(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 043099 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.25

(21) Номер заявки
201991027

(22) Дата подачи заявки
2013.04.29

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD38 И СЛИТЫЕ БЕЛКИ С ОСЛАБЛЕННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2b

(43) **2019.09.30**
(62) **201592076; 2013.04.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ОСТРЭЙЛИА ПТИ ЛТД. (AU)

(72) Изобретатель:
Кларк Адам, Поллард Мэттью, Дойл Энтони Джерард, Беренс Коллетт, Ямагиси Тецуо (AU), Уилсон Дэвид С., мл., Пог Сара Л., Таура Тецуя (US)

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

(56) WO-A1-0197844
WO-A1-2011154453
WO-A1-2012092612
US-A1-2002164788
WO-A2-2007042309
WO-A2-2005103083
WO-A2-2013059885

(57) Представлены антитела, специфически связывающиеся с CD38, так же как конструкции, содержащие такие антитела, слитые с белками ослабленного интерферона альфа-2b. Слитые конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно использовать для ингибирования пролиферации злокачественных клеток, которые экспрессируют как CD38, так и рецептор для IFN-альфа2b, так же как для индукции апоптоза в таких клетках. Ингибирование пролиферации и индукция апоптоза злокачественных клеток может служить в качестве фундамента для лечения лежащей в основе злокачественной опухоли.

043099 B1

043099 B1

Ссылка на список последовательностей

Это изобретение включает список последовательностей, поданный в электронном виде как текстовый файл, озаглавленный Anti-CD38_Antibodies_ST25, созданный 29 апреля 2013 г., с размером 462000 байт. Содержание списка последовательностей приведено в настоящем документе в качестве ссылки.

Область описания

Это описание относится, главным образом, к области инженерии антител. Более конкретно, это описание относится к антителам, специфически связывающимся с CD38, так же как к конструкциям, содержащим такие антитела и ослабленные лиганды интерфероны-альфа, и к способам лечения с использованием этих конструкций. В этих конструкциях антитела направляют лиганды к клеткам, которые экспрессируют как CD38, так и рецепторы для лигандов, и ослабленный интерферон-альфа уменьшает передачу сигналов интерферона в клетках, которые не экспрессируют CD38.

Предпосылки описания

Различные публикации, включая патенты, опубликованные заявки, технические статьи, научные статьи, и номера доступа генов или белков процитированы на протяжении описания. Содержание каждого из этих материалов приведено в настоящем документе в качестве ссылки, полностью и для всех целей.

CD38 представляет собой трансмембранный гликопротеин типа II 46 кДа. Он обладает коротким N-концевым цитоплазматическим хвостом из 20 аминокислот, одиночной трансмембранной спиралью и длинным внеклеточным доменом из 256 аминокислот. Он экспрессируется на множестве иммуноцитов, включая положительные по CD4 и CD8 Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, моноциты, плазматические клетки, и на значительной части нормальных клеток-предшественников костного мозга. В некоторых случаях, экспрессия CD38 на лимфоцитах может являться зависимой от состояния дифференцировки и активации клетки, например, покоящиеся Т- и В-клетки могут являться отрицательными, в то время как незрелые и активированные лимфоциты могут являться в основном положительными по экспрессии CD38. Экспрессию мРНК CD38 детектировали в не относящихся к гематопоэтическим органам, таким как поджелудочная железа, мозг, селезенка и печень (Koguma, T. (1994) Biochim. Biophys. Acta 1223:160).

CD38 представляет собой многофункциональный эктофермент, вовлеченный в трансмембранную передачу сигнала и адгезию клеток. Также известен как гидролаза циклической АДФ-рибозы, поскольку может трансформировать НАД+ и НАДФ+ в цАДФР, АДФР и НААДФ, в зависимости от внеклеточного pH. Эти продукты индуцируют мобилизацию Ca^{2+} внутри клетки, которая может приводить к фосфорилированию тирозина и активации клетки. CD38 также является рецептором, который может взаимодействовать с лигандом, CD31. Активация рецептора посредством CD31 приводит к внутриклеточным событиям, включая мобилизацию Ca^{2+}, активацию клеток, пролиферацию, дифференцировку и миграцию.

CD38 экспрессируется на высоких уровнях на клетках множественной миеломы, в большинстве случаев, Т- и В-линейного острого лимфобластного лейкоза, некоторых острых миелоцитарных лейкозов, лимфом клеток центра фолликула и Т-лимфобластных лимфом. CD38 экспрессируется также на клетках В-линейного хронического лимфобластного лейкоза (B-CLL). В некоторых случаях, пациенты с B-CLL, представленной CD38+ клоном, характеризуются неблагоприятным клиническим течением с более поздними стадиями заболевания, плохой способностью отвечать на химиотерапию и более коротким временем выживаемости. Применение антител против CD38 предложено для лечения экспрессирующих CD38 злокачественных опухолей и гематологических злокачественных опухолей. Таким образом, может обеспечивать преимущества предоставление альтернативных антител против CD38, обладающих желательными производственными свойствами, свойствами стабильности и иммуногенными свойствами.

Описано, что многочисленные пептидные и полипептидные лиганды функционируют посредством взаимодействия с рецептором на поверхности клеток, и таким образом, стимуляции, ингибирования или иным образом модуляции биологического ответа, обычно вовлекающего пути передачи сигналов внутри клетки, несущей указанный рецептор. Примеры таких лигандов включают в себя пептидные и полипептидные гормоны, цитокины, хемокины, факторы роста и индуцирующие апоптоз факторы.

Благодаря биологической активности таких лигандов, многие обладают потенциальным применением в качестве лекарственных средств. Несколько пептидных или полипептидных лигандов одобрены регулирующими органами в качестве терапевтических продуктов, включая, например, гормон роста человека, инсулин, интерферон (IFN)-альфа2b, IFN-альфа2a, IFNβ, эритропоэтин, G-CSF и GM-CSF.

В то время как для этих и других лигандов показан потенциал для терапевтических применений, они также могут проявлять токсичность при введении пациентам-людям. Одной из причин токсичности является то, что большинство из этих лигандов запускают рецепторы на множестве клеток, включая клетки, отличные от клеток, опосредующих желательный терапевтический эффект. Последствием такой "нецелевой" активности лигандов является то, что множество лигандов являются в настоящее время непригодными для использования в качестве лекарственных средств, поскольку лиганды невозможно вводить в достаточно высоких дозах для обеспечения максимальных или оптимальных терапевтических эффектов на клетки-мишени, которые опосредуют терапевтический эффект.

Например, известно с середины 1980-х, что интерфероны, в частности IFN-альфа, являются способными увеличивать апоптоз и уменьшать пролиферацию конкретных клеток злокачественных опухолей. IFN-альфа одобрен FDA для лечения нескольких злокачественных опухолей, включая меланому, почеч-

ноклеточный рак, В-клеточную лимфому, множественную миелому, хронический миелогенный лейкоз (CML) и волосатоклеточный лейкоз. Прямой эффект IFN-альфа на клетки опухолей опосредован IFN-альфа, связывающимся непосредственно с рецептором IFN типа I на этих клетках и стимулирующим апоптоз, терминальную дифференцировку или уменьшенную пролиферацию. Дополнительным непрямым эффектом IFN-альфа на незлокачественные клетки является стимуляция иммунной системы, которая может оказывать дополнительный противораковый эффект, заставляя иммунную систему отторгать опухоль.

Эти виды биологической активности опосредованы рецепторами интерферона типа I на поверхности клеток злокачественных опухолей, которые, при стимуляции, инициируют различные пути передачи сигнала, приводящие к уменьшенной пролиферации и/или индукции терминальной дифференцировки или апоптозу. Рецептор интерферона типа I, однако, присутствует также на большинстве незлокачественных клеток. Активация этого рецептора не незлокачественных клетках посредством IFN-альфа вызывает экспрессию многочисленных провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводя к токсичности и неблагоприятным эффектам. Такая токсичность может вызывать тяжелые подобные гриппу симптомы, что не допускает дозирование IFN-альфа субъекту на уровнях, проявляющих максимальную антипролиферативную и проапоптотическую активность для клеток злокачественных опухолей.

Когда IFN-альфа2b используют для лечения множественной миеломы, его полезность заключается, по меньшей мере, частично, в его связывании с рецепторами интерферона типа I на клетках миеломы, что в свою очередь запускает апоптоз и/или уменьшает пролиферацию и таким образом ограничивает прогрессирование заболевания. К сожалению, однако, этот IFN также связывается со здоровыми клетками в организме, запуская множество других клеточных ответов, некоторые из которых являются опасными.

В публикации Ozzello (Breast Cancer Research and Treatment 25:265-76,1993) описана химическая конъюгация IFN-альфа человека с нацеливающим на опухоли антителом, таким образом, локализация прямой ингибирующей активности IFN-альфа в опухоли в качестве способа уменьшения скорости роста опухоли, и показано, что такие конъюгаты обладают противоопухолевой активностью в модели ксенотрансплантата злокачественной опухоли человека. Механизм наблюдаемой противораковой активности приписывают непосредственному эффекту IFN-альфа на клетки злокачественных опухолей, поскольку IFN-альфа человека, используемый в экспериментах, существенно не взаимодействовал с рецептором IFN типа I мыши, что могло привести к непрямому противораковому эффекту. Из-за этого отсутствия связывания IFN-альфа человека с клетками мыши, токсичность конъюгата антитело - IFN-альфа по сравнению со свободным INF-альфа не оценивали.

Антитела и IFN-альфа можно также соединять вместе в форме слитого белка. Например, в WO 01/97844 описано непосредственное слияние IFN-альфа человека с С-концом тяжелой цепи IgG, специфического для антигена опухоли CD20.

Как правило, IFN можно нацеливать на клетки злокачественных опухолей. В то время как этот способ может приводить к увеличению активности IFN против клеток злокачественных опухолей, он полностью не решает проблемы нежелательной активности IFN по отношению к здоровым клеткам. Слияние IFN-альфа с С-концом тяжелой цепи IgG может продлевать время полужизни IFN альфа, приводя к нежелательным неблагоприятным событиям. Соответственно, существует необходимость уменьшения нецелевой активности лекарственных средств на основе лигандов, с сохранением в то же время "целевого" терапевтического эффекта таких лигандов.

Краткое изложение описания

Описание относится к новым антителам против CD38 и конструкциям, содержащим антитело против CD38 и ослабленный IFN-альфа. Антитела, содержащие одну или множество мутаций в вариабельных областях их тяжелой и/или легкой цепи, сохраняют способность специфически связывать CD38, включая CD38, экспрессированный на поверхности клеток. Антитела можно сливать, например, с ослабленной формой интерферона альфа для формирования слитой конструкции антитело против CD38 - ослабленный интерферон.

В некоторых аспектах выделенное антитело, специфически связывающееся с CD38, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 559, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 664. В некоторых аспектах выделенное антитело, которое специфически связывается с CD38, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 665, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 666. В некоторых аспектах выделенное антитело, которое специфически связывается с CD38, содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 739, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 664. Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи из SEQ ID NO: 559 исключает аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 13. Аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи из SEQ ID NO: 664 исключает аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 14. В некоторых аспектах выделенное антитело, которое спе-

цифически связывается с CD38, содержит CDR1 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 514 или SEQ ID NO: 697, CDR2 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 698 или SEQ ID NO: 737, и CDR3 тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 699 или SEQ ID NO: 738, и может дополнительно содержать CDR1 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 590 или SEQ ID NO: 696, CDR2 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 591 или SEQ ID NO: 605, CDR3 легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 587 или SEQ ID NO: 594.

В предпочтительных аспектах, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 720, SEQ ID NO: 721, SEQ ID NO: 722, SEQ ID NO: 723, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 741, SEQ ID NO: 742, SEQ ID NO: 728, SEQ ID NO: 730, SEQ ID NO: 731. В предпочтительных аспектах, вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 660, SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 662, SEQ ID NO: 663. SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 198 или SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 701, SEQ ID NO: 704, SEQ ID NO: 705, SEQ ID NO: 706, SEQ ID NO: 707, SEQ ID NO: 708, SEQ ID NO: 709, SEQ ID NO: 710, SEQ ID NO: 711.

Антитело предпочтительно является способным связываться с положительными по CD38 клетками. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC50 менее приблизительно 100 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 75 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 50 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 30 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 25 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 20 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 15 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 13 нМ. Антитело может связываться с положительными по CD38 клетками со значением EC_{50} менее приблизительно 10 нМ.

Антитело может представлять собой моноклональное антитело, и предпочтительно, представляет собой полностью человеческое антитело. Антитело может содержать Fab. Антитело может содержать константную область IgG1 человека или константную область IgG4 человека. Константная область IgG1 или IgG4 может содержать тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовую кислоту в положении 256 в соответствии с системой нумерации EU. Константная область IgG4 может содержать пролин в положении 228 в соответствии с системой нумерации EU, и пролин в положении 228 может присутствовать в дополнение к тирозину в положении 252, треонину в положении 254 и глутаминовой кислоте в положении 256.

В некоторых аспектах антитело сливают с ослабленным интерфероном альфа-2b. Интерферон альфа-2b может содержать замену аланина в положении 145 на глицин или аспарагиновую кислоту, включая интерферон альфа-2b, обладающий аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 649 или SEQ. ID NO: 651. Ослабленный интерферон альфа-2b можно сливать напрямую с С-концом константной области IgG1 или IgG4, и антитело может содержать аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 652, SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 654, SEQ ID NO: 655, SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 658, или SEQ ID NO: 694. Антитело, включая антитело, слитое с ослабленным интерфероном альфа-2b, может содержаться в композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Представлены выделенные полинуклеотиды, кодирующие антитело и антитело, слитое с ослабленным интерфероном альфа-2b. Полинуклеотид может содержать последовательность нуклеиновой кислоты из SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, или SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 687, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 695 SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718, SEQ ID NO: 719, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727 SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746. Полинуклеотиды могут содержать вектор. Вектор можно ис-

пользовать, например, для трансформации клетки. Представлена также трансформированная клетка, содержащая такие полинуклеотиды. Трансформированная клетка может включать в себя клетку млекопитающих, клетку дрожжей или клетку насекомых.

Представлены также стабильные клетки, экспрессирующие антитела. Экспрессирующие антитела клетки могут представлять собой клетки млекопитающих. Предпочтительными клетками являются клетки яичника китайского хомяка (CHO).

Представлены наборы, содержащие антитела, слитые с ослабленным интерфероном альфа-2b. Наборы содержат слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b и инструкции для использования конструкции в способе ингибирования пролиферации клеток опухоли, экспрессирующих CD38 и рецептор интерферона альфа-2b на их поверхности, инструкции для использования конструкции в способе индукции апоптоза в клетках опухоли, экспрессирующих CD38 и рецептор для интерферона альфа-2b на их поверхности, инструкции для использования конструкции в способе лечения опухолей, содержащих клетки, экспрессирующие CD38 и рецептор для интерферон альфа-2b на их поверхности, у нуждающегося в этом субъекта, и необязательно, фармацевтически приемлемый носитель. Представлены наборы, содержащие антитела против CD38, и такие наборы содержат антитело против CD38 и инструкции для использования антитела в способе детекции положительных по CD38 клеток опухоли в образце ткани, выделенном из субъекта, где антитело может, необязательно, являться слитым с белком ослабленным интерфероном альфа-2b.

Слитые конструкции антитело против CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно использовать в качестве терапии при лечении опухолей, содержащих клетки, экспрессирующие CD38 и рецептор для интерферона альфа-2b на их поверхности. Как правило, способ лечения включает в себя введение субъекту, имеющему опухоль, слитой конструкции антитело против CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b в количестве, эффективном для лечения опухоли. Конструкция может содержать любую конструкцию, описанную или проиллюстрированную в настоящем документе. Субъект предпочтительно представляет собой млекопитающее, более предпочтительно, нечеловекообразного примата, и наиболее предпочтительно, человека. Опухоль может включать в себя В-клеточную лимфому, множественную миелому, неходжскинскую лимфому, хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз или острый миелогенный лейкоз.

Антитела против CD38, необязательно, слитые с белком ослабленного интерферона альфа-2b, можно использовать в способе детекции CD38 или положительных по CD38 клеток опухоли в образце ткани, выделенном из субъекта. Как правило, способ включает в себя контакт антитела, которое специфически связывается с CD38, с образцом ткани, выделенным из субъекта, и детекцию комплекса антитела и CD38 или положительной по CD38 клетки в образце ткани. Образец ткани может, как известно, иметь, или может, предположительно, иметь положительные по CD38 клетки опухолей. Ткань может содержать кровь или костный мозг. Положительная по CD38 клетка опухоли может представлять собой положительную по CD38 клетку В-клеточной лимфомы, клетку множественной миеломы, клетку неходжскинской лимфомы, клетку хронического миелогенного лейкоза, клетку хронического лимфоцитарного лейкоза или клетку острого миелогенного лейкоза. Субъект предпочтительно представляет собой млекопитающего, более предпочтительно, нечеловекообразного примата и наиболее предпочтительно, человека. Способ может включать в себя стадию выделения образца ткани из субъекта. Способ может дополнительно включать в себя контакт антитела с образцом ткани, который не содержит каких-либо положительных по CD38 клеток, например, чтобы служить в качестве отрицательного контроля.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан пример слитой конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон.

На фиг. 2A и 2B показаны последовательности вариабельных областей тяжелой цепи X02.1, родственных конструкций и наиболее гомологичная последовательность зародышевого антитела. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 3A и 3B показаны последовательности вариабельных областей легкой цепи X02.1, родственных конструкций и наиболее гомологичная последовательность зародышевого антитела. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 4A-4D показаны последовательности вариабельных областей легкой цепи A02.1 и родственных конструкций. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 5 показана консенсусная последовательность вариабельной области тяжелой цепи A02.1 и родственных конструкций. Заключенные в рамку области содержат CDR (как указано), как определено по системе нумерации Kabat и усовершенствованной системе нумерации Chothia. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, показаны жирным шрифтом. CDR, определенные по усовершенствованной системе нумерации Chothia, подчеркнуты.

На фиг. 6 показана консенсусная последовательность вариабельной области легкой цепи A02.1 и родственных конструкций. Заключенные в рамку области содержат CDR (как указано), как определено по системе нумерации Kabat и усовершенствованной системе нумерации Chothia. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, показаны жирным шрифтом. CDR, определенные по усовершенствованной системе нумерации Chothia, подчеркнуты.

На фиг. 7A-7C показаны последовательности вариабельных областей тяжелой цепи из вариабельных областей гуманизированной тяжелой цепи. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 8A-8C показаны последовательности вариабельных областей тяжелой цепи из вариабельных областей гуманизированной легкой цепи. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 9A и 9B показана вариабельная область тяжелой цепи A10.0 и родственных конструкций. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 10A и 10B показана вариабельная область легкой цепи A10.0 и родственных конструкций. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, подчеркнуты.

