкомолекулярного соединения для расстройства в виде конъюгата с молекулой антитела против рецептора трансферрина человека по любому из пп.1-40.

74. Применение белка слияния по любому из пп.52-58 для обеспечения прохождения человеческой кислой α-глюкозидазы через гематоэнцефалический барьер и проявления его функции в головном мозге.

75. Применение белка слияния по любому из пп.52-58 для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего болезнь Помпе.

76. Способ лечения заболевания центральной нервной системы, сопровождающего болезнь Помпе, включающий парентеральное введение пациенту с заболеванием терапевтически эффективного количества белка слияния по любому из пп.52-58.

77. Применение белка слияния по любому из пп.52-54, 59 и 60 для обеспечения прохождения человеческой кислой α-L-идуронидазы через гематоэнцефалический барьер и проявления его функции в головном мозге.

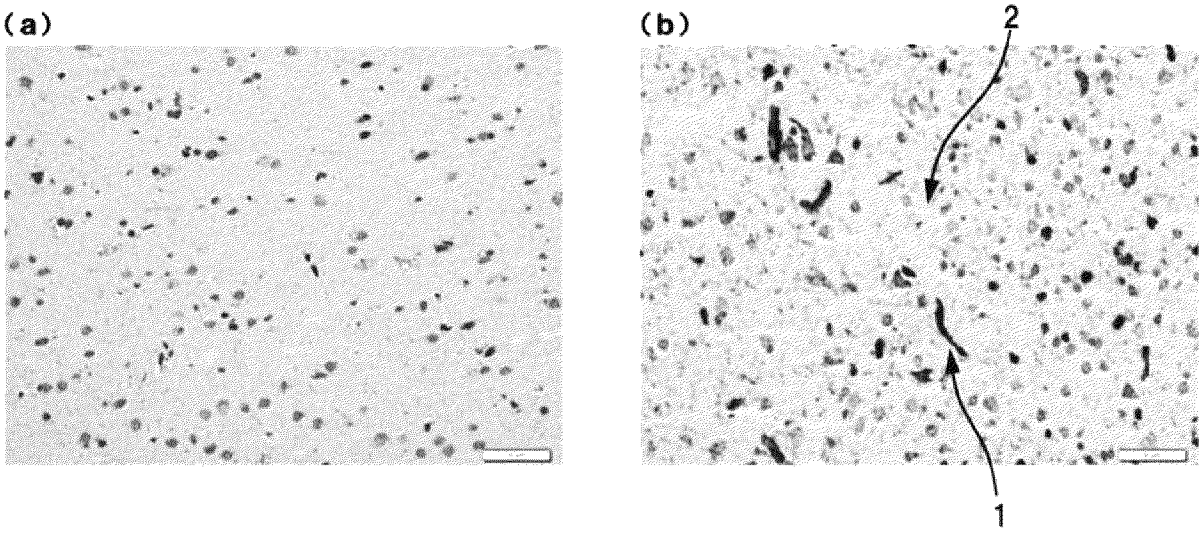
78. Применение белка слияния по любому из пп.52-54, 59 и 60 для получения фармацевтического средства для парентерального введения для лечения болезненного состояния центральной нервной системы, сопровождающего синдром Гурлера или синдром Гурлера-Шейе.

79. Способ лечения заболевания центральной нервной системы,

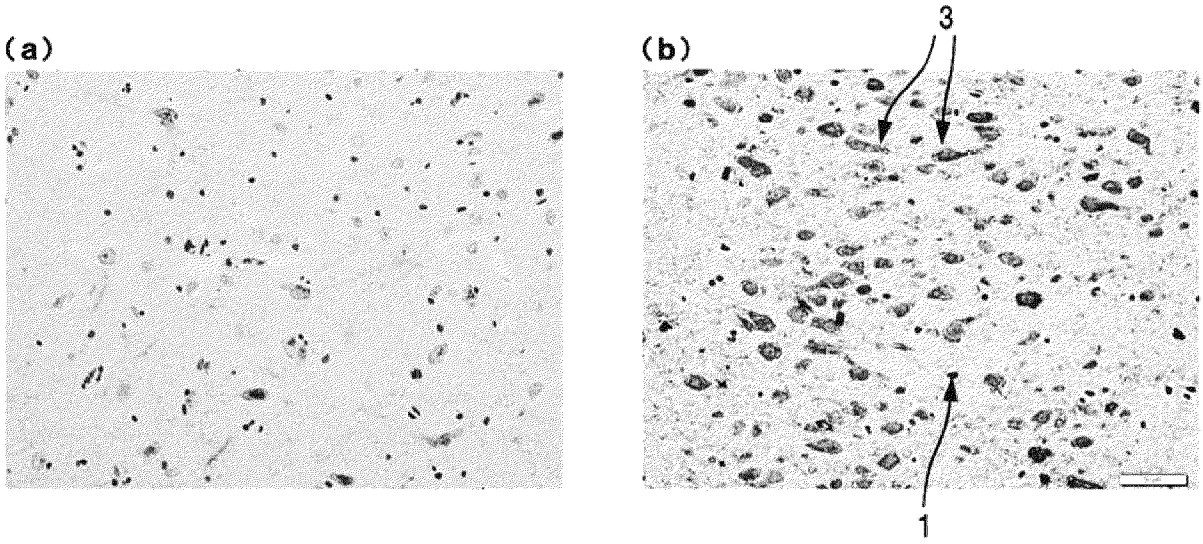
сопровождающего синдром Гурлера или синдром Гурлера-Шейе, причем способ включает парентеральное введение пациенту с заболеванием терапевтически эффективного количества белка слияния по любому из пп.52-54, 59 и 60.