На фиг. 11 показана консенсусная последовательность вариабельной области тяжелой цепи A10.0 и родственных конструкций. Заключенные в рамку области содержат CDR (как указано), как определено по системе нумерации Kabat и усовершенствованной системе нумерации Chothia. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, показаны жирным шрифтом. CDR, определенные по усовершенствованной системе нумерации Chothia, подчеркнуты.

На фиг. 12 показана консенсусная последовательность вариабельной области легкой цепи A10.0 и родственных конструкций. Заключенные в рамку области содержат CDR (как указано), как определено по системе нумерации Kabat и усовершенствованной системе нумерации Chothia. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, показаны жирным шрифтом. CDR, определенные по усовершенствованной системе нумерации Chothia, подчеркнуты.

На фиг. 13 показана активность связывания вариантов A02.1 с экспрессирующей CD38 линией клеток множественной миеломы ARP-1, как измерено проточной цитометрией. Подробности анализа описаны в примерах из этого описания.

На фиг. 14 показана активность связывания вариантов A02.1 с экспрессирующей CD38 линией клеток множественной миеломы NCI-H929, как измерено проточной цитометрией. Подробности анализа описаны в примерах из этого описания.

На фиг. 15 и 16 показана антипролиферативная активность вариантов A02.1 для линии клеток множественной миеломы ARP-1. A-изотип представляет собой антитело с не имеющей отношения к делу специфичностью, слитое с ослабленным интерфероном, в качестве контроля. Подробности анализа описаны в примерах (анализ пролиферации клеток).

На фиг. 17 показана антипролиферативная активность IFN-альфа2b (интрона A) по сравнению с A02.1 и A10.0 и соответствующими им неслитыми антителами X02.1 и X10.0 для линии клеток множественной миеломы ARP-1. A-изотип представляет собой антитело с не имеющей отношения к делу специфичностью, слитое с ослабленным интерфероном, в качестве контроля. Подробности анализа описаны в примерах (анализ пролиферации клеток).

На фиг. 18 показана относительная кратность изменения продукции аннексина V в экспрессирующей CD38 линии клеток множественной миеломы NCI-H929 при обработке A02.1 и A10.0 и соответствующими им неслитыми антителами X02.1 и X10.0 в течение 24 ч по сравнению с необработанным контролем. A-изотип представляет собой антитело с не имеющей отношения к делу специфичностью, слитое с ослабленным интерфероном, в качестве контроля. Подробности анализа описаны в примерах (анализ аннексина V).

На фиг. 19 показана относительная кратность изменения активации каспазы в экспрессирующей CD38 линии клеток множественной миеломы H929 с IFN-альфа2b (интроном A) против A02.1 и родственных конструкций по сравнению с необработанными клетками. Изотип 145D представляет собой антитело с не имеющей отношения к делу специфичностью, слитое с ослабленным интерфероном, в качестве контроля. Подробности анализа описаны в примерах (анализ каспазы).

На фиг. 20 показана нецелевая активность IFN-альфа2b (интрона A) по сравнению с A02.6 и A02.6, слитыми с IFN-альфа2b дикого типа (A02.6 (wt. IFN)), в отрицательных по CD38 клетках. Подробности анализа описаны в примерах (HEK-BLUE™).

На фиг. 21 показана относительная кратность изменения продукции аннексина V в экспрессирующей CD38 линии клеток множественной миеломы H929 между конструкциями слитого белка субтипов IgG1 и IgG4 против CD38 - ослабленного IFN-альфа. A-изотип представляет собой неспецифическое антитело IgG4, слитое с ослабленным интерфероном, в качестве контроля. Антитела A02.12 и A10.0 содержат константные области IgG4, слитые с ослабленным IFN-альфа, в то время как A02.112 и A10.59 содержат константные области IgG1, слитые с ослабленным IFN-альфа. Подробности анализа описаны в примерах (анализ аннексина V/7AAD).

На фиг. 22 показана активность связывания вариантов A10.0 с экспрессирующей CD38 линией клеток множественной миеломы NCI-H929, как измерено проточной цитометрией. Подробности анализа описаны в примерах из этого описания.

На фиг. 23 показана активация каспазы в экспрессирующей CD38 линии клеток множественной миеломы H929 для A10.0 и A10.38 по сравнению с необработанными клетками. A-изотип представляет собой антитело с не имеющей отношения к делу специфичностью, слитое с ослабленным IFN, в качестве

контроля. Подробности анализа описаны в примерах (анализ каспазы).

На фиг. 24 показана относительная кратность изменения активации каспазы в экспрессирующей CD38 линии клеток множественной миеломы H929 посредством вариантов A10.0 по сравнению с необработанными клетками. Подробности анализа описаны в примерах (анализ каспазы).

На фиг. 25 показана относительная кратность изменения продукции аннексина V в экспрессирующей CD38 линии клеток множественной миеломы H929 посредством вариантов A10.0. Подробности анализа описаны в примерах (анализ аннексина V/7AAD).

На фиг. 26 показана антипролиферативная активность IFN-альфа2b (интрона A) по сравнению с конструкциями антител A02.6, A10.0, A10.38 и исходного химерного A10A2.0 для линии клеток лимфомы Беркитта Daudi. A-изотип представляет собой антитело с не имеющей отношения к делу специфичностью, слитое с ослабленным IFN, в качестве контроля. Подробности анализа описаны в примерах (анализ пролиферации клеток).

На фиг. 27 показаны эффекты конструкций с ослабленным интерфероном антител гуманизированного A10.0 по сравнению с химерным исходным A10A2.0 на рост подкожных опухолей миеломы H929 у мышей SCID. Прямоугольник, обозначенный "фаза лечения", показывает продолжительность лечения с помощью соединений.

На фиг. 28 показана не нацеленная на антиген антитела активность IFN для вариантов A10.0, слитых с одним и тем же ослабленным белком IFN-альфа2b. Подробности анализа описаны в примерах ("Анализы нецелевой активности" - анализ репортерного гена iLite).

На фиг. 29 показана "нецелевая" активность IFN-альфа2b (интрона A) по сравнению с вариантами A10.0 и исходного химерного антитела A10A2.0, слитого с IFN-альфа2b дикого типа (химерное A10A2.0 (wt.IFN)). Подробности анализа описаны в примерах ("Анализы нецелевой активности" - HEK-BLUE™).

На фиг. 30 показаны консенсусные последовательности вариабельной области тяжелой цепи X910/12-HC-L0-интерферон-альфа (A145D) IgG4 и родственные последовательности. Заключенные в рамку области содержат CDR (как указано), как определено по системе нумерации Kabat и усовершенствованной системе нумерации Chothia. CDR, определенные по системе нумерации Kabat, показаны жирным шрифтом. CDR, определенные по усовершенствованной системе нумерации Chothia, подчеркнуты.

Подробное описание

Различные термины, относящиеся к аспектам описания, используют на протяжении описания и формулы изобретения. Таким терминам следует давать их обычное значение в данной области, если не указано иначе. Другие конкретно определенные термины следует трактовать образом, согласующимся с определением, представленным в настоящем документе.

Термины субъект и пациент используют взаимозаменяемо, и они включают в себя любое млекопитающее. Млекопитающие являются предпочтительными, включая домашних и сельскохозяйственных млекопитающих, так же как грызунов, включая мышей, кроликов и крыс, и других грызунов. Нечеловекообразные приматы, такие как яванские макаки, являются более предпочтительными, и люди являются в высшей степени предпочтительными.

Молекула, такая как антитело, является "выделенной", если она изменена и/или удалена из ее естественного окружения человеком.

Как применяют в настоящем документе, формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если явно не указано иначе.

Слитая конструкция антитело против CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b включает в себя, но без ограничения, любое антитело, описанное или проиллюстрированное в настоящем документе, которое специфически связывается с CD38, слитое с белком ослабленным интерфероном альфа-2b, включая интерферон альфа-2b из SEQ ID NO: 647, SEQ ID NO: 648, SEQ ID NO: 649, SEQ ID NO: 650 или SEQ ID NO: 651. В некоторых аспектах, слияние не мутантного белка интерферона альфа-2b, такого как SEQ ID NO: 7, с антителом против CD38 ослабляет биологическую активность молекулы интерферона. В этом описании, ослабленный интерферон, ослабленный интерферон альфа-2b, IFN-альфа2b A145D и IFN-альфа2b A145G используют взаимозаменяемо.

Специфичность не обязательно является абсолютным обозначением, но может представлять собой относительный термин, выражающий степень избирательности конструкции слитого белка антитела с IFN-альфа для положительных по антигену клеток по сравнению с отрицательными по антигену клетками. Специфичность конструкции слитого белка антитела с IFN-альфа для положительной по антигену клетки опосредована вариабельными областями антитела, и обычно определяющими комплементарность областями (CDR) антитела. Конструкция может обладать 100-кратной специфичностью для положительных по антигену клеток по сравнению с отрицательными по антигену клетками.

CD38 содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 1, и CD38 яванского макака содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 2.

Кроме того, наблюдали, что интерферон-альфа2b может являться ослабленным в отношении его биологической активности, опосредованной через связывание интерферона с рецептором интерферона на поверхности клеток, посредством введения конкретных аминокислотных замен в белковую последовательность. Ослабленную молекулу интерферона можно сливать с антителами, специфически связываю-

щими CD38, так что антитело может служить в качестве носителя для доставки ослабленного интерферона к положительным по CD38 клеткам с уменьшением в результате нецелевой активности интерферона, вызванной ослабленной молекулой интерферона. Кроме того, наблюдали, что слияние ослабленного интерферона с антителами против CD38 значительно не влияет на способность антитела специфически связывать CD38 на клетках, экспрессирующих CD38, включая клетки в организме животных. Кроме того, наблюдали, что варианты антител против CD38 можно конструировать и экспрессировать так, что антитела обладают уменьшенной иммуногенностью и улучшенной стабильностью и временем полужизни без значительной потери специфичности или аффинности антитела против антигена CD38. Эти варианты антител можно сливать с ослабленным интерфероном.

Соответственно, представлены антитела, специфически связывающие CD38. Кроме того, наблюдали, что такие антитела против CD38 можно применять в качестве носителей для доставки ослабленных лигандов, таких как интерферон альфа. Без намерения быть ограниченными какой-либо конкретной теорией или механизмом действия, считают, что антитела направляют интерферон альфа, к которому они присоединены, к положительным по CD38 клеткам, где интерферон может взаимодействовать с его рецептором. Считают, что антитело, в качестве носителя для доставки, компенсирует уменьшенную способность молекулы интерферона связываться с его рецептором. В этом смысле, ослабленный интерферон обладает уменьшенной способностью взаимодействовать с его рецептором на здоровых клетках, и в частности, на клетках, которые не экспрессируют CD38. Считают что посредством приведения ослабленного интерферона в близкое соседство с его рецептором на положительных по CD38 клетках, антитела могут улучшать способность ослабленного интерферона связываться с его соответствующим рецептором и индуцировать терапевтический эффект, в то же время проявляя уменьшенную способность индуцировать нежелательные эффекты на здоровые клетки, которые не экспрессируют CD38.

Антитела могут являться поликлональными, однако, в некоторых аспектах, не являются поликлональными. Антитела предпочтительно являются моноклональными. Антитела предпочтительно представляют собой полноразмерные антитела. Полноразмерные антитела, как правило, содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. Антитела могут содержать производные или фрагменты, или части антител, которые сохраняют специфичность связывания антигена, а также, предпочтительно, сохраняют большую часть или всю аффинность исходной молекулы антитела (например, для CD38). Например, производные могут содержать по меньшей мере одну вариабельную область (вариабельную область либо тяжелой цепи, либо легкой цепи). Другие примеры пригодных производных и фрагментов антител включают в себя, без ограничения, антитела с полиэпитопной специфичностью, биспецифические антитела, мультиспецифические антитела, диатела, одноцепочечные молекулы, так же как молекулы FAb, F(Ab')2, Fd, Fabc и Fv, одноцепочечные (Sc) антитела, одноцепочечные Fv антитела (scFv), индивидуальные легкие цепи антител, индивидуальные тяжелые цепи антител, продукты слияния между цепями антител и другими молекулами, мономеры или димеры тяжелой цепи, мономеры или димеры легкой цепи, димеры, состоящие из одной тяжелой и одной легкой цепи, и другие мультимеры. одноцепочечные Fv антитела могут являться мультивалентными. Все изотипы антител можно использовать для получения производных, фрагментов и частей антител. Производные, фрагменты и/или части антител можно получать рекомбинантным способом и экспрессировать посредством любого типа клеток, прокариотических или эукариотических.

В некоторых вариантах осуществления выделенное антитело может относиться к моноклональному антителу, с которым IFN-альфа или ослабленный IFN-альфа, слит по С-концу константной области тяжелой цепи IgG. Когда моноклональное антитело обладает специфичностью связывания с CD38, и IFN-альфа представляет собой ослабленный IFN-альфа2b, выделенное антитело обозначают также в настоящем документе как слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN-альфа, или слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный IFN-альфа.

В полноразмерном антителе каждая тяжелая цепь состоит из вариабельной области тяжелой цепи (сокращенной в настоящем документе как HCVR или VH) и константной области тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи состоит из трех доменов, CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из вариабельной области легкой цепи (сокращенной в настоящем документе как LCVR или VL) и константной области легкой цепи. Константная область легкой цепи состоит из одного домена, CL. Области VH и VL можно далее подразделять на области гипервариабельности, обозначенные определяющими комплементарность областями (CDR), перемежающиеся областями, являющимися более консервативными, обозначенными каркасными областями (FWR или FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FWR, аранжированных от амино-конца до карбокси-конца в следующем порядке: FWR1, CDR1, FWR2, CDR2, FWR3, CDR3, FWR4. Как правило, свойства связывания антигена антителом менее вероятно можно нарушить изменениями в последовательностях FWR, чем изменениями в последовательностях CDR. Молекулы иммуноглобулинов могут принадлежать к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу.

Антитела могут происходить из любого вида. Например, антитела могут представлять собой антитела мыши, крысы, козы, лошади, свиньи, быка, верблюда, курицы, кролика, осла, ламы, одногорбого верблюда, акулы или человека, так же как антитела из любого другого вида животных. Для использова-

ния в лечении человека, полученные не от человека антитела можно подвергать структурным изменениям, чтобы они были менее антигенными при введении пациенту-человеку, включая химеризацию или гуманизацию или супергуманизацию.

В некоторых аспектах, антитела представляют собой гуманизированные антитела. Гуманизированные антитела представляют собой антитела, в которых аминокислоты, непосредственно вовлеченные в связывание антигена, например, определяющие комплементарность области (CDR) и в некоторых случаях, каркасные области (FWR) или их части, из тяжелых и/или легких цепей не имеют человеческого происхождения, в то время как остальные аминокислоты в антителе являются человеческими или иным образом имеют человеческое происхождение, например, каркасная область антитела человека. Гуманизированные антитела включают в себя также антитела, в которых один или несколько остатков человеческого белка модифицированы посредством одной или нескольких аминокислотных замен, и/или один или несколько остатков FWR человеческого белка заменены на соответствующие не имеющие человеческое происхождение остатки. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки, не обнаруженные ни в человеческом антителе, ни в не относящемся к человеку антителе. Гуманизированное антитело может представлять собой супергуманизированное антитело, например, как описано в Патенте США No. 7732578. Антитела могут представлять собой гуманизированные химерные антитела.

В высоко предпочтительных аспектах, антитела являются полностью человеческими. Полностью человеческие антитела представляют собой антитела, в которых полная молекула является человеческой или иным образом имеет человеческое происхождение, или включает аминокислотную последовательность, идентичную человеческой форме антитела. Полностью человеческие антитела включают в себя антитела, полученные из библиотеки генов V человека, например, где гены человека, кодирующие вариабельные области антител, экспрессированы рекомбинантным способом. Полностью человеческие антитела можно экспрессировать в других организмах (например, технологии на мышах и xenomouse) или в клетках из других организмов, трансформированных генами, кодирующими человеческие антитела. Полностью человеческие антитела могут, тем не менее, включать аминокислотные остатки, не кодированные человеческими последовательностями, например, мутации, введенные случайным или сайт-специфическим мутагенезом.

Антитела могут представлять собой полноразмерные антитела любого класса, например, IgG1, IgG2 или IgG4. Константные домены таких антител предпочтительно являются человеческими. Вариабельные области таких антител могут не иметь человеческое происхождение, или предпочтительно, имеют человеческое происхождение или являются гуманизированными. Фрагменты антител также можно использовать вместо полноразмерных антител.

Антитела могут представлять собой мини-антитела. Мини-антитела включают в себя небольшие варианты полноразмерных антител, кодирующие в одной цепи необходимые элементы полноразмерного антитела. Например, мини-антитело может состоять из доменов VH и VL нативного антитела, слитых с шарнирной областью и доменом CH3 молекулы иммуноглобулина.

В некоторых аспектах, антитело может содержать не происходящие из иммуноглобулинов каркасные области белка. Например, можно привести ссылку на (Ku & Schutz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556, 1995), в которой описан белок цитохром b562 с четырехспиральным пучком, обладающим двумя петлями, рандомизированными для создания CDR, которые отбирали по связыванию антигена.

Могут существовать природные варианты последовательностей среди тяжелых и легких цепей и кодирующих их генов, и таким образом, специалисты в данной области могут ожидать обнаружение некоторого уровня изменчивости в аминокислотных последовательностях или в кодирующих их генах, для антител, описанных и проиллюстрированных в настоящем документе. Эти варианты предпочтительно сохраняют уникальные свойства связывания (например, специфичность и аффинность) исходного антитела. Такие ожидания обусловлены частично вырожденностью генетического кода, так же как известным эволюционным успехом консервативных замен аминокислотной последовательности, которые существенно не изменяют природу кодированного белка. Соответственно, такие варианты и гомологи считают по существу одинаковыми друг с другом и включают в объем описания. Антитела, таким образом, включают в себя варианты, обладающие одиночными или множественными замещениями, делениями, добавлениями или заменами аминокислот, сохраняющие биологические свойства (например, специфичность связывания и аффинность связывания) исходных антител. Варианты предпочтительно являются консервативными, но могут являться неконсервативными.

Положения аминокислот, приписанные к CDR и FWR, можно определять в соответствии с Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 и 1991 (обозначенной также в настоящем документе как система нумерации Kabat). Кроме того, положения аминокислот, приписанные к CDR и FWR, можно определять в соответствии с усовершенствованной схемой нумерации Chothia (http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html). Константную область тяжелой цепи антитела можно определять по системе нумерации EU (Edelman, GM et al. (1969)., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85).

В соответствии с системой нумерации Kabat, FWR и CDR VH можно располагать следующим образом: остатки 1-30 (FWR1), 31-35 (CDR1), 36-49 (FWR2), 50-65 (CDR2), 66-94 (FWR3), 95-102 (CDR3) и

103-113 (FWR4), и FWR и CDR расположены следующим образом: остатки 1-23 (FWR1), 24-34 (CDR1), 35-49 (FWR2), 50-56 (CDR2), 57-88 (FWR3), 89-97 (CDR3) и 98-107 (FWR4). В некоторых случаях, длина вариабельных областей может быть увеличена, и в соответствии с системой нумерации Kabat некоторые аминокислоты можно обозначать номером с последующей буквой. Это описание не является ограниченным FWR и CDR, как определено по системе нумерации Kabat, но включает в себя все системы нумерации, включая каноническую систему нумерации или Chothia et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-17; Chothiaet al. (1989) Nature 342:877-83; и/или Al-Lazikani et al. (1997) J. Mol. Biol. 273:927-48; систему нумерации Honnegher et al. (2001) J. Mol. Biol., 309:657-70; или систему IMGT, обсуждаемую в Giudicelli et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:206-11. В некоторых аспектах CDR определяют в соответствии с системой нумерации Kabat.

В некоторых конкретных аспектах, для любых субдоменов тяжелой цепи CDR2, описанных в настоящем документе, в соответствии с системой нумерации Kabat, пять С-концевых аминокислот могут не участвовать непосредственно в связывании антигена, и соответственно, понятно, что любую одну или несколько из этих пяти С-концевых аминокислот можно заменять на другую природную аминокислоту без существенного неблагоприятного воздействия на связывание антигена. В некоторых аспектах, для любых субдоменов легкой цепи CDR1, описанных в настоящем документе, в соответствии с системой нумерации Kabat, четыре N-концевые аминокислоты могут не участвовать непосредственно в связывании антигена, и соответственно, понятно, что любую одну или несколько из этих четырех аминокислот можно заменять на другую природную аминокислоту без существенного неблагоприятного воздействия на связывание антигена. Например, как описано в Padlan et al. (1995) FAS EB J. 9:133-139, пять С-концевых аминокислот CDR2 тяжелой цепи и/или четыре N-концевые аминокислоты CDR1 легкой цепи могут не участвовать в связывании антигена. В некоторых аспектах, как CDR2 тяжелой цепи, так и CDR1 легкой цепи не участвуют непосредственно в связывании антигена.

В некоторых аспектах, химические аналоги аминокислот можно использовать в антителах, описанных и/или проиллюстрированных в настоящем документе. Использование химических аналогов аминокислот является полезным, например, для стабилизации молекул, как это необходимо для введения субъекту. Аналоги аминокислот, предусмотренные в настоящем документе, включают в себя, но без ограничения, модификации боковых цепей, включение неприродных аминокислот и/или их производных в ходе синтеза пептида, полипептида или белка и использование перекрестно сшивающих средств, и другие способы, налагающие конформационные ограничения на белковые молекулы или их аналоги.

Антитела могут содержать посттрансляционные модификации или группы, которые могут влиять на активность или стабильность антитела. Эти модификации или группы включают в себя, но без ограничения, метилированные, ацетилированные, гликозилированные, сульфатированные, фосфорилированные, карбоксилированные и амидированные группы и другие группы, хорошо известные в данной области. Группы включают в себя любую химическую группу или комбинации групп, обычно обнаруживаемые на молекулах иммуноглобулинов в природе или иным образом добавляемые к антителам посредством рекомбинантных систем экспрессии, включая прокариотические и эукариотические системы экспрессии.

Примеры модификаций боковых цепей, предусмотренных по описанию, включают в себя модификации аминогрупп, например, посредством восстановительного алкилирования посредством реакции с альдегидом с последующим восстановлением с помощью $NaBH_4$; амидинирование с помощью метилацетимидата; ацилирование с помощью уксусного ангидрида; карбамоилирование аминогрупп с помощью цианата; тринитробензилирование аминогрупп с помощью 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS); ацилирование аминогрупп с помощью янтарного ангидрида и тетрагидрофталевого ангидрида; и пиридоксилирование лизина с помощью пиридоксаль-5-фосфата с последующим восстановлением с помощью $NaBH_4$.

Гуанидиновую группу остатков аргинина можно модифицировать посредством образования продуктов гетероциклической конденсации с такими реагентами, как 2,3-бутандион, фенилглиоксаль и глиоксаль.

Карбоксильную группу можно модифицировать посредством карбодиимидной активации посредством образования 0-ацилизомочевины с последующей дериватизацией, например, до соответствующего амида.

Сульфгидрильные группы можно модифицировать такими способами, как карбоксиметилирование с помощью иодуксусной кислоты или иодацетамида; окисление надмуравьиной кислотой до цистеиновой кислоты; образование смешанных дисульфидов с другими тиоловыми соединениями; реакция с малеинимидом, малеиновым ангидридом или другим замещенным малеинимидом; образование производных ртути с использованием 4-хлормеркурибензоата, 4-хлормеркурифенилсульфоновой кислоты, хлорида фенилртути, 2-хлормеркури-4-нитрофенола и других соединений ртути; карбамоилирование цианатом при щелочном pH.

Остатки триптофана можно модифицировать, например, окислением N-бромсукцинимидом или алкилированием индольного кольца 2-гидрокси-5-нитробензилбромидом или сульфенилгалогенидами. Остатки тирозина, с другой стороны, можно изменять посредством нитрирования с помощью тетранитро-

метана для образования производного 3-нитротирозина.

Модификацию имидазольного кольца остатка гистидина можно осуществлять посредством алкилирования с помощью производных иодуксусной кислоты или N-карбэтоксилирования с помощью диэтилпирокарбоната.

Перекрестно сшивающие средства можно использовать, например, для стабилизации 3D-конформаций антител и конструкций, с использованием гомо-бифункциональных сшивающих средств, таких как бифункциональные сложные имидоэфиры, обладающие спейсерными группами $(CH_2)n$ с n=1 до n=6, глутаральдегид, сложные эфиры N-гидроксисукцинимида и гетеро-бифункциональные реагенты, которые обычно содержат группу, реакционноспособную по отношению к аминогруппе, такую как N-гидроксисукцинимид, и группу, специфически реакционноспособную по отношению к другой группе, такую как малеимидогруппу или дитиогруппу (для SH), или карбодиимид (для COOH).

Антитела могут быть подвергнуты созреванию аффинности, или могут содержать аминокислотные замены, уменьшающие иммуногенность, например, посредством удаления мотивы связывания MHC класса II. Терапевтическую полезность антител, описанных в настоящем документе, можно дополнительно улучшать посредством модуляции их функциональных характеристик, таких как антителозависимая опосредуемая клетками цитотоксичность (ADCC), комплементзависимая цитотоксичность (CDC), время полужизни в сыворотке, биораспределение и связывание с Fc рецепторами или комбинация любых из них. Этой модуляции можно достигать посредством белковой инженерии, гликоинженерии или химических способов. В зависимости от необходимого терапевтического применения, может предоставлять преимущества либо увеличение, либо уменьшение любого из этих видов активности. В примере гликоинженерии используют способ Potelligent®, как описано в Shinkawa T. et al. (2003) J. Biol. Chem. 278: 3466-73.

Антитела могут включать в себя модификации, модулирующие их время полужизни в сыворотке и биораспределение, включая модификации, модулирующие взаимодействие антитела с неонатальным рецептором Fc (FcRn), рецептором с ключевой ролью в защите IgG от катаболизма и поддержанием высокой концентрации антител в сыворотке. Модулирующие время полужизни в сыворотке модификации могут происходить в области Fc IgG1 или IgG4, включая тройную замену M252Y/S254T/T256E (нумерация в соответствии с системой нумерации EU (Edelman, G.M. et al. (1969) Proc. Natl. Acad. USA 63, 78-85)), (например, SEQ ID NO: 656, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 658, SEQ ID NO: 694), как описано в Патенте США No. 7083784. Другие замены могут происходить в положениях 250 и 428, см., например, Патент США No 7217797, так же как в положениях 307, 380 и 434, см., например, WO 00/42072. Примеры аминокислотных замен в константных доменах, модулирующих связывание с рецепторами Fc и последующие функции, опосредованные этими рецепторами, включая связывание с FcRn и время полужизни в сыворотке, описаны в Публикациях США No. 2009/0142340, 2009/0068175 и 2009/0092599. Голые антитела могут обладать C-концевым лизином тяжелой цепи, исключенным или удаленным для уменьшения гетерогенности. Замена S228P (нумерация EU) в IgG4 человека может стабилизировать обмен Fab-плечей антител in vivo (Labrin et al. (2009) Nature Biotechnology 27:8; 767-773).

Известно, что гликаны, связанные с молекулами антител, влияют на взаимодействие антитела с рецепторами Fc и рецепторами гликана и таким образом влияют на активность антитела, включая время полужизни в сыворотке. Таким образом, конкретные гликоформы, модулирующие желательные виды активности антитела, могут обеспечивать терапевтическое преимущество. Способы получения сконструированных гликоформ включают в себя, но без ограничения, способы, описанные в патентах США № 6602684, 7326681 и 7388081, и публикации PCT № WO 08/006554. Альтернативно, последовательности антител можно модифицировать для удаления участков присоединения соответствующих гликоформ.

Антитела можно метить или конъюгировать с любыми химическими группами или группами биомолекул. Меченные антитела могут находить применение в терапевтических, диагностических применениях или применениях для фундаментальных исследований. Такие метки/конъюгаты могут подвергаться детекции, например, флуорохромы, радиоактивные метки, ферменты, флуоресцентные белки и биотин. Метки/конъюгаты могут представлять собой химиотерапевтические средства, токсины, изотопы и другие средства, используемые для лечения состояний, например, для уничтожения клеток злокачественных опухолей. Химиотерапевтические средства могут представлять собой любые средства, пригодные для целей, в которых используют антитело.

Антитела можно дериватизировать посредством известных защитных/блокирующих групп для предотвращения протеолитического расщепления или улучшения активности или стабильности.

Антитела предпочтительно обладают аффинностью связывания для эпитопа на CD38, включающей в себя константу диссоциации (Kd) менее приблизительно 1×10^{-2} M. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-3} M. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-4} M. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-5} M. других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-6} M. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-7} M. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-8} M. В других вариантах осуществления Kd состав-

ляет менее приблизительно 1×10^{-9} М. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-10} М. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-11} М. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-12} М. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-13} М. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-14} М. В других вариантах осуществления Kd составляет менее приблизительно 1×10^{-15} М. Значения аффинности относятся к значениям, полученным стандартными способами, включая анализы поверхностного плазмонного резонанса, такие как Biacore™ или анализы с использованием системы Octet® Red 96 (Forte Bio) Dip-and-Read.

Антитела могут включать в себя одноцепочечную молекулу Fv (scFv), Fab или полноразмерное IgG. Любые такие антитела могут содержать тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, или по меньшей мере приблизительно 100% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 659 или SEQ ID NO: 665, или SEQ ID NO: 736, при условии, что тяжелая цепь, содержащая аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 659 или ее вариант, исключает аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 13. Следует понимать, что антитела, содержащие аминокислотные замены в их тяжелой цепи, сохраняют способность специфически связываться с CD38. Оставшаяся активность специфического связывания CD38 (включая аффинность) предпочтительно является приблизительно такой же, как активность связывания (включая аффинность) антител без каких-либо аминокислотных замен в тяжелой цепи, хотя активность связывания (включая аффинность) может быть меньше или больше, чем у антитела без каких-либо аминокислотных замен в тяжелой цепи. Антитело может содержать легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, или по меньшей мере приблизительно 100% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 664 или SEQ ID NO: 666, при условии, что легкая цепь, содержащая аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 664 или ее вариант, исключает аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 14. Следует понимать, что антитела, содержащие аминокислотные замены в их легкой цепи, сохраняют способность специфически связываться с CD38. Оставшаяся активность специфического связывания CD38 (включая аффинность) предпочтительно, является приблизительно такой же, как активность связывания (включая аффинность) антител без каких-либо аминокислотных замен в легкой цепи, хотя активность связывания (включая аффинность) может быть меньше или больше, чем у антитела без каких-либо аминокислотных замен в легкой цепи.

В некоторых аспектах, FWR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ. ID NO: 199, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 412, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 420, SEQ ID NO: 424, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 432, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 552, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 562, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 572, SEQ ID NO: 577 или SEQ ID NO: 748, и в некоторых аспектах, FWR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 412, SEQ ID NO: 416, SEQ ID NO: 420, SEQ ID NO: 424, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 432, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 547, SEQ ID NO: 552, SEQ ID NO: 557, SEQ ID NO: 562, SEQ ID NO: 567, SEQ ID NO: 572, SEQ ID NO: 577 или SEQ ID NO: 748. В некоторых аспектах, FWR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 391, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 421, SEQ ID NO: 425, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 515, SEQ ID NO: 520, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 522, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 553, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 563, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 573, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 749 или SEQ ID NO: 750, и в некоторых аспектах, the тяжелая цепь FWR2

содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 391, SEQ ID NO: 397, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 409, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 417, SEQ ID NO: 421, SEQ ID NO: 425, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 515, SEQ ID NO: 520, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 522, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 548, SEQ ID NO: 553, SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 563, SEQ ID NO: 568, SEQ ID NO: 573, SEQ ID NO: 578, SEQ ID NO: 749 или SEQ ID NO: 750. В некоторых аспектах, FWR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 431, SEQ ID NO: 435, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 530, SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 532, SEQ ID NO: 533, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 545, SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 560, SEQ ID NO: 565, SEQ ID NO: 570, SEQ ID NO: 575, SEQ ID NO: 580, SEQ ID NO: 751 или SEQ ID NO: 752 и в некоторых аспектах, FWR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 226, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 407, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 415, SEQ ID NO: 419, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 427, SEQ ID NO: 431, SEQ ID NO: 435, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 530, SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 532, SEQ ID NO: 533, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 545, SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 560, SEQ ID NO: 565, SEQ ID NO: 570, SEQ ID NO: 575, SEQ ID NO: 580, SEQ ID NO: 751 или SEQ ID NO: 752. В некоторых аспектах, FWR4 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 546, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 556, SEQ ID NO: 561, SEQ ID NO: 566, SEQ ID NO: 571, SEQ ID NO: 576, SEQ ID NO: 581 или SEQ ID NO: 753, и в некоторых аспектах, FWR4 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 546, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 556, SEQ ID NO: 561, SEQ ID NO: 566, SEQ ID NO: 571, SEQ ID NO: 576, SEQ ID NO: 581 или SEQ ID NO: 753. Следует понимать, что антитела, содержащие аминокислотные замены в каркасной области(областях) тяжелой цепи (FWR1, FWR2, FWR3, и/или FWR4), сохраняют способность специфически связываться с CD38. Оставшаяся активность специфического связывания CD38 (включая аффинность) предпочтительно, является приблизительно такой же, как активность связывания (включая аффинность) антител без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо каркасной области(областях) тяжелой цепи, хотя активность связывания (включая аффинность) может быть меньше или больше, чем у антитела без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо каркасной области(областях) тяжелой цепи.

В некоторых аспектах, CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 514, SEQ ID NO: 526, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 529, или SEQ ID NO: 697 и в некоторых аспектах, CDR1 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 514, SEQ ID NO: 526, SEQ ID NO: 527, SEQ ID NO: 528, SEQ ID NO: 529, или SEQ ID NO: 697. В некоторых аспектах, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 392, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 434, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 483, SEQ

ID NO: 485, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 554, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 564, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 574, SEQ ID NO: 579, SEQ ID NO: 698 или SEQ ID NO: 737 и в некоторых аспектах, CDR2 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 392, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 406, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 414, SEQ ID NO: 418, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 426, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 434, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 549, SEQ ID NO: 554, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 564, SEQ ID NO: 569, SEQ ID NO: 574, SEQ ID NO: 579, SEQ ID NO: 698 или SEQ ID NO: 737. В некоторых аспектах, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 699 или SEQ ID NO: 738 и в некоторых аспектах, CDR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 699 или SEQ ID NO: 738. Следует понимать, что антитела, содержащие аминокислотные замены в определяющей комплементарность области(областях) (CDR1, CDR2 и/или CDR3) в тяжелой цепи, сохраняют способность специфически связываться с CD38. Оставшаяся активность специфического связывания CD38 (включая аффинность) предпочтительно, является приблизительно такой же, как активность связывания (включая аффинность) антител без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо определяющей комплементарность области(областях) тяжелой цепи, хотя активность связывания (включая аффинность) может быть меньше или больше, чем у антитела без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо определяющей комплементарность области(областях) тяжелой цепи.

В некоторых аспектах, FWR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 436, SEQ ID NO: 443, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 490, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 582, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 614, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 626, SEQ ID NO: 630, SEQ ID NO: 634 или SEQ ID NO: 638 и в некоторых аспектах, FWR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 259, SEQ ID NO: 260, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 436, SEQ ID NO: 443, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 490, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 582, SEQ ID NO: 607, SEQ ID NO: 614, SEQ ID NO: 618, SEQ ID NO: 622, SEQ ID NO: 626, SEQ ID NO: 630, SEQ ID NO: 634 или SEQ ID NO: 638. В некоторых аспектах, FWR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 510, SEQ ID NO: 584, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 615, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 623, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 635 или SEQ ID NO: 639 и в некоторых аспектах, FWR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 246, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO:

291, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 438, SEQ ID NO: 444, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 510, SEQ ID NO: 584, SEQ ID NO: 592, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 609, SEQ ID NO: 615, SEQ ID NO: 619, SEQ ID NO: 623, SEQ ID NO: 627, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 635 или SEQ ID NO: 639. В некоторых аспектах, FWR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 236, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 320, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 440, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 586, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 624, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 636 или SEQ ID NO: 640, и в некоторых аспектах, FWR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ. ID NO: 236, SEQ ID NO: 245, SEQ ID NO: 265, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 290, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 300, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 320, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 367, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 383, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 440, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 586, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 616, SEQ ID NO: 620, SEQ ID NO: 624, SEQ ID NO: 628, SEQ ID NO: 632, SEQ ID NO: 636 или SEQ ID NO: 640. В некоторых аспектах, FWR4 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 504, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 512, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 625, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 637 или SEQ ID NO: 641 и в некоторых аспектах, FWR4 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 504, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 512, SEQ ID NO: 588, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 617, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 625, SEQ ID NO: 629, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 637 или SEQ ID NO: 641. Следует понимать, что антитела, содержащие аминокислотные замены в каркасной области(областях) (FWR1, FWR2, FWR3, и/или FWR4) легкой цепи сохраняют способность специфически связываться с CD38. Оставшаяся активность специфического связывания CD38 (включая аффинность) предпочтительно, является приблизительно такой же, как активность связывания (включая аффинность) антител без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо каркасной области(областях) легкой цепи, хотя активность связывания (включая аффинность) может быть меньше или больше, чем у антитела без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо каркасной области(областях) легкой цепи.