По доверенности

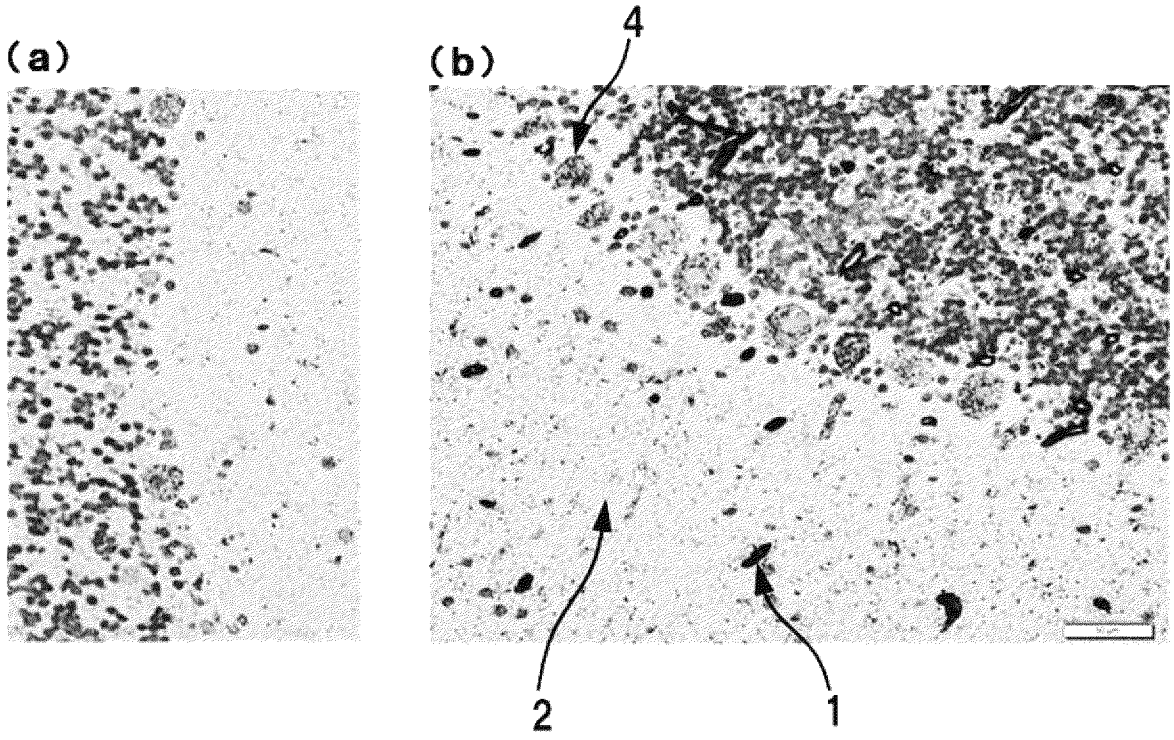
ФИГ. 1



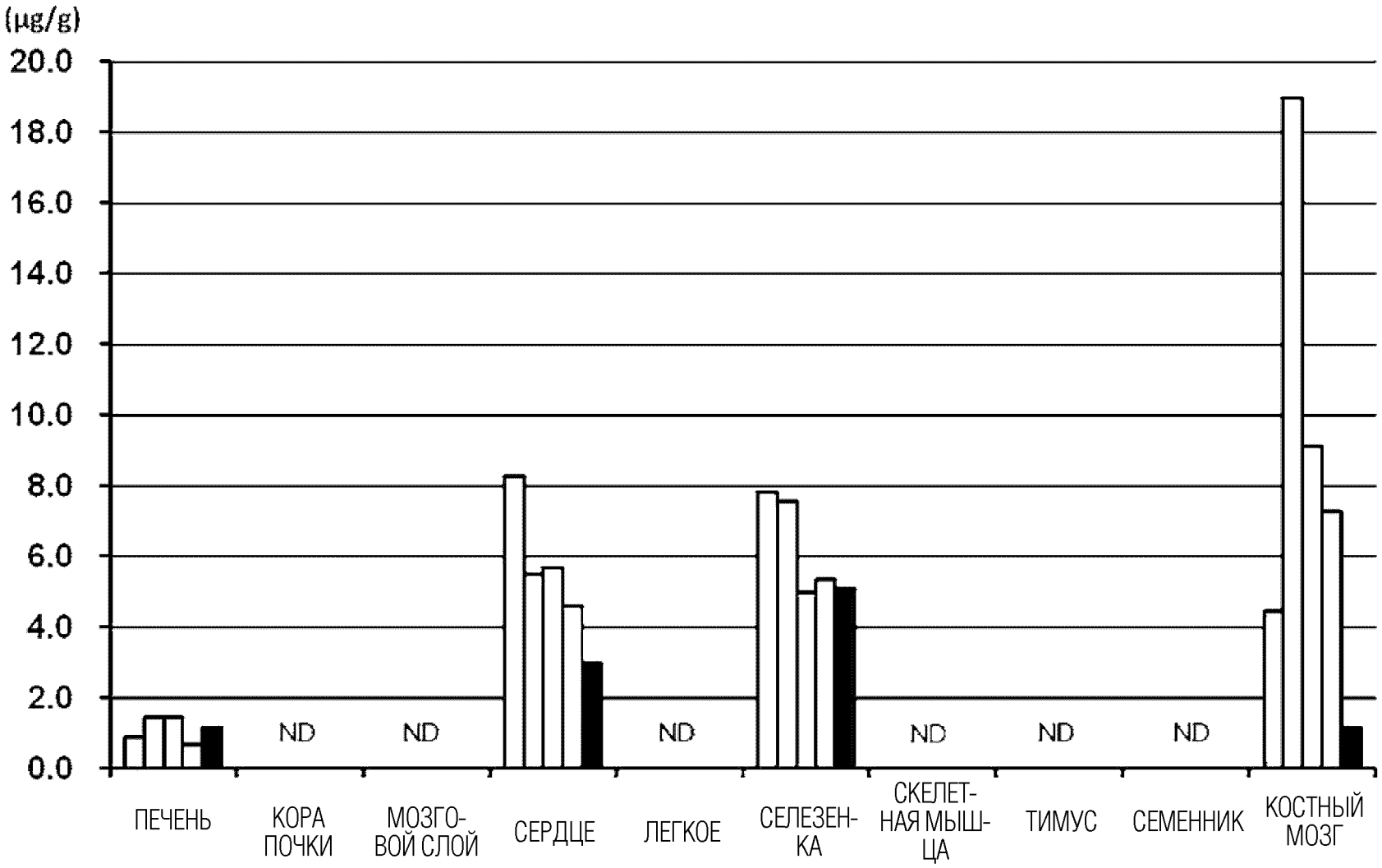
ФИГ. 2