В некоторых аспектах, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 385, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 608, или

SEQ ID NO: 696, и в некоторых аспектах, CDR1 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 525, SEQ ID NO: 255, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 319, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 329, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 349, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 369, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 385, SEQ ID NO: 437, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 589, SEQ ID NO: 590, SEQ ID NO: 608, или SEQ ID NO: 696. В некоторых аспектах, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 366, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 374, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 386, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 610 или SEQ ID NO: 747, и в некоторых аспектах, CDR2 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 235, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 309, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 330, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 350, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 358, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 366, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 374, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 386, SEQ ID NO: 439, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 585, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 605, SEQ ID NO: 610 или SEQ ID NO: 747. В некоторых аспектах, CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 360, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 380, SEQ ID NO: 384, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 606 или SEQ ID NO: 612, и в некоторых аспектах, CDR3 легкой цепи содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью из SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 257, SEQ ID NO: 258, SEQ ID NO: 268, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 275, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 340, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 360, SEQ ID NO: 364, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 380, SEQ ID NO: 384, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 587, SEQ ID NO: 594, SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 596, SEQ ID NO: 597, SEQ ID NO: 598, SEQ ID NO: 599, SEQ ID NO: 600, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 602, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 606 или SEQ ID NO: 612. Следует понимать, что антитела, содержащие аминокислотные замены в определяющей комплементарность области(областях) (CDR1, CDR2, и/или CDR3) легкой цепи, сохраняют способность специфически связываться с CD38. Оставшаяся активность специфического связывания CD38 (включая аффинность) предпочтительно, является приблизительно такой же, как активность связывания (включая аффинность) антител без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо определяющей комплементарность области(областях) легкой цепи, хотя активность связывания (включая аффинность) может быть меньше или больше, чем у антитела без каких-либо аминокислотных замен в какой-либо определяющей комплементарность области(областях) легкой цепи.

В некоторых аспектах, антитело содержит конкретные пары тяжелой и легкой цепи. Тяжелые цепи, обладающие аминокислотными последовательностями из SEQ ID NO: 659, могут быть спарены с любы-

ми легкими цепями, обладающими аминокислотными последовательностями из SEQ ID NO: 664, или тяжелые цепи, обладающие аминокислотными последовательностями из SEQ ID NO: 665, могут быть спарены с любыми легкими цепями, обладающими аминокислотными последовательностями из SEQ ID NO: 666, или тяжелая цепь, обладающая аминокислотными последовательностями из SEQ ID NO: 736, может быть спарена с любыми легкими цепями, обладающими аминокислотными последовательностями из SEQ ID NO: 664.

Пары вариабельных тяжелых и вариабельных легких цепей могут содержать пары из следующей таблицы:

Наименование антитела	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO: (аминокислота)	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO: (аминокислота)
A02.10	19	14
A02.11	20	14
A02.112	34	65
A02.12	34	65
A02.13	35	65
A02.16	34	92
A02.17	34	93
A02.18	34	73
A02.19	34	74
A02.2	13	65
A02.20	34	75
A02.21	34	76
A02.22	34	77
A02.23	34	78
A02.24	34	79
A02.25	34	80
A02.26	34	81
A02.27	34	82
A02.28	34	83
A02.29	34	84
A02.3	17	65
A02.30	34	85
A02.31	34	86
A02.32	34	87
A02.33	34	88
A02.34	34	89
A02.35	34	90
A02.36	34	91
A02.37	34	66
A02.38	34	113
A02.39	34	112
A02.4	18	65
A02.40	111	65
A02.41	110	65
A02.43	110	113

A02.44	111	112
A02.46	34	67
A02.47	34	68
A02.48	34	69
A02.49	34	70
A02.5	19	65
A02.50	34	71
A02.51	34	72
A02.52	34	94
A02.53	34	95
A02.54	34	96
A02.55	34	97
A02.56	34	98
A02.57	34	99
A02.58	34	100
A02.59	34	101
A02.6	20	65
A02.60	34	102
A02.61	34	103
A02.62	34	104
A02.63	34	105
A02.64	34	106
A02.65	34	107
A02.66	34	108
A02.67	34	109
A02.8	17	14
A02.9	18	14
A10.1	165	161
A10.10	174	161
A10.11	175	161
A10.12	176	161
A10.13	177	161
A10.14	178	161
A10.15	179	161
A10.16	180	161
A10.17	156	181
A10.18	156	182
A10.19	156	183
A10.2	166	161
A10.20	156	184
A10.21	156	185

A10.22	156	186
A10.23	156	187
A10.24	156	188
A10.25	156	189
A10.26	156	190
A10.27	156	191
A10.28	156	192
A10.29	156	193
A10.3	167	161
A10.30	156	194
A10.31	156	195
A10.32	156	196
A10.35	197	161
A10.36	156	198
A10.38	152	161
A10.39	152	181
A10.4	168	161
A10.40	152	182
A10.41	152	183
A10.42	152	184
A10.43	152	185
A10.44	152	186
A10.45	152	187
A10.46	152	188
A10.47	152	189
A10.48	152	190
A10.49	152	191
A10.5	169	161
A10.50	152	192
A10.51	152	193
A10.52	152	194
A10.53	152	195
A10.54	152	196
A10.57	152	198

A10.59	156	161
A10.6	170	161
A10.7	171	161
A10.8	172	161
A10.9	173	161
A10A2.0 (химерное)	148	157
A10A2.1	149	158
A10A2.10	150	160
A10A2.11	150	161
A10A2.12	150	162
A10A2.13	150	163
A10A2.14	150	164
A10A2.15	151	158
A10A2.16	151	159
A10A2.17	151	160
A10A2.18	151	161
A10A2.19	151	162
A10A2.2	149	159
A10A2.20	151	163
A10A2.21	151	164
A10A2.22	152	158
A10A2.23	152	159
A10A2.24	152	160
A10A2.25	152	161
A10A2.26	152	162
A10A2.27	152	163
A10A2.28	152	164
A10A2.29	153	158
A10A2.3	149	160
A10A2.30	153	159
A10A2.31	153	160
A10A2.32	153	161
A10A2.33	153	162

A10A2.34	153	163
A10A2.35	153	164
A10A2.36	154	158
A10A2.37	154	159
A10A2.38	154	160
A10A2.39	154	161
A10A2.4	149	161
A10A2.40	154	162
A10A2.41	154	163
A10A2.42	154	164
A10A2.43	154	158
A10A2.44	155	159
A10A2.45	155	160
A10A2.46	155	161
A10A2.47	155	162
A10A2.48	155	163
A10A2.49	155	164
A10A2.5	149	162
A10A2.50	156	158
A10A2.51	156	159
A10A2.52	156	160
A10A2.53	156	161
A10A2.54	156	162
A10A2.55	156	163
A10A2.56	156	164
A10A2.6	149	163
A10A2.7	149	164
A10A2.8	150	158
A10A2.9	150	159
A5D1.0 (химерное)	114	125
A5D1.1	115	126
A5D1.10	116	129
A5D1.11	116	130

A5D1.12	116	131
A5D1.13	117	126
A5D1.14	117	127
A5D1.15	117	128
A5D1.16	117	129
A5D1.17	117	130
A5D1.18	117	131
A5D1.19	118	126
A5D1.2	115	127
A5D1.20	118	127
A5D1.21	118	128
A5D1.22	118	129
A5D1.23	118	130
A5D1.24	118	131
A5D1.25	119	126
A5D1.26	119	127
A5D1.27	119	128
A5D1.28	119	129
A5D1.29	119	130
A5D1.3	115	128
A5D1.30	119	131
A5D1.31	120	126
A5D1.32	120	127
A5D1.33	120	128
A5D1.34	120	129
A5D1.35	120	130
A5D1.36	120	131
A5D1.37	121	126
A5D1.38	121	127
A5D1.39	121	128
A5D1.4	115	129
A5D1.40	121	129
A5D1.41	121	130
A5D1.42	121	131

A5D1.43	122	126
A5D1.44	122	127
A5D1.45	122	128
A5D1.46	122	129
A5D1.47	122	130
A5D1.48	122	131
A5D1.49	123	126
A5D1.5	115	130
A5D1.50	123	127
A5D1.51	123	128
A5D1.52	123	129
A5D1.53	123	130
A5D1.54	123	131
A5D1.55	124	126
A5D1.56	124	127
A5D1.57	124	128
A5D1.58	124	129
A5D1.59	124	130
A5D1.6	115	131
A5D1.60	124	131
A5D1.7	116	126
A5D1.8	116	127
A5D1.9	116	128
A5E8.0 (химерное)	132	143
A5E8.1	133	144
A5E8.10	135	145
A5E8.11	135	146
A5E8.12	135	147
A5E8.13	136	144
A5E8.14	136	145
A5E8.15	136	146
A5E8.16	136	147
A5E8.17	137	144

A5E8.18	137	145
A5E8.19	137	146
A5E8.2	133	145
A5E8.20	137	147
A5E8.21	138	144
A5E8.22	138	145
A5E8.23	138	146
A5E8.24	138	147
A5E8.25	139	144
A5E8.26	139	145
A5E8.27	139	146
A5E8.28	139	147
A5E8.29	140	144
A5E8.3	133	146
A5E8.30	140	145
A5E8.31	140	146
A5E8.32	140	147
A5E8.33	141	144
A5E8.34	141	145
A5E8.35	141	146
A5E8.36	141	147
A5E8.37	142	144
A5E8.38	142	145
A5E8.39	142	146
A5E8.4	133	147
A5E8.40	142	147
A5E8.5	134	144
A5E8.6	134	145
A5E8.7	134	146
A5E8.8	134	147
A5E8.9	135	144
X02.10	19	14
X02.100	13	58
X02.101	13	59

X02.102	13	60
X02.103	13	61
X02.104	13	62
X02.105	13	63
X02.106	13	64
X02.107	13	65
X02.108	32	14
X02.11	20	14
X02.110	33	14
X02.114	13	660
X02.115	13	661
X02.116	13	662
X02.117	13	663
X02.118	34	700
X02.119	34	701
X02.120	728	700
X02.121	729	700
X02.122	730	700
X02.123	731	700
X02.124	728	701
X02.125	729	701
X02.126	730	701
X02.127	731	701
X02.68	21	14
X02.69	22	14
X02.70	23	14
X02.71	24	14
X02.72	25	14
X02.73	26	14
X02.74	27	14
X02.75	28	14
X02.76	29	14
X02.77	30	14
X02.78	31	14

X02.8	17	14
X02.80	13	38
X02.81	13	39
X02.82	13	40
X02.83	13	41
X02.84	13	42
X02.85	13	43
X02.86	13	44
X02.87	13	45
X02.88	13	46
X02.89	13	47
X02.9	18	14
X02.90	13	48
X02.91	13	49
X02.92	13	50
X02.93	13	51
X02.94	13	52
X02.95	13	53
X02.96	13	54
X02.97	13	55
X02.98	13	56
X02.99	13	57
X10.100	720	706
X10.101	721	706
X10.102	722	706
X10.103	723	706
X10.104	739	706
X10.105	740	706
X10.106	741	706
X10.107	742	706
X10.108	720	707
X10.109	721	707
X10.110	722	707
X10.111	723	707

X10.112	739	707
X10.113	740	707
X10.114	741	707
X10.115	742	707
X10.116	720	708
X10.117	721	708
X10.118	722	708
X10.119	723	708
X10.120	739	708
X10.121	740	708
X10.122	741	708
X10.123	742	708
X10.124	720	709
X10.125	721	709
X10.126	722	709
X10.127	723	709
X10.128	739	709
X10.129	740	709
X10.130	741	709
X10.131	742	709
X10.132	720	710
X10.133	721	710
X10.134	722	710
X10.135	723	710
X10.136	739	710
X10.137	740	710
X10.138	741	710
X10.139	742	710
X10.140	720	711
X10.141	721	711
X10.142	722	711
X10.143	723	711
X10.144	739	711
X10.145	740	711

X10.146	741	711
X10.147	742	711
X10.60	156	704
X10.61	156	705
X10.62	156	706
X10.63	156	707
X10.64	156	708
X10.65	156	709
X10.66	156	710
X10.67	156	711
X10.68	720	161
X10.69	721	161
X10.70	722	161
X10.71	723	161
X10.72	739	161
X10.73	740	161
X10.74	741	161
X10.75	742	161
X10.76	152	704
X10.77	152	705
X10.78	152	706
X10.79	152	707
X10.80	152	708
X10.81	152	709
X10.82	152	710
X10.83	152	711
X10.84	720	704
X10.85	721	704
X10.86	722	704
X10.87	723	704
X10.88	739	704
X10.89	740	704
X10.90	741	704
X10.91	742	704
X10.92	720	705
X10.93	721	705
X10.94	722	705
X10.95	723	705
X10.96	739	705
X10.97	740	705
X10.98	741	705
X10.99	742	705
X910/12-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4	110	112
X913/15-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4	111	113

Антитела можно сливать с ослабленными лигандами, например, для формирования конструкций антитело - ослабленный лиганд, для которых показан повышенный индекс специфичности для антигена по отношению к активации путей передачи сигнала из-за действия ослабленного лиганда на рецептор поверхности клеток. Эти конструкции основаны на наблюдении, что, в контексте конструкции антитело-лиганд, часть лиганда можно подвергать мутагенезу таким образом, что активность лиганда на отрица-

тельных по антигену клетках является существенно ослабленной, в то время как активность лиганда на положительных по антигену клетках является только умеренно ослабленной, если вообще ослабленной. Для таких конструкций показана на один, два, три, четыре или пять порядков величины большая активность на положительных по антигену клетках по сравнению с активностью на отрицательных по антигену клетках, чем для свободного лиганда. В некоторых аспектах конструкция антитело - ослабленный лиганд сохраняет по меньшей мере 1%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% активности на положительных по антигену клетках от активности неослабленного свободного (т.е. не присоединенного к антителу) лиганда. В некоторых аспектах, конструкция антитело - ослабленный лиганд сохраняет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 75% или по меньшей мере 90% от максимальной активности неослабленного свободного (т.е. не присоединенного к антителу) лиганда. Максимальная активность включает в себя уровень активности передачи сигнала (или ее нижестоящего эффекта) на части высокого плато кривой зависимости ответа от дозы, где дальнейшее увеличение количества средства не увеличивает далее уровень ответа.

В некоторых аспектах, слияние антитела с лигандом интерфероном и включение ослабляющей мутации(мутаций) в лиганд интерферон увеличивает индекс специфичности к антигену (ASI) более чем в 10 раз, предпочтительно, более чем в 50 раз, предпочтительно, более чем в 100 раз, предпочтительно, более чем в 1000 раз, или предпочтительно, более чем в 10000 раз, относительно не слитого антитела. ASI включает в себя кратность увеличения активности передачи сигнала конструкцией антитело -лиганд IFN по сравнению со свободным не мутированным полипептидным лигандом в положительных по антигену клетках-мишенях, умноженную на кратность уменьшения активности передачи сигнала относительно свободного не мутированного полипептидного лиганда в отрицательных по антигену клетках-мишенях. Активность можно количественно выражать посредством значения EC_{50}, которое представляет математическую среднюю точки кривой зависимости ответа от дозы, в которой доза относится к концентрации лиганда или конструкции антитело-лиганд в анализе, и ответ относится к количественному ответу клеток на активность передачи сигнала лигандом в конкретной дозе. Таким образом, например, когда показано, что первое соединение обладает EC_{50} (выраженной, например, в молярных единицах), в 10 раз более низкой, чем EC_{50} второго соединения в таких же клетках, как правило, при измерении таким же способом, говорят, что первое соединение обладает в 10 раз более высокой активностью. И наоборот, когда показано, что первое соединение обладает EC_{50}, в 10 раз более высокой, чем EC_{50} второго соединения в таких же клетках, как правило, при измерении таким же способом, говорят, что первое соединение обладает в 10 раз более низкой активностью.

Антитела предпочтительно являются способными связываться с положительными по CD38 клетками. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 100 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 75 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 50 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 30 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 25 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 20 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 18 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 15 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 13 нМ. Антитело может связываться с положительной по CD38 клеткой со значением EC_{50} менее приблизительно 10 нМ.

Интерферон, связанный с антителом, предпочтительно, содержит изменения в его аминокислотной последовательности, включая точечные мутации и/или делеции, делающие интерферон менее активным в стимуляции его соответствующих рецепторов на клетках с отсутствием экспрессии на поверхности клеток антигена CD38, с которым связывается антитело. Высоко предпочтительный вариант интерферона альфа содержит аминокислотную замену в положении 168 молекулы интерферона альфа-2b из SEQ. ID NO: 7. Например, аминокислоту в положении 168, которая представляет собой аланин в исходной молекуле IFN-альфа2b, предпочтительно, заменяют на глицин (Gly/G) (SEQ ID NO: 650) или аспарагиновую кислоту (Asp/D) (SEQ ID NO: 647). В некоторых аспектах, IFN-альфа2b укорачивают на его N-конце, когда IFN-альфа2b сливают с константным доменом тяжелой цепи IgG, таким как константный домен тяжелой цепи IgG1 человека или константный домен тяжелой цепи IgG4 человека. Укороченный IFN-альфа2b не имеет двадцати трех N-концевых аминокислот из SEQ ID NO: 7 (от Met 1 до Gly 23 делетированы), и укороченный IFN-альфа2b содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 648. Укороченный IFN-альфа2b может также содержать аминокислотную замену в том, что ранее являлось положением 168, но стало положением 145 в укороченном белке (например, аланин 168 становится аланином 145). В укороченном IFN-альфа2b, аланин предпочтительно заменяют на глицин (Gly/G) (SEQ ID NO: 651) или аспарагиновую кислоту (Asp/D) (SEQ ID NO: 649). Интерферон с заменой A145D (SEQ ID NO: 647 или SEQ ID NO: 649) является особенно предпочтительным в качестве ослабленного лиганда,

слитого с антителами по описанию. Любой из этих ослабленных вариантов IFN-альфа с точечными мутациями можно сливать с любым антителом, описанным в настоящем документе, например, в форме конструкции антитело - ослабленный интерферон.

Связь между антителом и интерфероном предпочтительно содержит слияние, например, пептидная связь между N- или C-концом интерферона и N- или C-концом тяжелой или легкой цепи антитела. В высоко предпочтительных аспектах, между антителом и интерфероном не присутствует линкера, и антитело и интерферон являются, таким образом, слитыми напрямую. Считают, что непосредственное слияние без промежуточного линкерного пептида обеспечивает по меньшей мере поддающуюся измерению степень ослабления белка интерферона, и считают также, что это ослабление является аддитивным с ослаблением белка интерферона, происходящим от мутаций, введенных в белок интерферон, включая мутации, описанные или проиллюстрированные в настоящем документе.

Полинуклеотидные последовательности, кодирующие антитела и их субдомены (например, FWR и CDR), упомянуты в качестве признаков в описании. Полинуклеотиды включают в себя, но без ограничения, РНК, ДНК, кДНК, гибриды РНК и ДНК, и одно-, двух- или трехцепочечные цепи РНК, ДНК или их гибриды.

В некоторых аспектах, полинуклеотиды кодируют тяжелую цепь антитела, которая специфически связываются с эпитопом на CD38. Полинуклеотид может кодировать тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность из любой из SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO:, SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745 или SEQ ID NO: 746. Полинуклеотид может кодировать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность из люой из SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 или SEQ ID NO: 719. Полинуклеотид может содержать последовательность нуклеиновой кислоты из любой из SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO:, SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 или SEQ ID NO: 719. Полинуклеотид может содержать последовательность нуклеиновой кислоты, обладающую по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 86%, по меньшей мере приблизительно 87%, по меньшей мере приблизительно 88%, по меньшей мере приблизительно 89%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 91%, по меньшей мере приблизительно 92%, по меньшей мере приблизительно 93%, по меньшей мере приблизительно 94%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, или по меньшей мере приблизительно 99% идентичностью последовательности с любой из SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO:, SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 или SEQ ID NO: 719, и в некоторых аспектах такие варианты предпочтительно кодируют такие же аминокислоты, как кодированные полинуклеотидной последовательностью из SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 679, SEQ ID NO: 680, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 682, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 684, SEQ ID NO:, SEQ ID NO: 685, SEQ ID NO: 686, SEQ ID NO: 695, SEQ ID NO: 724, SEQ ID NO: 725, SEQ ID NO: 726, SEQ ID NO: 727, SEQ ID NO: 732, SEQ ID NO: 733, SEQ ID NO: 734, SEQ ID NO: 735, SEQ ID NO: 743, SEQ ID NO: 744, SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 746, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677, SEQ ID NO: 678, SEQ ID NO: 688, SEQ ID NO: 689, SEQ ID NO: 690, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 692, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 702, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 712, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 714, SEQ ID NO: 715, SEQ ID NO: 716, SEQ ID NO: 717, SEQ ID NO: 718 или SEQ ID NO: 719. Предпочтительно, ан-

тителя, кодируемые вариантами полинуклеотидов, могут специфически связываться с CD38 с аффинностью, почти равной аффинности антитела, кодируемого исходной (без вариантов) полинуклеотидной последовательностью. Аффинность можно измерять, например, в соответствии с любым способом, описанным или проиллюстрированным в настоящем документе, включая способы, описанные в примерах. Последовательности, комплементарные полинуклеотидным последовательностям и вариантам полинуклеотидных последовательностей, также включены в объем описания.

В описание включены также векторы, содержащие полинуклеотиды по описанию. Векторы могут представлять собой экспрессирующие векторы. Таким образом, представлены рекомбинантные экспрессирующие векторы, содержащие последовательность, кодирующую представляющий интерес полипептид. Экспрессирующий вектор может содержать одну или несколько дополнительных последовательностей, таких как, но без ограничения, регуляторные последовательности, селективный маркер, метка для очистки или сигнал полиаденилирования. Такие регуляторные элементы могут включать в себя транскрипционный промотор, энхансеры, рибосомальные участки связывания мРНК или последовательности, контролирующие терминацию транскрипции и трансляции.

Экспрессирующие векторы, особенно экспрессирующие векторы для млекопитающих, могут включать один или несколько нетранскрибируемых элементов, таких как точка начала репликации, подходящий промотор и энхансер, связанные с подлежащим экспрессии геном, другие 5'- или 3'-фланкирующие нетранскрибируемые последовательности, 5'- или 3'-нетранскрибируемые последовательности (такие как участки связывания рибосом), участок полиаденилирования, донорный и акцепторный участки сплайсинга, или последовательности терминации транскрипции. Можно включать также точку начала репликации, обеспечивающую способность репликации в специфическом хозяине.

Векторы можно использовать для трансформации любой из широкого массива клеток-хозяев, хорошо известных специалистам в данной области, и предпочтительно, клеток-хозяев, способных экспрессировать антитела. Векторы включают в себя, без ограничения, плазмиды, фагмиды, космиды, бакуловирусы, бакмиды, искусственные хромосомы бактерий (BAC), искусственные хромосомы дрожжей (YAC) и бакуловирус, так же как другие бактериальные, эукариотические, дрожжевые и вирусные векторы. Пригодные клетки-хозяева включают в себя, без ограничения, клетки CHO, клетки HEK293 или любую эукариотическую стабильную линию клеток, известную или полученную, а также включают в себя бактерии, дрожжи и клетки насекомых.

Антитела можно также продуцировать в клетках гибридомы; способы получения гибридом хорошо известны и разработаны в данной области.

Наблюдали в соответствии с описанием, что, когда лиганд интерферон альфа, обладающий одной или несколькими мутациями, значительно уменьшающими аффинность лиганда для рецептора интерферона, связывают с антителом против CD38, направляющим мутантный лиганд интерферон альфа для нацеливания на клетки, экспонирующие соответствующий антителу антиген, активность лиганда на положительных по антигену клетках-мишенях сохраняется, в то время как активность лиганда на не являющихся мишенями отрицательных по антигену клетках является значительно уменьшенной. Конечным результатом является передающая сигналы молекула лиганда, обладающая намного более высокой активностью активации его рецепторов на положительных по антигену клетках-мишенях по сравнению с не являющимися мишенями отрицательными по антигену клетками, что обеспечивает средство для уменьшения токсичности, возникающей из-за нецелевой активности лиганда.

В некоторых аспектах полипептидная конструкция содержит вариант IFN-альфа, связанный с антителом против CD38 или его антигенсвязывающей частью. Такой полипептид может являться способным проявлять с высокой интенсивностью антипролиферативную активность IFN на положительных по CD38 клетках опухолей, в то же время проявляя намного меньшую активность на отрицательных по CD38, не относящихся к опухолям клетках внутри организма.

Описание относится также к композициям, содержащим антитела и конструкции антитело - ослабленный интерферон по описанию. Эти композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один любых пригодных вспомогательных средств, таких как, но без ограничения, один или несколько разбавителей, связующих веществ, стабилизаторов, буферов, солей, липофильных растворителей, консервантов, адъювантов или других пригодных носителей и/или наполнителей. Фармацевтически приемлемые вспомогательные средства являются предпочтительными. Композиции могут содержать любое из антител и конструкций антитело - ослабленный интерферон, описанных и/или проиллюстрированных в настоящем документе, и приемлемый носитель, такой как фармацевтически приемлемый носитель. Пригодные носители включают в себя любые среды, которые не мешают биологической активности антитела и/или интерферона, и предпочтительно, не являются токсичными для хозяина, которому их вводят. Носитель может представлять собой водный раствор, такой как вода, солевой раствор или спирт, или физиологически совместимый буфер, такой как раствор Хенкса, раствор Рингера, или физиологический солевой буфер. Носитель может содержать средства для получения состава, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Фармацевтические наполнители и добавки, которые можно использовать в композиции, включают в себя, но без ограничения белки, пептиды, аминокислоты, липиды, и углеводы (например, сахара, вклю-

чая моносахариды, ди-, три-, тетра- и олигосахариды; дериватизированные сахара, такие как альдиты, альдоновые кислоты, эстерифицированные сахара и другие известные сахара; и полисахариды или полимеры сахаров), которые можно представлять отдельно или в комбинации, содержащими отдельно или в комбинации любую пригодную массу или объем. Иллюстративные белковые наполнители включают в себя сывороточный альбумин, такой как человеческий сывороточный альбумин (HSA), рекомбинантный человеческий альбумин (rHA), желатин, казеин и другие известные белки. Репрезентативные аминокислоты, которые могут также функционировать с буферной емкостью, включают в себя аланин, глицин, аргинин, бетаин, гистидин, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, цистеин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, фенилаланин и аспартам. Одной предпочтительной аминокислотой является гистидин. Второй предпочтительной аминокислотой является аргинин.

Углеводные наполнители, пригодные для использования в композиции, включают в себя, например, моносахариды, такие как фруктоза, мальтоза, галактоза, глюкоза, D-манноза и сорбоза; дисахариды, такие как лактоза, сахароза, трегалоза, и целлобиоза; полисахариды, такие как рафиноза, мелизитоза, мальтодекстрины, декстраны и крахмалы; и альдиты, такие как маннит, ксилит, мальтит, лактит, ксилит, сорбит (глюцит) и миоинозитол. Предпочтительные углеводные наполнители для использования по описанию представляют собой маннит, трегалозу и рафинозу.

Композиции антител могут также включать в себя буфер или средство для доведения pH; как правило, буфер представляет собой соль, полученную из органической кислоты или основания. Репрезентативные буферы включают в себя соли органических кислот, такие как соли лимонной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, виннокаменной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты; Трис, гидрохлорид трометамина или фосфатные буферы. Предпочтительными буферами для использования в настоящих композициях являются соли органических кислот, такие как цитрат.

Кроме того, композиции по описанию могут включать полимерные наполнители/добавки, такие как поливинилпирролидоны, фиколлы (полимерный сахар), декстраты (например, циклодекстрины, такие как 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин), полиэтиленгликоли, противомикробные средства, антиоксиданты, антистатики, поверхностно-активные вещества (например, полисорбаты, такие как "TWEEN® 20" и "TWEEN® 80"), липиды (например, фосфолипиды, жирные кислоты), стероиды (например, холестерин) и хелатирующие агенты (например, ЭДТА).

Композиции можно также составлять в носителях для замедленного высвобождения или в препаратах-депо. Например, композиции можно составлять с пригодными полимерными или гидрофобными материалами (например, в форме эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в форме умеренно растворимых производных, например, в форме умеренно растворимой соли. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами носителей для доставки, пригодных для использования в качестве носителей для гидрофобных лекарственных средств.

Композиции можно составлять для введения субъекту в любой пригодной лекарственной форме. Композиции можно составлять для перорального, трансбуккального, назального, чрескожного, парентерального, инъекционного, внутривенного, подкожного, внутримышечного, ректального или вагинального введения. Композиции можно составлять в пригодном носителе для контролируемого высвобождения, с адъювантом или в форме состава-депо.

Препараты для парентерального введения включают в себя стерильные растворы, готовые для инъекции, стерильные сухие растворимые продукты, готовые для объединения с растворителем непосредственно перед использованием, включая средства для подкожного введения в форме таблеток, стерильные суспензии, готовые для инъекции, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые для объединения с носителем непосредственно перед использованием, и стерильные эмульсии.

Слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно использовать, например, для ингибирования, снижения, уменьшения, блокирования или предотвращения пролиферации клетки, экспрессирующей CD38 на ее поверхности. В некоторых аспектах, способы ингибирования или уменьшения пролиферации клетки, экспрессирующей CD38 на ее поверхности, как правило, включают в себя приведение в контакт клетки, экспрессирующей CD38, со слитой конструкцией анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b в количестве, эффективном для ингибирования или уменьшения пролиферации клетки. Антитело, специфически связывающееся с CD38, может представлять собой любое антитело, описанное или проиллюстрированное в настоящем документе. Ослабленный интерферон альфа-2b может включать в себя IFN-альфа2b A145D или IFN-альфа2b A145G. Клетка может представлять собой лимфоцит, аутоиммунный лимфоцит, или клетку опухоли, такую как клетка лейкоза, клетка множественной миеломы или клетка лимфомы. Слитая конструкция анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b может содержаться в композиции, например, с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно, одним или несколькими вспомогательными средствами или наполнителями, включая любой такой носитель, вспомогательное средство или наполнитель, описанные или проиллюстрированные в настоящем документе. Способы можно осуществлять in vitro, ex vivo, in vivo, или in situ.

Слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно также использовать,

например, для индукции, облегчения или усиления апоптоза клетки, экспрессирующей CD38 на ее поверхности. В некоторых аспектах, способы индукции апоптоза в клетке, экспрессирующей CD38 на ее поверхности, в общем включают в себя приведение в контакт клетки, экспрессирующей CD38, со слитой конструкцией анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b в количестве, эффективном для индукции апоптоза в клетке. Антитело, специфически связывающееся с CD38, может представлять собой любое антитело, описанное или проиллюстрированное в настоящем документе. Ослабленный интерферон альфа-2b может включать в себя IFN-альфа2b A145D или IFN-альфа2b A145G. Клетка может представлять собой лимфоцит, аутоиммунный лимфоцит или клетку опухоли, такую как клетка лейкоза, клетка множественной миеломы или клетка лимфомы. Слитая конструкция анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b может содержаться в композиции, например, с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно, одним или несколькими вспомогательными средствами или наполнителями, включая любой такой носитель, вспомогательное средство или наполнитель, описанные или проиллюстрированные в настоящем документе. Способы можно осуществлять in vitro, ex vivo, in vivo или in situ.

Слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно также использовать для лечения субъекта, имеющего опухоль, которая содержит клетки, экспрессирующие CD38 на их поверхности, и/или является опосредованной, по меньшей мере, частично, клетками, экспрессирующими CD38 на их поверхности. В некоторых аспектах, способы лечения опухоли, содержащей клетки, экспрессирующие CD38 на их поверхности, в общем включают в себя введение нуждающемуся в этом субъекту слитой конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b в количестве, эффективном для лечения опухоли у субъекта. Эффективное лечение может включать в себя, например, ингибирование или уменьшение пролиферации положительных по CD38 клеток в опухоли и/или индукцию апоптоза положительных по CD38 клеток в опухоли. Антитело, специфически связывающееся с CD38, может представлять собой любое антитело, описанное или проиллюстрированное в настоящем документе. Ослабленный интерферон альфа-2b может включать в себя IFN-альфа2b A145D или IFN-альфа2b A145G. Слитая конструкция анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b может содержаться в композиции, например, с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно, одним или несколькими вспомогательными средствами или наполнителями, включая любой такой носитель, вспомогательное средство или наполнитель, описанные или проиллюстрированные в настоящем документе.

Слитые конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b или композицию, содержащую такие конструкции, можно вводить в опухоль посредством введения конструкций из композиции в кровь. Слитые конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b или композицию, содержащую такие конструкции, можно вводить так, что конструкция диффундирует через кровоток к клеткам опухолей и/или в клетки опухолей. Конструкция может подвергаться интернализации клетками опухоли.

Представлено применение антитела против CD38 или слитой конструкции антитело против CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b в лечении опухолей. Представлены способы лечении опухолей с помощью антитело против CD38 или слитой конструкции антитело против CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b. Можно использовать любое антитело против CD38 или слитую конструкцию антитело против CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b, описанные или проиллюстрированные в настоящем документе. Опухоли, которые можно лечить, включают в себя, но без ограничения, связанные со СПИД злокачественные опухоли, невриному слухового нерва, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокистозную карциному, злокачественные опухоли коры надпочечников, агногенную миелоидную метаплазию, алопецию, альвеолярную саркому мягких тканей, рак анального канала, ангиосаркому, апластическую анемию, астроцитому, атаксию-телеангиэктазию, базально-клеточную карциному (кожи), рак мочевого пузыря, рак костей, злокачественную опухоль кишечника, глиому ствола головного мозга, опухоли головного мозга и CNS, рак молочной железы, опухоли CNS, карциноидные опухоли, рак шейки матки, детские опухоли мозга, детскую злокачественную опухоль, детский лейкоз, детскую саркому мягких тканей, хондросаркому, хориокарциному, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, виды колоректального рака, Т-клеточную лимфому кожи, выбухающую дерматофибросаркому, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, карциному протоков, злокачественные опухоли эндокринной системы, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, саркому Юинга, злокачественную опухоль внепеченочных желчных протоков, злокачественную опухоль глаза, глаза: меланому, ретинобластому, рак фаллопиевой трубы, анемию Фанкони, фибросаркому, рак желчного пузыря, рак желудка, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, опухоль желудочно-кишечного тракта - карциноида, злокачественные опухоли мочеполовой системы, опухоли половых клеток, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гинекологические злокачественные опухоли, гематологические злокачественные новообразования, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак, наследственный рак молочной железы, гистиоцитоз, болезнь Ходжкина, вирус папилломы человека, пузырный занос, гиперкальциемию, злокачественную опухоль гортаноглотки, внутриглазную меланому, злокачественную опухоль островковой ткани, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейомиосаркому, лейкоз, синдром Ли-Фраумени, рак губы, липосаркому, рак печени, рак легкого, лимфедему, лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак молочной железы мужчин, злокачественную рабдоидную опухоль почки, медуллоб-

ластому, меланому, злокачественную опухоль клеток Меркеля, мезотелиому, метастазирующую злокачественную опухоль, злокачественную опухоль ротовой полости, множественные эндокринные неоплазии, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, множественную миелому, миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нефробластому, нейробластому, нейрофиброматоз, синдром хромосомных поломок Ниймеген, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), злокачественные опухоли глаза, рак пищевода, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль ротовой части глотки, остеосаркому, рак яичника с наложением стомы, рак поджелудочной железы, рак околоносовых пазух, рак паращитовидной железы, рак околоушной железы, рак полового члена, периферические нейроэктодермальные опухоли, рак гипофиза, истинную полицитемию, рак предстательной железы, редкие злокачественные опухоли и ассоциированные нарушения, почечноклеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, синдром Ротмунда-Томсона, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому, шванному, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, опухоли спинного мозга позвоночника, плоскоклеточную карциному (кожи), рак желудка, синовиальную саркому, рак яичка, злокачественную опухоль тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак (мочевого пузыря), переходно-клеточный рак (почечной лоханки/мочеточника), трофобластическую злокачественную опухоль, злокачественную опухоль мочеиспускательного канала, злокачественную опухоль мочевыделительной системы, уроплакины, саркому матки, злокачественную опухоль матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема и опухоль Вильмса. В одном варианте осуществления опухоль выбрана из группы из множественной миеломы или неходжскинской лимфомы.

В предпочтительных аспектах, способы используют для лечения множественной миеломы, лейкоза или лимфомы у нуждающегося в этом субъекта. Такие способы могут дополнительно включать в себя лечение субъекта с помощью ретиноида, такого как полностью транс-ретиноевая кислота. В некоторых предпочтительных аспектах, в которых ассоциированный с поверхностью клеток антиген представляет собой CD38, опухоль или злокачественную опухоль можно выбирать из множественной миеломы, неходжскинской лимфомы, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого миелогенного лейкоза.

Слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно комбинировать с другими лекарственными средствами и/или использовать в дополнение к другим режимам или способам лечения злокачественных опухолей, таким как радиотерапия или хирургическая операция. Когда слитые конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b используют в комбинации с известными лекарственными средствами, комбинацию можно вводить либо последовательно (либо непрерывно, либо с прерыванием периодами без лечения), либо параллельно, либо в форме смеси. В случае злокачественной опухоли, существуют многочисленные известные противораковые средства, которые можно использовать в этом контексте. Предусмотрено также, что лечение в комбинации включает в себя либо лечение слитой конструкцией анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b с последующим известным лечением, либо лечение с помощью известного средства с последующим лечением с помощью слитой конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b, например, в качестве поддерживающей терапии. Например, при лечении злокачественной опухоли предусматривают, что слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно вводить в комбинации с алкилирующим средством (таким как мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, ифосфамидцисплатин или содержащие платину подобные алкилирующим средства, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин), антиметаболитом (таким как аналог пурина или пиримидина или антифолатное средство, такое как азатиоприн и меркаптопурин), антрациклином (таким как аналог даунорубицина, доксорубицина, эпирубицинидарубицина, валрубицина, митоксантрона или антрациклина), растительным алкалоидом (таким как алкалоид барвинка или таксан, такой как винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, паклитаксел или доцетаксел), ингибитором топоизомеразы (таким как ингибитор топоизомеразы типа I или типа II), подофиллотоксином (таким как этопозид или тенипозид) или ингибитором тирозинкиназы (таким как иматиниб-мезилат, нилотиниб или дазатиниб).

В случае лечения множественной миеломы, слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно вводить в комбинации с другими пригодными способами терапии, такими как лечение субъекта с помощью введения стероидов, таких как дексаметазон, ингибиторы протеасомы (такие как бортезомиб или карфилзомиб), иммуномодулирующих лекарственных средств (такие как талидомид, леналидомид или помалидомид), или индукционная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных гематопоэтических стволовых клеток, с другими химиотерапевтическими средствами, такими как гидрохлорид мелфалана или химиотерапевтические средства, перечисленные выше, или без них.

В случае лечения лимфомы Ходжкина, слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно вводить в комбинации с современными лекарственными средствами, такими как ABVD (адриамицин (доксорубицин), блеомицин, винбластин и декарбазин) или Стэнфорд V (доксорубицин, блеомицин, винбластин, винкристин, мехлорэтамин, этопозид, преднизон), или BEACOPP (доксорубицин, блеомицин, винкристин, циклофосфамид, прокарбазин, этопозид, преднизон).

В случае неходжскинской лимфомы или других лимфом, слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно вводить в комбинации с современными лекарственными средствами. Примеры лекарственных средств, одобренных для неходжскинской лимфомы, включают в себя абитрексат (метотрексат), адриамицин PFS (гидрохлорид доксорубицина), адриамицин RDF (гидрохлорид доксорубицина), амбохлорин (хлорамбуцил), амбохлорин (хлорамбуцил), арранон (неларабин), гидрохлорид бендамустина, бексар (тозитумомаб и иод I 131 тозитумомаб), бленоксан (блеомицин), блеомицин, бортезомиб, хлорамбуцил, клафен (циклофосфамид), циклофосфамид, цитоксан (циклофосфамид), денилейкиндифтитокс, DepoCyt (липосомный цитарабин), доксорубицин гидрохлорид, DTIC-Dome (декарбазин), фолекс (метотрексат), фолекс PFS (метотрексат), фолотин (пралатрексат), ибритутомаб тиуксетан, истодакс (ромидепсин), лейкеран (хлорамбуцил), линфолизин (хлорамбуцил), липосомный цитарабин, матулан (гидрохлорид прокарбазина), метотрексат, метотрексат LPF (метотрексат), мексат (метотрексат), мексат-AQ (метотрексат), мозобил (плериксафор), неларабин, неозар (циклофосфамид), онтак (денилейкин дифтитокс), плериксафор, пралатрексат, ритуксан (ритуксимаб), ритуксимаб, ромидепсин, тозитумомаб и иод I 131 тозитумомаб, треанда (гидрохлорид бендамустина), велбан (сульфат винбластина), велкад (бортезомиб) и велсар (сульфат винбластина), сульфат винбластина, винкасар PFS (сульфат винкристина), сульфат винкристина, вориностат, зевалин (ибритумомаб тиуксетан), золинза (вориностат). Примеры комбинаций лекарственых средств, используемых для лечения неходжскинской лимфомы, включают в себя CHOP (C = циклофосфамид, H = гидрохлорид доксорубицина (гидроксидауномицин), O = сульфат винкристина (онковин), P = преднизон); COPP (C = циклофосфамид, O = сульфат винкристина (онковин), P = гидрохлорид прокарбазина, P = преднизон); CVP (C = циклофосфамид, V = сульфат винкристина, P = преднизон); EPOCH (E = этопозид, P = преднизон, O = сульфат винкристина (онковин), C = циклофосфамид, H = гидрохлорид доксорубицина (гидроксидауномицин)); ICE (I = ифосфамид, C = карбоплатин, E = этопозид) и R-CHOP (R = ритуксимаб, C = циклофосфамид, H = гидрохлорид доксорубицина (гидроксидауномицин), O = сульфат винкристина (онковин), P = преднизон.

Антитело против CD38, или слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b можно использовать для детекции положительных по CD38 клеток, включая положительные по CD38 клетки опухолей. В некоторых аспектах, их можно использовать в способах детекции положительных по CD38 клеток опухоли в образце ткани, выделенном от субъекта, где способы могут в общем включать в себя приведение в контакт антитела против CD38 или слитой конструкции анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b, с образцом ткани, выделенным из субъекта, и детекцию комплекса антитела или конструкции и положительных по CD38 клеток в образце ткани. Образец ткани предпочтительно представляет собой кровь. Клетка может представлять собой положительную по CD38 клетку B-клеточной лимфомы, клетку множественной миеломы, клетку неходжскинской лимфомы, клетку хронического миелогенного лейкоза, клетку хронического лимфоцитарного лейкоза или клетку острого миелогенного лейкоза. Способ может дополнительно включать в себя выделение образца ткани от субъекта.

В описание также описаны признаки наборов, содержащих любое из антител и слитых конструкций анти-CD38 -ослабленный интерферон альфа-2b, описанных и проиллюстрированных в настоящем документе. Наборы можно использовать, чтобы предоставлять антитела и другие средства для использования в способах диагностики, фундаментальных исследований или терапевтических способах, среди прочих.

В некоторых аспектах, набор содержит слитую конструкцию анти-CD38 - ослабленный интерферон альфа-2b, где конструкция, необязательно, содержится в композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и инструкции для использования набора в одном или нескольких из способов для ингибирования или уменьшения пролиферации клеток опухоли, экспрессирующих CD38 на их поверхности, способов индукции апоптоза в клетках опухоли, экспрессирующих CD38 на их поверхности, и/или способов лечения опухоли, содержащей клетки, экспрессирующие CD38 на их поверхности, и/или опосредованной клетками, экспрессирующими CD38 на их поверхности. Такие способы могут представлять собой любой способ, описанный или проиллюстрированный в настоящем документе. Наборы могут содержать фармацевтически приемлемый носитель. Наборы могут содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. В наборах антитело против CD38 может представлять собой любое антитело, описанное или проиллюстрированное в настоящем документе, и ослабленный интерферон альфа-2b может содержать ослабленный интерферон альфа-2b, описанный или проиллюстрированный в настоящем документе. Конструкции могут содержаться в стерильных растворах, готовых для инъекции или внутривенного введения, или могут содержаться в стерильной, лиофилизированной форме, готовой для объединения с носителем непосредственно перед использованием.

В некоторых аспектах, набор содержит антитело против CD38 и инструкции для использования набора в способе детекции положительных по CD38 клеток в образце, включая образец ткани, выделенный от субъекта. Антитело против CD38 может представлять собой любое антитело, описанное или проиллюстрированное в настоящем документе. Антитело может, необязательно, являться слитым с белком ослабленным интерфероном альфа-2b.

Следующие примеры представлены для более подробного описания содержания. Они предназначены для иллюстрации, а не для ограничения описания.

Пример 1.

Оптимизация X355/02-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4.

Другие слитые белки анти-CD38 - ослабленный IFN описаны в патентной заявке PCT № PCT/AU2012/001323. Они включают в себя конструкцию антитела, обозначенную в Патентной заявке PCT как X355/02-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4. В этом описании X355/02-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4 переименовано в A02.1. Последовательность тяжелой цепи антитела содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 11, и последовательность легкой цепи содержит аминокислотную последовательность из SEQ ID NO: 12. Вариабельную легкую цепь A02.1 (SEQ ID NO: 14) совместно экспрессировали с его вариабельной тяжелой цепью A02.1 (SEQ ID NO: 13) в формате константной области IgG4 человека, содержащей замену S228P (нумерация EU) (SEQ ID NO: 3). Это антитело обозначено в настоящем документе как X02.1. A02.1 включает в себя слияние с IFN-альфа2b, в то время как X02.1 не включает, несмотря на то, что оба антитела разделяют идентичные последовательности тяжелых цепей и легких цепей.

Поиск посредством BLAST (Altschul SF (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402) в базе данных зародышевых генов иммуноглобулинов человека проводили с использованием аминокислотной последовательности вариабельной тяжелой цепи X02.1. Наиболее близким зародышевым геном вариабельной тяжелой цепи человека являлся IGHV4-61*01 (SEQ ID NO: 16). Выравнивание VH X02.1 и IGHV4-61*01 показано на фиг. 2. Вариабельная область тяжелой цепи X02.1 отличается на восемь аминокислот от наиболее близкой к ней зародышевой аминокислотной последовательности. Для уменьшения иммуногенности вариабельной области тяжелой цепи X02.1, можно получать замены зародышевых аминокислотных остатков в остатках, где она отличается от зародышевой последовательности, и полученные варианты антител тестировать по активности связывания против CD38.

Несколько вариантов тяжелой цепи исходной последовательности X02.1 подробно описаны на фиг. 2. Эти вариабельные области тяжелой цепи получали в формате константной области IgG4 S228P и совместно экспрессировали с легкой цепью A02.1. В табл. 1a и 1b подробно описаны последовательности тестированных вариантов, вместе с их способностью связывать CD38 человека, как оценивали с использованием проточной цитометрии и поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Кратко, цепи антитела временно совместно экспрессировали в клетках CHO и очищали посредством хроматографии с белком A, как описано в примере 5. Проточные анализы связывания, как описано в примере 5, использовали для оценки вариантов. EC_{50} кривой зависимости ответа от дозы для каждого антитела также приведены в табл. 1a и 1b.

Таблица 1a

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно X02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание CD38 по SPR	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)
X02.8	L74S	17	14	$2{,}30\times10^{-8}$	18,3
X02.9	H40P	18	14	$2{,}63\times10^{-8}$	N/T
X02.10	T(82A)S	19	14	$2{,}07\times10^{-8}$	N/T
X02.11	L74S, I78F R81K, T(82A)S	20	14	$2{,}39\times10^{-8}$	18,1
X02.108	I78F	32	14	$2{,}63\times10^{-8}$	N/T
X02.110	R81K	33	14	$2{,}07\times10^{-8}$	N/T

N/T - белок невозможно было очистить и его не тестировали.

Таблица 1b

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно X02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO: [Подтвердить]	Связывание CD38 по SPR	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)
X02.69	Q2V	22	14	$3{,}68\times10^{-11}$	16.8
X02.71	129V	24	14	$1{,}29\times10^{-10}$	3,5
X02.78	S32G	31	14	$2{,}04\times10^{-11}$	N/T

N/T - белок не очищали или не тестировали.

Связывание по SPR вариантов, подробно описанных в табл. 1a, оценивали отдельно от вариантов из табл. 1b. K_D (M) исходного антитела X02.1 лежала в диапазоне от $2{,}7\times10^{-8}$ до $3{,}78\times10^{-10}$ в экспериментах связывания SPR. Эксперименты проточной цитометрии по связыванию показали, что антитела X02.8, X02.11, X02.69 и X02.71 сильно связывались с положительной по CD38 линией клеток ARP-1.

Антитела с вышеуказанными аминокислотными заменами затем исследовали в контексте слитого белка посредством конъюгации с ослабленным IFN-альфа2b (названы A02 при связывании с IFN, где номер после десятичного знака представляет такой же вариант, имеющий обозначение X02). Эти вариабельные области тяжелой цепи получали в формате константной области IgG4, содержащей замену S228P, слитой с ослабленным IFN-альфа2b A145D, и совместно экспрессировали в клетках CHO или HEK с легкой цепью A02.1, как описано в примере 5. Затем белки, успешно выделенные из клеточного супернатанта, тестировали в проточном анализе связывания с линией клеток ARP-1. Значение EC_{50} кривой зависимости ответа от дозы для каждого антитела приведено в табл. 2. Все тестированные слитые конструкции антитело - ослабленный IFN связывались с положительной по CD38 линией клеток ARP-1. Наблюдали, что вариант тяжелой цепи X02.9 (не слитый с IFN) невозможно было легко очищать, в то время как идентичный вариант, слитый с IFN (A02.9) очищали. В некоторых случаях, слитые с ослабленным IFN белки можно было экспрессировать и очищать, когда эквивалентное моноклональные антитело, по-видимому, было более сложно экспрессировать и/или очищать.

Таблица 2

Слитый белок анти-CD38-ослабленный IFN	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание белка A по SPR(RU)*	Связывание CD38 по SPR (RU) через 350 с*	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)
A02.8	L74S	17	14	4697	833	1,9
A02.9	H40P	18	14	4718	841	1,0
A02.10	T(82A)S	19	14	4647	804	1,5
A02.ll	L74S, I78F, R81K, T(82A)S	20	14	4483	827	3,5

* Количество слитого белка анти-CD38 - ослабленный IFN в супернатанте культуры клеток показано по связыванию с белком A по SPR. Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после 350 с фазы диссоциации.

Поиск посредством BLAST проводили с использованием аминокислотной последовательности вариабельной легкой цепи A02.1 в базе данных зародышевых генов иммуноглобулинов человека. Наиболее близким зародышевым геном вариабельной легкой цепи человека являлся IGLV5-37*01. Выравнивание аминокислотной последовательности A02.1VL и IGLV5-37*01 приведено на фиг. 3. Это выравнивание иллюстрирует 12 различий аминокислот между этими последовательностями.

Несколько аминокислотных замен выполняли в вариабельной легкой цепи X02.1. Эти замены пока-

заны на фиг. 3. Совместную экспрессию этих вариабельных областей легкой цепи с вариабельной тяжелой цепью X02.1 в формате константной области IgG4, содержащей замену S228P, проводили в клетках CHO, как описано в примере 5.

Затем антитела, очищенные из супернатантов клеток CHO, тестировали в анализах связывания на основе проточной цитометрии с положительной по CD38 линией клеток ARP-1. В табл. 3 подробно описаны значения EC_{50} кривой зависимости ответа от дозы, полученные для каждого антитела.

Таблица 3

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной легкой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание CD38 по SPR(KD)	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)	HP LC белка A мг/л
X02.95	A2P	13	53	$4,40\times10^{-12}$	N/T	11,1
X02.96	A8P	13	54	$2,50\times10^{-10}$	30,0	19,9
X02.97	L11S	13	55	$7,51\times10^{-12}$	Низкое связывание	15,0
X02.98	R29S	13	56	$5,84\times10^{-12}$	N/T	8,7
X02.99	Y30S	13	57	$3,21\times10^{-12}$	4,4	11,5
X02.100	H(54A)D	13	58	$1,60\times10^{-7}$	Низкое связывание	18,9
X02.101	V(66B)A	13	59	$2,89\times10^{-11}$	13,7	21,0
X02.102	T68A	13	60	$1,20\times10^{-10}$	20,4	18,0
X02.103	S70T	13	61	$1,28\times10^{-9}$	9,4	27,9
X02.104	T90I	13	62	$1,0\times10^{-8}$	9,7	23,1
X02.105	S92P	13	63	$3,31\times10^{-8}$	12,7*	19,3
X02.106	G95A	13	64	$4,47\times10^{-8}$	N/T	11,6

N/T - белок не очищали или не тестировали.

Низкое связывание - наблюдали минимальное связывание, недостаточное для значения EC_{50}.

*Антитело тестировали в проточном анализе связывания против линии клеток H929. Зарегистрированное значение представляет собой EC_{50} в мкг/мл.

Антитела X02.96, X02.99, X02.101, X02.102, X02.103 и X02.104 сильно связывались с положительной по CD38 линией клеток ARP-1. X02.105 являлось способным сильно связываться с положительной по CD38 линией клеток H929.

Анализ аминокислотной последовательности для последовательности вариабельной тяжелой цепи X02.1 и A02.1 идентифицировал аминокислоты, которые потенциально могут подвергаться окислению или изомеризации. Они включают в себя потенциальный участок изомеризации на D101 и потенциальный участок окисления на M(100C). Для удаления потенциальных участков изомеризации и окисления, аминокислотные замены выполняли следующим образом: D(101)E (SEQ ID NO: 30), M(100C)L (SEQ ID NO: 29) и комбинация обеих D(101)E и M(100C)L (SEQ ID NO: 27) (фиг. 2). Антитела получали с комбинациями этих аминокислотных замен в вариабельной тяжелой цепи, как показано в табл. 4. Вариабельные области тяжелой цепи антитела получали в формате константной области IgG4, содержащей замену S228P, и совместно экспрессировали с легкой цепью A02.1 в клетках CHO. Затем антитела очищали посредством хроматографии с белком A и проводили скрининг по связыванию с клетками ARP-1 посредством проточной цитометрии. Полученные данные связывания показаны в табл. 4.

Таблица 4

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно X02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание CD38 по SPR (KD)	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)	HPLC белка A мг/л
X02.76	M(100C)L	29	14	$1,58\times10^{-13}$	4,1	24,8
X02.77	D101E	30	14	$9,11\times10^{-12}$	3,7	15,6
X02.74	M(100C)L, D101E	27	14	$6,85\times10^{-11}$	N/T	21,8

N/T - белок не очищали или не тестировали.

Антитела X02.76 и X02.77 сохраняли их сильное связывание с линией клеток ARP-1, указывая на то, что аминокислотные замены для удаления потенциальных участков окисления и изомеризации в тяжелой цепи X02.1 и A02.1 оказывают небольшое влияние на их активность связывания CD38. Комбинация этих замен для формирования антитела X02.74 приводила к антителу, которое не очищали с использованием способа из примера 5.

Анализ аминокислот последовательности вариабельной легкой цепи X02.1 и A02.1 идентифицировал аминокислоты, которые потенциально могут подвергаться окислению или дезамидированию.

Они включают в себя потенциальный участок дезамидирования на N69 и потенциальный участок окисления на M89. Кроме того, предсказано существование предположительного участка N-связанного гликозилирования внутри CDR3 легкой цепи в положении N94. Присутствие N-связанных гликанов может вызывать гетерогенность терапевтических белков, осложняющую разработку. Во избежание этих потенциальных проблем синтезировали следующие точечные варианты: N69A (SEQ. ID NO: 39), M89L (SEQ ID NO: 52) и M89I (SEQ ID NO: 51), N94T (SEQ ID NO: 48), N94Q (SEQ ID NO: 38), G95P (SEQ ID NO: 50) и S96A (SEQ ID NO: 45) (см. фиг. 3). Антитела получали посредством совместной экспрессии тяжелых и легких цепей в клетках CHO, как подробно описано в табл. 5. Антитела очищали посредством хроматографии с белком A и проводили скрининг по связыванию с клетками ARP-1 посредством проточной цитометрии. Полученные данные связывания представлены в табл. 5.