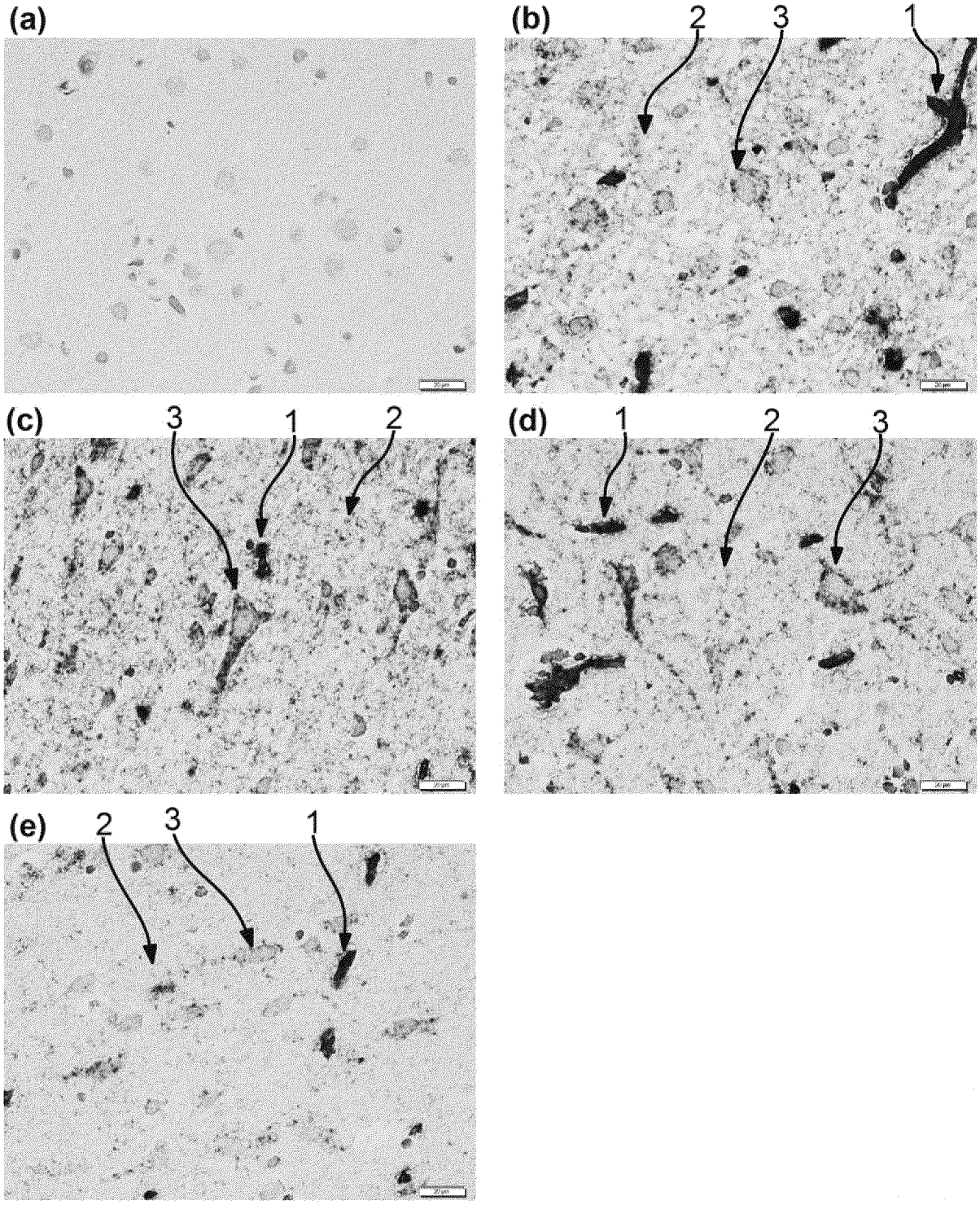
ФИГ. 3



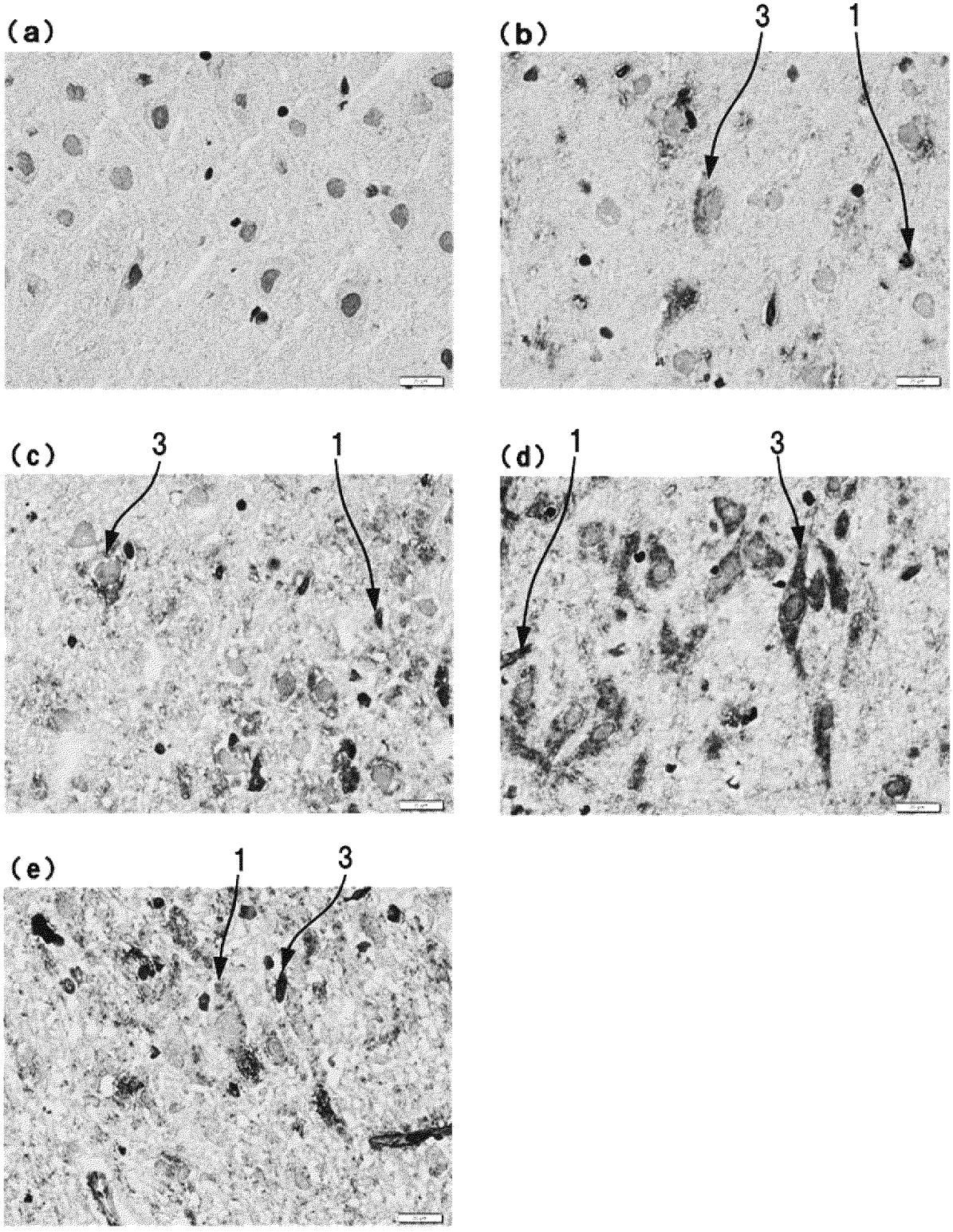
ФИГ. 4


(μg/g)
20.0
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
ND
ND
ND
ND
ND
ND
ПЕЧЕНЬ
КОРА ПОЧКИ
МОЗГО-ВОЙ СЛОЙ
СЕРДЦЕ
ЛЕГКОЕ
СЕЛЕЗЕН-КА
СКЕЛЕТ-НАЯ МЫШ-ЦА
ТИМУС
СЕМЕННИК
КОСТНЫЙ МОЗГ