Таблица 5

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной легкой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание CD38 по SPR	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)	HPLC белка A мг/л
X02.81	N69A	13	39	$2,67\times10^{-10}$	N/T	12,6
X02.93	M89I	13	51	$2,56\times10^{-11}$	18,7	20,0
X02.94	M89L	13	52	$3,48\times10^{-12}$	8,7	18,9
X02.90	N94T	13	48	$5,52\times10^{-10}$	26,2	23,0
X02.80	N94Q	13	38	$1,44\times10^{-9}$	13,2	30,3
X02.92	G95P	13	50	Низкое связывание	Низкое связывание	18,1
X02.87	S96A	13	45	$1,99\times10^{-9}$	37,5	18,9

N/T - белок не очищали или не тестировали.

Низкое связывание - наблюдали минимальное связывание, недостаточное для значения EC_{50} или KD.

X02.94 связывалось с положительной по CD38 линией клеток ARP-1, что указывает на то, замена M89L вносит небольшой вклад в активность связывания CD38. Замена N94Q в антителе X02.80 удаляло потенциальный мотив N-связанного гликозилирования с минимальным влиянием на активность связывания CD38, как измерено посредством проточной цитометрии (табл. 5). Другие замены, удаляющие этот мотив гликозилирования, приводили либо к антителам, которые невозможно было легко очищать, либо к антителам, обладающим ослабленным связыванием с положительной по CD38 линией клеток ARP-1. Потенциальный участок дезамидирования в положении 69 удаляли посредством замены на аланин, хотя это антитело (X02.81) было не просто очищать.

Другие тестированные антитела, содержащие варианты вариабельной тяжелой цепи X02.1, перечислены в табл. 6. Эти вариабельные области тяжелой цепи получали в формате константной области IgG4, содержащей замену S228P. Эти тяжелые цепи совместно экспрессировали с легкой цепью A02.1 в клетках CHO. Антитела экспрессировали и полученные антитела тестировали в анализах на основе проточной цитометрии по связыванию с положительными по CD38 клетками ARP-1. Все замены в вариабельной тяжелой цепи, за исключением T23K (SEQ ID NO: 21; X02.68), оказывали минимальное влияние на связывание с положительной по CD38 линией клеток ARP-1 в анализах на основе проточной цитометрии.

Таблица 6

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно X02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание CD38 по SPR	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)	HPLC белка A мг/л
X02.73	S19K	26	14	$3,85\times10^{-10}$	4,3	20,6
X02.68	T23K	21	14	$1,06\times10^{-11}$	N/T	17,0
X02.70	V71R	23	14	$3,54\times10^{-9}$	7,2	32,8
X02.75	T73K	28	14	$6,38\times10^{-10}$	4,9	17,8
X02.72	T83R	25	14	$1,63\times10^{-9}$	3,6	30,6

Получали также антитела, содержащие другие замены в вариабельной легкой цепи в последовательности X02.1. Эти варианты легких цепей комбинировали с тяжелой цепью X02.1 в формате константной области IgG4, содержащей замену S228P, и экспрессировали в клетках CHO, как описано в примере 5. Обобщение тяжелых и легких цепей, использованных для получения этих вариантов антител, дано в табл. 7. Антитела X02.83, X02.85, X02.91, X02.82 сильно связывались с положительной по CD38 линией клеток ARP-1.

Таблица 7

Обозначение антитела	Аминокислотная замена в вариабельной легкой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	Связывание CD38 по SPR	Проточный анализ связывания ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)	HPLC белка A мг/л
X02.83	E17A	13	41	$2,69\times10^{-9}$	8,2	32,8
X02.86	D(27A)G	13	44	$4,28\times10^{-9}$	120,4	30,0
X02.85	ΔD(L66A)*** ΔV(L66B)***	13	43	$2,70\times10^{-10}$	6,3	17,6
X02.107	E83I, D85T	13	65	$2,47\times10^{-8}$##	N/T	10,0*
X02.91	P26R	13	49	$7,07\times10^{-10}$	17,6	21,1
X02.88	N32R	13	46	Низкое связывание	Низкое связывание	33,5
X02.82	Y49R	13	40	N/T	3,8	27,9
X02.89	Y51R	13	47	Низкое связывание	Отсутствие связывания	25,7
X02.84	Y49R, Y51R	13	42	Низкое связывание	Отсутствие связывания	35,0

N/T - белок не очищали или не тестировали.

Низкое связывание - наблюдали минимальное связывание, недостаточное для значения EC_{50}.

*** Δ показывает, что эта аминокислота, присутствующая в легкой цепи A02.1, удалена из этой последовательности.

* расчетный уровень белка на основании уровня связывания белка A по SPR.

Связывание по SPR для X02.107 оценивали в отдельном эксперименте, в котором KD исходного антитела X02.1 составляла $2,7\times10^{-8}$. KD исходного антитела X02.1 составляет $3,78\times10^{-10}$ в эксперименте связывания по SPR для всех других тестированных антител.

Замены, вносящие небольшой вклад в активность связывания CD38 и очистку варианта антитела X02, получали затем в форме нагруженных антител посредством слияния с ослабленным IFN-альфа2b A145D. Замены в легкой цепи X02.1 комбинировали, и полученные варианты совместно экспрессировали с точечными и комбинаторными вариантами тяжелой цепи X02.1 в клетках HEK293E, как перечислено в табл. 8. Эти антитела были в первую очередь сфокусированы на удалении потенциального участка дезамидирования из легкой цепи X02.1, участка окисления из CDR3 тяжелой цепи X02.1 и предположительного сильно связывающего MHC класса II пептида из каркасной области 3 тяжелой цепи X02.1, предсказанного посредством анализов in silico (Epibase, Lonza, UK), фиг. 4.

Таблица 8

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Аминокислотная замена в вариабельной легкой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:
A02.2	Нет	13	E83I, D85T	65
A02.3	L74S	17	E83I, D85T	65
A02.4	H40P	18	E83I, D85T	65
A02.5	T(82A)S	19	E83I, D85T	65
A02.6	L74S, I78F, R81K, T(82A)S	20	E83I, D85T	65
A02.12	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T	65
A02.13	H40P, L74S, I78F, R81K, T(82A)S	35	E83I, D85T	65
A02.37	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, M89L	66
A02.46	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69Q	67
A02.47	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69T	68
A02.48	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69G	69
A02.49	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69H	70
A02.50	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69K	71
A02.51	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, N69P	72

Антитела, перечисленные в табл. 8, анализировали по экспрессии белка и связыванию с CD38 посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Проводили также анализы активности с ис-

пользованием супернатанта культуры клеток, полученного от трансфицированных клеток, для оценки относительной активности каждого из этих слитых белков анти-CD38-ослабленный IFN, как описано в примере 5. Полученные данные приведены в табл. 9.

Таблица 9

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR (RU) через 350 с*	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)
A02.2	30,2	756	N/T	N/T	N/T
A02.3	21,6	835	N/T	N/T	N/T
A02.4	27,3	809	N/T	N/T	N/T
A02.5	22,0	788	N/T	N/T	N/T
A02.6	33,7	895	N/T	N/T	N/T
A02.12	25,3	N/A	2,7	7,0	236
A02.46	3,1	914	2,2	5,8	1190
A02.47	26,5	1455	3,10	4,44	N/T
A02.48	3,4	921	2,0	5,6	562
A02.49	3,0	946	2,1	5,5	875
A02.50	3,1	809	1,9	6,1	1681
A02.51	1,8	368	2,0	5,8	3741

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после 350 секунд фазы диссоциации. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

N/A - не доступно.

N/T - не тестировали.

Из тестированных белков A02.12 хорошо экспрессировался и обладал активностью в анализах аннексина V, каспазы и пролиферации клеток. Замена N69T в антителе A02.47 не влияла на уровни экспрессии или активность в анализах аннексина V или каспазы, что позволяет предполагать, что удаление этого участка дезамидирования является возможным. Замену N69T можно включать в другие конструкции в настоящем документе для удаления этого предположительного участка дезамидирования с минимальными потерями функциональной активности полученного антитела.

Пример 2.

Анализ иммуногенности in silico аминокислотной последовательности легкой цепи A02.1.

Предположительные иммуногенные эпитопы идентифицировали в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи A02.1 с использованием программного обеспечения для анализа Epibase (Lonza, UK). Для удаления предположительных иммуногенных эпитопов, замены вводили в вариабельную легкую цепь A02.1 (фиг. 4). Легкие цепи с более низкой предсказанной иммуногенностью совместно экспрессировали в клетках HEK293E с вариабельной областью тяжелой цепи A02.12 (SEQ ID NO: 34), полученной в формате константной области IgG4, содержащей замену S228P, слитой с A145D-ослабленным IFN. Полученные варианты антител подробно описаны в табл. 10.

Таблица 10

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Аминокислотная замена в вариабельной легкой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:
A02.18	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47E	73
A02.19	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47G	74
A02.20	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47N	75
A02.21	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47P	76
A02.22	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L47S	77
A02.23	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L48E	78
A02.24	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, L48P	79
A02.25	L74S, I78F, R81K, T(82A)S,	34	E83I, D85T, Y49E	80

	M(100C)L			
A02.26	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y49Q	81
A02.27	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y50P	82
A02.28	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y50N	83
A02.29	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y50T	84
A02.30	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, Y51D	85
A02.31	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, S52E	86
A02.32	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, S52H	87
A02.33	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, S52Q	88
A02.34	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, H(54A)N	89
A02.35	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	E83I, D85T, H(54A)P	90
A02.36	L74S, I78F, R81K, T(82A)S,	34	E83I, D85T, K(54B)D	91
	M(100C)L			

Вышеописанные антитела анализировали по экспрессии белка, связыванию с CD38 посредством SPR и активности с использованием скрининга супернатанта культуры клеток, как описано в примере 5. Результаты этих анализов подробно описаны в табл. 11. Эти данные показывают, что замена некоторых остатков для снижения предсказанной иммуногенности антитела приводит к слитым белкам анти-CD38-ослабленный IFN, которые экспрессируются и обладают функциональной активностью в анализах аннексина V, каспазы и анализах пролиферации клеток.

Таблица 11

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR (RU) через 350 с*	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)
A02.18	9,3	745	N/T	N/T	N/T
A02.19	8,0	741	N/T	N/T	N/T
A02.20	9,1	N/T	2,2	5,6	37
A02.21	3,3	DNB	N/T	N/T	N/T
A02.22	10,4	738	N/T	N/T	N/T
A02.23	15,9	192	2,7	6,9	N/T
A02.24	23,5	87	1,4	2,3	N/T
A02.25	25,7	80	3,0	4,3	2477
A02.26	35,0	383	3,2	6,0	66
A02.27	12,3	DNB	1,3	2,5	29910
A02.28	16,1	422	2,7	6,3	N/T
A02.29	19,7	150	2,7	5,8	133
A02.30	25,2	122	1,9	2,5	N/T
A02.31	28,4	359	3,0	7,1	514
A02.32	13,5	663	2,7	7,7	60
A02.33	11,2	107	N/T	N/T	N/T
A02.34	16,6	407	4,8	5,1	503
A02.35	11,2	738	2,4	4,8	3050
A02.36	16,7	192	2,8	8,0	N/T

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после 350 секунд фазы диссоциации. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. DNB - не связывался; N/T - не тестировали.

Пример 3.

Множественные аминокислотные замены приводят к оптимизированным вариантам A02.1

Посредством комбинации замен, улучшающих иммуногенность, технологичность или активность антител против CD38, описанных выше, в одной генетической конструкции, получили высоко оптимизированные антитела против CD38 и слитые белки анти-CD38-ослабленный IFN. В табл. 12 обобщены такие комбинаторные замены и подробно описаны комбинации тяжелых и легких цепей, совместно экспрессированных в клетках HEK293E и затем тестированных.

Таблица 12

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Аминокислотная замена в вариабельной тяжелой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Аминокислотная замена в вариабельной легкой цепи (относительно A02.1)	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:
A02.16	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, E83I, D85T, M89L, N94Q.	92
A02.17	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, E83I, D85T, M89L, N94E	93
A02.52	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94E	94
A02.53	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94E	95
A02.54	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	96
A02.55	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	97
A02.56	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, M89L, E83I, D85T, N94E	98
A02.57	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, E83I, D85T, M89L, N94E	99
A02.58	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, E83I, D85T, M89L, N94Q	100
A02.59	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, E83I, D85T, M89L, N94Q	101
A02.60	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	102
A02.61	L74S, I78F,	34	Y30S, S52Q,	103

	R81K, T(82A)S, M(100C)L		N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	
A02.62	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	104
A02.63	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52Q, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	105
A02.64	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	106
A02.65	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94E	107
A02.66	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	R29G, Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	108
A02.67	L74S, I78F, R81K, T(82A)S, M(100C)L	34	Y30S, S52E, N69Q, E83I, D85T, M89L, N94Q	109

Каждое антитело, описанное в табл. 12, анализировали по экспрессии белка, связыванию CD38 посредством SPR, и активности с использованием супернатанта культуры клеток. Полученные данные приведены в табл. 13. Эти результаты показывают, что комбинаторными заменами, как предсказано in silico, предоставляющими преимущества, получены некоторые слитые белки анти-CD38 - ослабленный IFN, которые экспрессировались и обладали функциональной активностью в анализах аннексина V, каспазы и пролиферации клеток.

Таблица 13

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR (RU) через 350 с*	**Анализ аннексина V** (кратность изменения относительно необработанных клеток)	**Анализ каспазы** (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)
A02.14	8,1	1247	2,18	5,47	398
A02.15	29,6	1409	3,92	5,62	491
A02.16	5,7	1050	2,4	7,9	636
A02.17	10,0	1103	3,7	5,7	467
A02.52	2,8	416	2,0	5,4	2665
A02.53	3,0	545	2,2	4,7	6338
A02.54	1,8	250	1,9	5,9	15350
A02.55	2,1	436	2,2	4,5	12740
A02.56	2,0	178	1,7	4,3	13860
A02.57	2,7	345	2,5	6,6	6363
A02.58	2,3	273	1,9	4,9	9142
A02.59	1,2	388	2,0	4,7	6176
A02.60	1,3	DNB	1,5	3,3	185600
A02.61	1,2	DNB	1,7	4,1	65160
A02.62	1,3	DNB	1,8	5,0	55590
A02.63	1,2	DNB	1,7	3,4	152100
A02.64	1,1	DNB	1,8	3,2	89120
A02.65	1,4	DNB	1,6	4,1	37240
A02.66	1,3	DNB	1,6	4,0	57540
A02.67	1,6	DNB	2,3	3,9	82760

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после 350 секунд фазы диссоциации. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. DNB - не связывался; N/T - не тестировали.

Пример 4.

Спаривание различных тяжелых и легких цепей антител против CD38.

Чтобы определить, можно ли получить функциональные слитые белки анти-CD38 - ослабленный IFN, тяжелые (SEQ. ID NO: 110) и легкие (SEQ ID NO: 112) цепи из антитела X910/12-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4, описанного в PCT/AU2012/001323, и тяжелые (SEQ ID NO: 111) и легкие (SEQ ID NO: 113) цепи из антитела X913/15-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4, описанного в PCT/AU2012/001323, спаривали друг с другом в различных комбинациях и с тяжелыми и легкими цепями, описанными в вышеуказанных примерах. Представлено обобщение спариваний тяжелых и легких цепей, перечисленное в табл. 14.

Таблица 14

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:
A02.38	34	113
A02.39	34	112
A02.40	111	65
A02.41	110	65
X913/15-HC-L0- IFN-альфа (A145D) IgG4	111	113
A02.43	110	113
A02.44	111	112
X910/12-HC-L0- IFN-альфа (A145D) IgG4	110	112

Каждое полученное антитело анализировали по экспрессии белка, связыванию с CD38 посредством SPR и активности с использованием анализов активности в супернатанте культуры клеток. Результаты этих анализов представлены в табл. 15а. Эти данные показывают, что это спаривание различных тяжелых и легких цепей из отдельных антител привело к некоторым слитым белкам анти-CD38-ослабленн IFN, которые экспрессировались и обладали функциональной активностью в анализах аннексина V, каспазы и пролиферации клеток.

Таблица 15а

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR(RU) через 350 с*	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)
A02.38	2,9	DNB	0,9	4,3
A02.39	21,3	66	2,5	6,6
A02.40	2,1	DNB	1,0	4,4
A02.41	50,0	165	2,6	6,7
X913/15-HC-L0- IFN-альфа (A145D) IgG4	8,2	96	2,2	5,4
A02.43	2,5	DNB	0,9	4,1
A02.44	2,2	DNB	1,0	4,5
X910/12-HC-L0- IFN-альфа (A145D) IgG4	27,1	125	2,6	5,9

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после 350 секунд фазы диссоциации. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. DNB - не связывался.

Выборку вышеуказанных слитых белков анти-CD38-ослабленный IFN очищали и анализировали по связыванию с положительными по CD38 клетками в анализах на основе клеток. Кроме того, повторяли анализы активности для получения более точного определения относительной активности каждого сли-

того белка анти-CD38 - ослабленный IFN. Результаты этих анализов приведены в табл. 15b.

Таблица 15b

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Проточное связывание ARP-1 (EC_{50} в мкг/мл)	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)	Фигуры
A02.1	1,45	1,86	4,2	278,2	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19
A02.2	2,46	1,94	4,4	175,7	13, 19
A02.3	0,96	1,86	3,5	254,9	13, 19
A02.4	1,50	1,88	3,8	198,3	13, 19
A02.5	1,45	1,88	4,3	146,3	13, 19
A02.6	1,42	2,03	3,5	102,3	13, 15, 19, 20
A02.8	1,93	1,91	3,8	125,5	13, 19
A02.9	1,03	1,96	3,6	107,1	13, 19
A02.10	1,48	1,95	3,8	125,6	13, 19
A02.11	3,48	1,98	3,9	374	13, 19
A02.12	3,40*	1,40	3,4	23,66	14, 16, 19, 21
A02.14	10,01*	1,82	2,5	398,20	19
A02.15	1,97*	3,09	6,8	491,70	19
A02.16	3,89*	2,66	5,2	636,80	14, 19
A02.17	9,32*	2,23	3,2	467,1	14, 19
A02.18	1,64	1,55	3,7	78,72	19
A02.19	1,07	1,63	3,5	230,3	19
A02.20	15,92*	1,61	2,9	36	19
A02.22	1,58	1,91	3,8	207	19
A02.25	0,37*	1,42	2,4	2477	19
A02.26	37,99*	1,56	2,0	66	19
A02.27	LB*	1,06	1,0	29910	14, 16, 19
A02.29	0,48*	1,55	3,0	133	19
A02.31	0,26*	1,78	2,1	514	14, 16, 19
A02.32	LB*	1,83	3,3	605	19
A02.33	1,54	1,96	3,7	741	16, 19
A02.34	0,89*	3,06	4,7	503	19
A02.35	3,44*	1,71	1,5	3050	19
A02.37	LB*	2,05	4,3	128	19
A02.39	LB*	1,92	4,3	3714	19
A02.41	0,78*	2,01	3,4	554	14, 19
A02.42	LB*	1,52	3,3	310	19
A02.45	0,71*	1,66	1,6	1697	19
A02.47	16,35*	1,53	4,69	144,3	19

Проточное связывание относится к концентрации антитела, необходимой для достижения 50% от максимальной средней интенсивности флуоресценции. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела

при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. LB - низкое связывание, недостаточное для значения EC_{50}. * Антитело тестировали в проточном анализе связывания против линии клеток H929. Зарегистрированное значение представляет собой EC_{50} в мкг/мл.