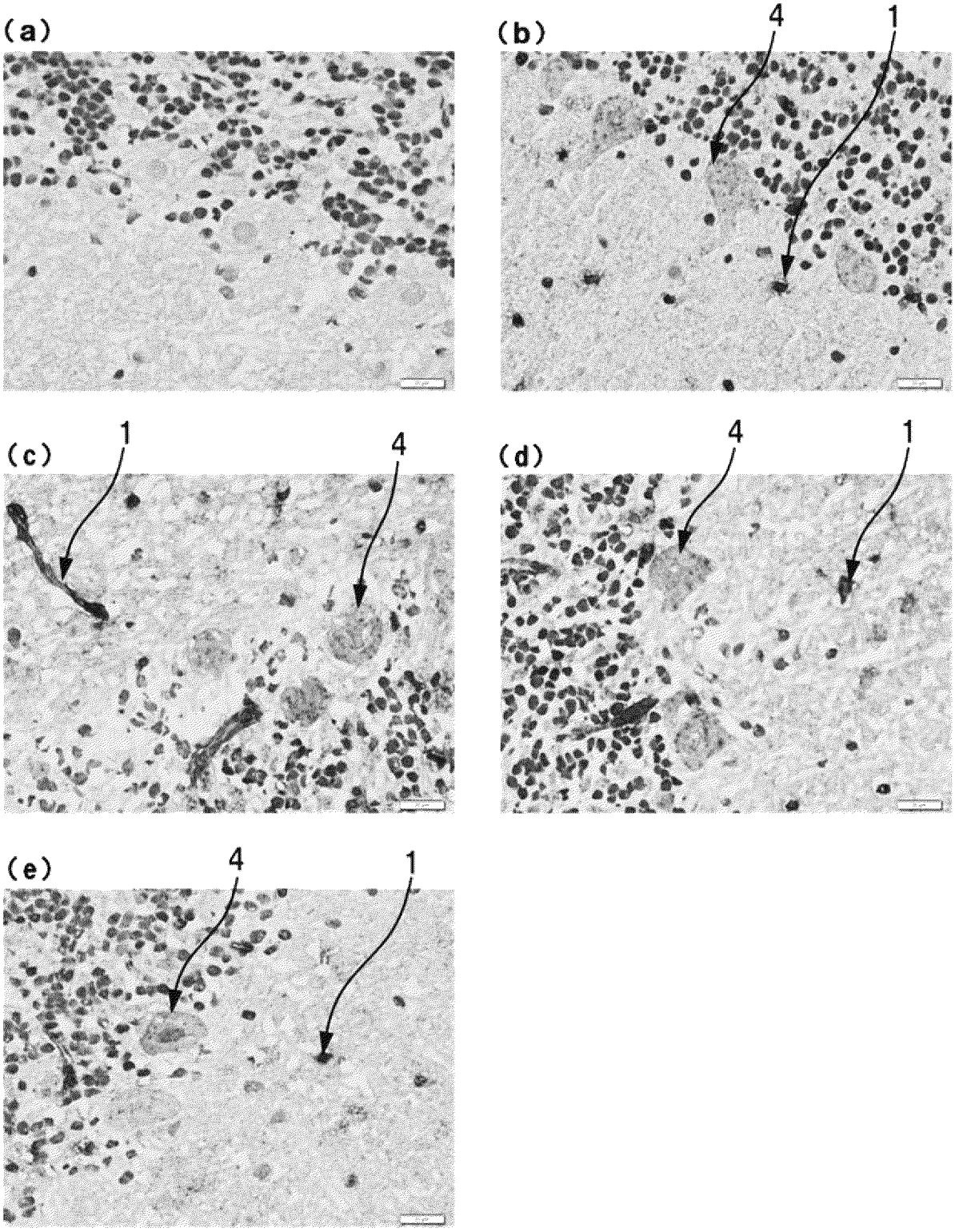
ФИГ. 5



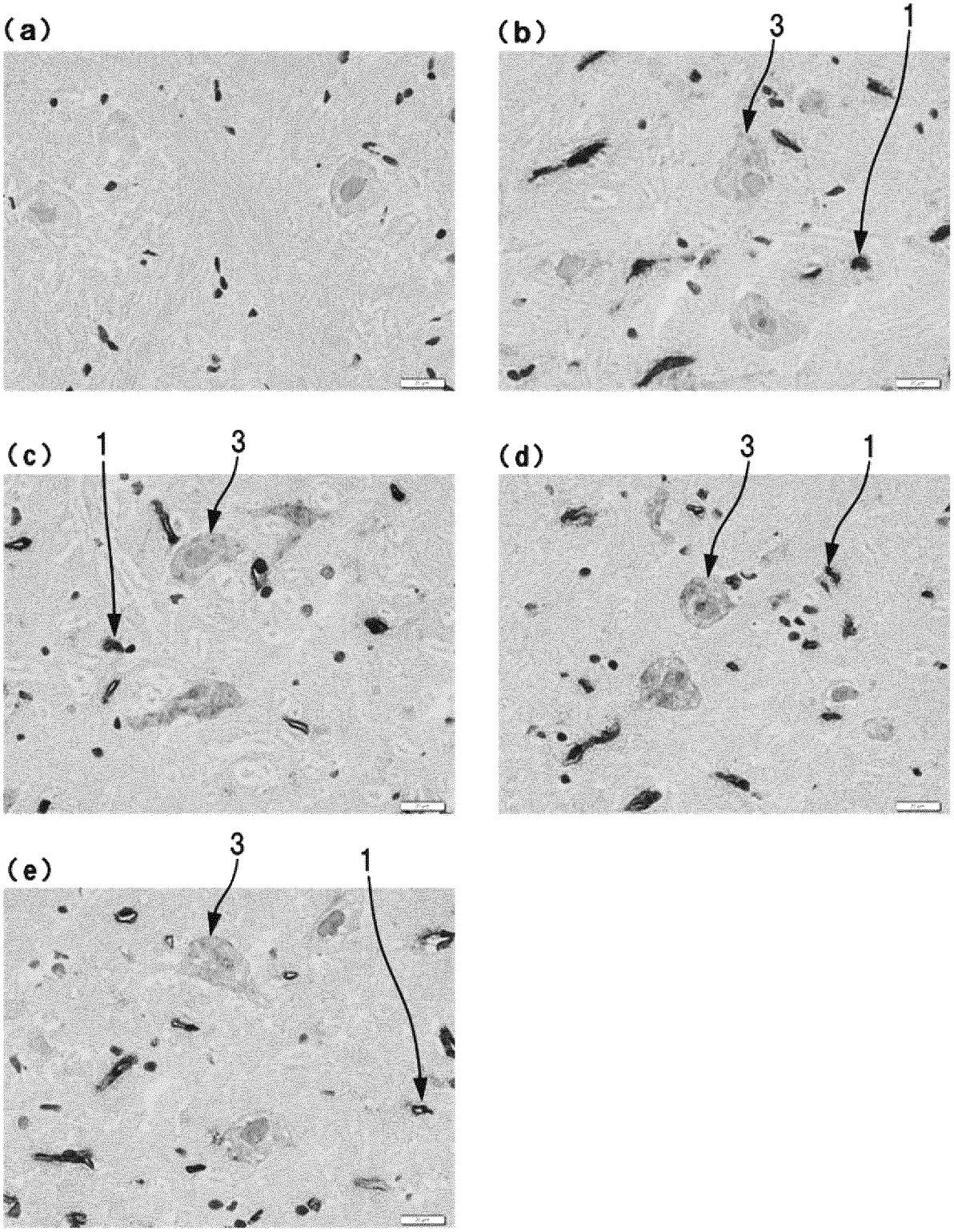
ФИГ. 6



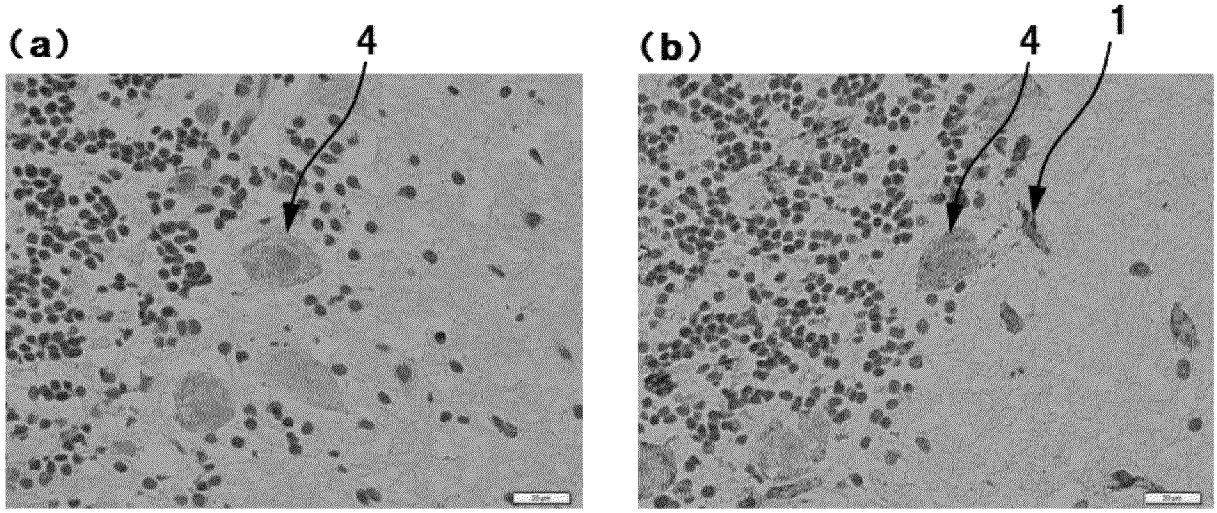
ФИГ. 7



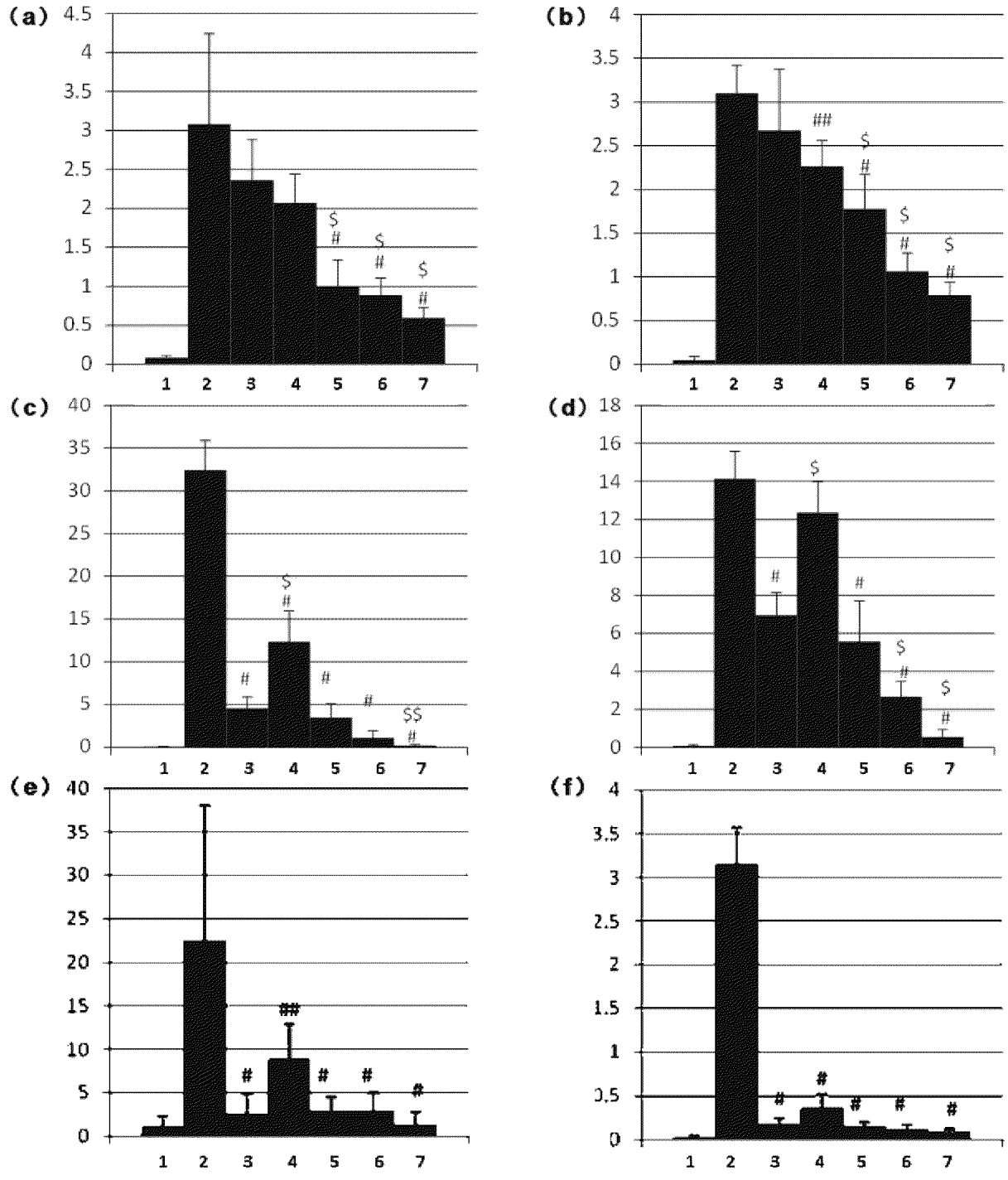
ФИГ. 8



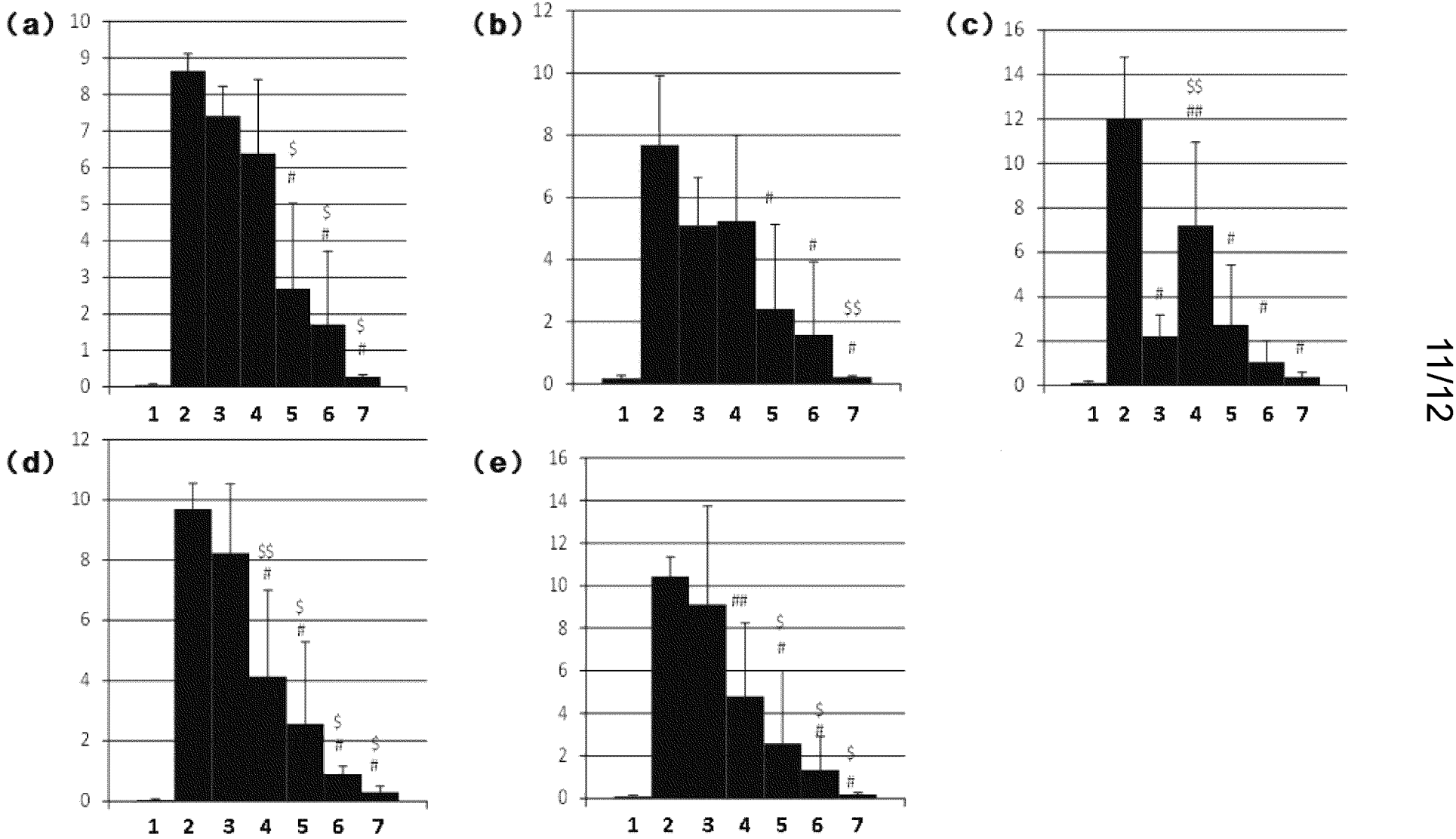
ФИГ. 9



ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12