На фиг. 5 перечислены конструкции, относящиеся к консенсусной вариабельной тяжелой цепи, и на фиг. 6 перечислены конструкции, относящиеся к консенсусной вариабельной легкой цепи A02.1 с функциональной активностью. Кроме того, можно предусматривать, что можно получать комбинации замен, такие как описаны для антител против CD38 X02.114, X02.115, X02.116, X02.117, X02.118, X02.119 (фиг. 6), X02.120, X02.121, X02.122, X02.123, X02.124, X02.125, X02.126 или X02.127 (фиг. 30). Кроме того, вышеуказанные антитела против CD38 можно также конструировать в форме слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN и тестировать по функциональной активности, как описано в настоящем документе.

Модель ксенотрансплантата множественной миеломы H929

Активность in vivo A02.1 тестировали ранее в модели s.c. множественной миеломы NCI-H929, как описано в примере 5. Показано, что A02.1 обладает сильной противоопухолевой активностью. Данные представлены в PCT/AU2012/001323.

Модель ксенотрансплантата множественной миеломы H929 можно использовать для тестирования противоопухолевой активности любого из слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN, описанных выше.

Ослабленный IFN необходим для сильной активации апоптоза и каспазы в линиях клеток опухоли.

С использованием анализа аннексина V и анализа каспазы показано, что сильная апоптотическая активность и активация каспазы зависит от слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN, содержащих ослабленный IFN (табл. 16a, фиг. 18). В анализе аннексина V содержащие ослабленный IFN белки (A02.1 и A02.6) обладали в 2 раза большей активностью, чем белки, не содержащие ослабленный IFN (X02.1 и X02.6).

Таблица 16a

Слитый белок анти-CD38 -ослабленный IFN	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)
A02.1	3,57	5,60
X02.1	1,50	2,34
A02.6	2,03	3,5
X02.6	1,04	0,40

Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

Пример 5.

Общие способы.

Продукция антител и слитых с антителами конструкций в клетках HEK-293E. Кодирующие белок конструкции ДНК-плазмид (антитела и родственные конструкции антитело-IFN-альфа2b) получали с использованием набора HiSpeed Plasmid Maxi (Qiagen, Valencia, CA) и затем трансфицировали клетки HEK293E (CNRC, Montreal, Canada), выращенные в синтетической среде F17, дополненной 0,45% (масс./об.) D-(+)-глюкозы (Sigma, Castle Hill, NSW), 25 мкг/мл генетицина (Invitrogen, Carlsbad, CA), и 1 x GlutaMAX (Invitrogen, Carlsbad, CA) с использованием коммерчески доступного реагента для трансфекции и среды OptiMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA). После обеспечения экспрессии в течение 6 суток в инкубаторе, оборудованном 5% CO_2 и встряхиванием 120 об/мин, культуральную среду выделяли и подвергали аффинной очистке с использованием агарозных бусин с белком A Mab Select SuRe™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Очищенные белковые конструкции подвергали обмену буфера на 0,2 М аргинин HCl, 25 мМ лимонную кислоту, 71,5 мМ гидроксид натрия при pH 6,0 с использованием колонки PD Midi-Trap G-25 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) или обессоливающей колонки HiPrep 26/10 (HiTrap Desalting HiPrep 26/10 Desalting). Затем очищенные белковые конструкции концентрировали с использованием устройств для фильтрации центрифугированием 50 кДа Amicon Ultra (Millipore, Billerica, MA), с последующим определением концентрации белка посредством считывания оптической плотности при 280 нм.

Продукция антител и слитых с антителами конструкций в клетках CHO.

Кодирующие белок конструкции ДНК-плазмид (антитела и родственные конструкции антитело-IFN-альфа2b) получали с использованием набора HiSpeed Maxi Kit (Qjagen, Valencia, CA) и затем трансфицировали клетки CHO (Lonza), выращенные в среде для экспрессии Freestyle™ CHO (Invitrogen, Carlsbad, CA) с использованием коммерчески доступного реагента для трансфекции и среды OptiPro SFM™ (Invitrogen, Carlsbad, CA). После обеспечения экспрессии в течение 6 суток в инкубаторе, оборудованном 10% CO_2 и встряхиванием 120 об/мин, культуральную среду выделяли и подвергали аффинной очистке с

использованием агарозных бусин с белком A Mab Select SuRe (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Очищенные белковые конструкции подвергали обмену буфера на 0,2 М аргинин HCl, 25 мМ лимонную кислоту, 71,5 мМ гидроксид натрия при pH 6,0 с использованием колонки PD Midi-Trap G-25 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) или обессоливающей колонки HiPrep 26/10 (HiTrap Desalting HiPrep 26/10 Desalting). Затем очищенные белковые конструкции концентрировали с использованием устройств для фильтрации центрифугированием 50 кДа Amicon Ultra (Millipore, Billerica, MA), с последующим определением концентрации белка посредством считывания оптической плотности при 280 нм.

Связывание слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN с CD38, как измерено посредством поверхностного плазмонного резонанса (SPR). Способность антител против CD38 и слитых белков анти-CD38 - ослабленных IFN связываться с CD38 человека измеряли с использованием неочищенного супернатанта трансфицированных клеток, подготовленного 7:1 с уменьшителем неспецифического связывания (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Кратко, с использованием Biacore™ 3000 или T200, белок A иммобилизовали в проточной ячейке (FC) 1 (FC1) и FC2 (или альтернативно, FC3 и FC4) на сенсорном чипе CM5 качества для исследований с использованием присоединения по аминогруппе, получая приблизительно 1500 RU. FC2 (или FC4) использовали в качестве контроля на протяжении экспериментов. Эксперименты проводили при 37°C в буфере HBS-P+ (0,01 M HEPES, 0,15 M NaCl, 0,005% об./об. поверхностно-активное вещество P20, pH 7,4). При скорости потока 20 мкл/мин, обе проточные ячейки регенерировали с помощью 10 мкл 50 мМ гидроксида натрия перед тем, как 40 мкл супернатанта, содержащего белок, пропускали только поверх FC1 (или FC3). 30 мкл CD38 (10 мкг/мл в рабочем буфере) или 30 мкл рабочего буфера инъецировали поверх FC1 и FC2 с временем диссоциации 5 минут. Обе поверхности регенерировали дважды с помощью гидроксида натрия. Результаты получали с использованием программного обеспечения BIAevaluation, поставленного вместе с устройством. Microsoft Excel использовали для расчетов. Программное обеспечение BIAevaluation автоматически вычитало контрольную сенсограмму, получая кривую FC2-1 (или FC4-3) для каждого образца. Двойной контроль осуществляли для каждого антитела посредством вычитания сенсограммы после инъекции CD38 из сенсограммы после инъекции пустого рабочего буфера. Связывание с белком A относится к единицам ответа, измеренным из сенсограммы с фиксированной временной точкой 412,5 с, и это соответствует уровню белка, связанного на поверхности с белком A. Связывание с CD38 представляет собой единицы ответа, измеренные через 507,5 с, и является показателем уровня связанного CD38 с сенсором для захвата белка. Диссоциация CD38 представляет собой единицы ответа, измеренные через 865,5 с, и является показателем уровня CD38, связанного на поверхности для захвата белка приблизительно через 300 с фазы диссоциации. BIAevalution использовали для побора сенсограммы с использованием уравнения Ленгмюра 1:1 для получения равновесной константы связывания (KD)

HPLC белка A.

Супернатанты анализировали посредством HPLC белка A с использованием колонки POROS A/20 2,1×30 мм Id (Applied Biosystems), соединенной с хроматографической системой Agilent 1100. Колонку уравновешивали с помощью PBS pH 7,4, и белок элюировали с помощью PBS с pH, доведенным до 2,2. Стандартную кривую получали с использованием известных количеств моноклонального антитела в PBS. Хроматограммы при длине волны 215 нм или 280 нм интегрировали в программное обеспечение изготовителя, и площадь под кривой (AUC) регистрировали и интерполировали против полученной стандартной кривой для определения концентрации.

Проточная цитометрия связывания антител и слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN с положительной по CD38 человека линией клеток, ARP-1 и H929.

Линия клеток множественной миеломы ARP-1 являлась даром Bart Barlogie MD, PhD, Director of the Myeloma Institute at the University of Arkansas Medical Center (Little Rock, AK). Она описана в Hardin J. et al. (1994) Blood. 84:3063-70). Линию клеток множественной миеломы NCI-H929 (H929) закупали из ATCC (CRL-9068, Gazdar, Blood 67:1542-1549, 1986).

Тестировали способность антител или конструкций антитело-интерферон связываться с положительными по CD38 человека линиями клеток миеломы ARP-1 или H929 в анализах на основе проточной цитометрии. Клетки ARP-1 или клетки H929 (5×10^5, как судили по исключению трипанового синего) инкубировали с каждым белком или с белковой конструкцией человеческого моноклонального антитела IgG4 с не относящейся к делу специфичностью в различных концентрациях в 50 мкл буфера FACS (PBS плюс 1% эмбриональная телячья сыворотка, FCS, 0,2 M HEPES, 0,5 M ЭДТА) в 96-луночных планшетах в течение 60 минут на льду в темноте. Клетки промывали три раза с помощью буфера FACS перед инкубацией в течение 30 минут в 50 мкл буфера FACS, содержащего антитела козы против IgG человека (Fc-специфические, конъюгированные с изотиоцианатом флуоресцеина, FITC; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). После промывки три раза с помощью буфера FACS, клетки фиксировали с помощью 50 мкл PBS, содержащего 4% формальдегид об./об., и инкубировали при 4°C в темноте в течение 16 часов. Инкубированные клетки в суспензии разводили дополнительными 150 мкл буфера FACS и анализировали по связыванию посредством проточной цитометрии на FACS Canto II (BD Biosciences, San Diego, CA) с использованием прямого рассеяния, бокового рассеяния и интенсивности флуоресценции в канале FITC. Зарегист-

рированное значение представляет собой среднюю интенсивность флуоресценции (MFI).

Анализы нацеливания.

Анализ пролиферации Daudi: Этот анализ использовали для количественной оценки антипролиферативной активности видов IFN и слитых белковых конструкций антитело-IFN в клетках, экспонирующих CD38. Клетки Daudi экспрессируют CD38 в форме ассоциированного с поверхностью клетки антигена. Жизнеспособность клеток измеряли с использованием реагента CellTiter-Glo®, кат. #G7570, из Promega (Madison, Wisconsin). Это анализ на основе люминесценции, определяющий жизнеспособность клеток в культуре на основании количественной оценки АТФ. Сила сигнала является пропорциональной количеству жизнеспособных клеток в лунке микропланшета для титрования. Подробности анализа являются следующими: клетки Daudi (полученные из ATCC, Manassas, VA) культивировали во флаконе T75 (TPP, Trasadingen, Switzerland, кат.# 90076) до предпочтительной плотности между $0,5\times10^5$ и $0,8\times10^5$ жизнеспособных клеток/мл в RPMI 1640 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, кат. # 10-040- CV) с 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS; Hyclone, Logan, UT кат. # SH30070,03). Клетки собирали центрифугированием при 400×g в течение пяти минут, декантацией супернатанта и ресуспендированием осадка клеток в RPMI 164 0 + 10% FBS. Затем клетки подсчитывали, и плотность доводили до $3,0\times10^5$ клеток/мл в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем аликвоты по 50 мкл суспензии клеток добавляли в каждую лунку 96-луночного круглодонного планшета для культивирования клеток (далее в настоящем документе "экспериментальный планшет") (TPP, кат. # 92067). В отдельном, стерильном 96-луночном планшете (далее в настоящем документе "планшет для разведения"; Costar, Corning, NY кат. # 3879), тестируемые вещества серийно разводили в двух повторах в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем 50 мкл/лунку переносили из планшета для разведения в экспериментальный планшет. Затем экспериментальный планшет инкубировали в течение четырех суток при 37°C с 5% CO_2. Смесь поставленного производителем буфера для анализа и субстрата для анализа (далее в настоящем документе "реагент CellTiter-Glo®", смешанную согласно инструкциям производителя) добавляли в экспериментальный планшет по 100 мкл/лунку. Планшет встряхивали в течение двух минут.

Затем 100 мкл/лунку переносили из экспериментального планшета в 96-луночный плоскодонный белый непрозрачный планшет (далее в настоящем документе "планшет для анализа"; BD Biosciences, Franklin 5 Lakes, NJ кат. # 35 3296). Затем позволяли стабилизацию содержимого планшета для анализа в темноте в течение 15 минут при комнатной температуре. Планшет считывали на счетчике для множества меток Victor 3V (Perkin Elmer, Waltham, MA, модель # 1420-041) на люминометрическом канале и измеряли люминесценцию. Результаты представлены как "относительные единицы люминесценции" (RLU). Данные анализировали с использованием Prism 5 (Graphpad, San Diego, CA) с использованием нелинейной регрессии и подбора кривой по трем параметрам для определения средней точки кривой (EC_{50}).

Анализ пролиферации клеток ARP-1: этот анализ использовали для количественного определения антипролиферативной активности видов IFN и конструкций слитого белка антитело-IFN против положительных по антигену CD38 клеток. Клетки ARP-1 экспрессируют CD38 в форме ассоциированных с поверхностью клеток антигенов. Жизнеспособность клеток измеряли с использованием реагента CellTiter-Glo®, кат. # G7570, из Promega (Madison, Wisconsin). Это анализ на основе люминесценции, определяющий жизнеспособность клеток в культуре посредством количественной оценки АТФ. Сила сигнала является пропорциональной количеству жизнеспособных клеток в лунке микропланшета для титрования.

Подробности анализа являются следующими: клетки ARP-1 культивировали во флаконе T175 (Costar, Corning, NY Lakes, NJ, кат. # CLS431080) до предпочтительной плотности между $2,0\times10^5$ и $2,0\times10^6$ жизнеспособных клеток/мл в RPMI 1640 (Life Technologies, Mulgrave, VIC, cat # 11875-093) с 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS; AusGeneX, Molendinar, QLD, Australia кат. # FBS500S). Клетки собирали центрифугированием при 400×g в течение пяти минут, декантацией супернатанта и ресуспендированием осадка клеток в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем клетки подсчитывали и плотность доводили до $2,0\times10^5$ клеток/мл в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем аликвоты по 50 мкл суспензии клеток добавляли в каждую лунку 96-луночного плоскодонного белого непрозрачного планшета (далее в настоящем документе "экспериментальный планшет"; Costar, Corning, NY Lakes, NJ, кат. # CLS3917). В отдельном, стерильном 96-луночном планшете (далее в настоящем документе "планшет для разведения"; Costar, Corning, NY кат. # 3799), тестируемые вещества серийно разводили в двух повторах в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем 50 мкл/лунку переносили из планшета для разведения в экспериментальный планшет. Затем экспериментальный планшет инкубировали в течение четырех суток при 37°C с 5% CO_2. Каждый экспериментальный планшет включал конструкцию исходного антитела с IFN в качестве относительного контроля.

Смесь поставленного производителем буфера для анализа и субстрата для анализа (реагент CellTiter-Glo®, смешанную согласно инструкциям производителя) добавляли в экспериментальный планшет по 100 мкл/лунку. Планшет встряхивали в течение двух минут. Затем позволяли стабилизацию содержимого планшета для анализа в темноте в течение 15 минут при комнатной температуре. Планшет считывали на считывателе планшетов FLUOstar Galaxy (BMG Labtech, Durham, NC) на люминометрическом канале и измеряли люминесценцию. Данные анализировали с использованием Prism 5 (Graphpad, San Diego, CA) с использованием нелинейной регрессии и подбора кривой по трем параметрам для опре-

деления средней точки кривой (EC_{50}).

Анализ аннексина V: клетки H929 собирали центрифугированием при 400×g в течение пяти минут, декантацией супернатанта и ресуспендированием осадка клеток в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем клетки подсчитывали и плотность доводили до $1,0\times10^6$ клеток/мл в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем аликвоты по 50 мкл суспензии клеток добавляли в каждую лунку 96-луночных круглодонных прозрачных планшетов (далее в настоящем документе "экспериментальный планшет;" Costar, Corning, NY кат. # CL3799). В отдельном, стерильном 96-луночном планшете (далее в настоящем документе "планшет для разведения"; Costar, Corning, NY кат. # CL3799), тестируемые вещества разводили до 40 нМ в четырех повторах в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем 50 мкл/лунку переносили из планшета для разведения в экспериментальный планшет. Затем экспериментальный планшет инкубировали в течение 24 ч при 37°C с 5% CO_2. Затем клетки центрифугировали при 400×g в течение 5 мин, супернатант декантировали и ресуспендировали в 100 мкл буфера HEPES, содержащего аннексии V-FITC (1/200) и 7-AAD (1/50). Затем клетки инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем анализировали по окрашиванию аннексина V и 7-AAD посредством проточной цитометрии в FACS Canto II (BD Biosciences, San Diego, CA) с использованием прямого рассеяния, бокового рассеяния, каналов FITC и PerCP-Cy5.5. Положительные по аннексину V клетки обозначают клетки, положительно окрашенные посредством аннексина V-FITC после 24 час обработки конструкциями антитела при 20 нМ и выраженные как кратность изменения относительно необработанных клеток.

Анализ Каспазы: активированные каспазы 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 измеряли с помощью реагента для гомогенного анализа каспаз, флуориметрического, кат. #12236869001, из Roche (West Sussex, UK) после обработки тестируемыми антителами. Подробности анализа следуют ниже.

Клетки ARP-1, экспрессирующие высокие уровни CD38, культивировали во флаконе T175 (Costar, Corning, NY, кат. # CLS431080) до предпочтительной плотности между $2,0\times10^5$ и $2,0\times10^6$ жизнеспособных клеток/мл в RPMI 1640 (Life Technologies, Mulgrave, VIC, кат. # 11875-093) с 10% FBS (AusGeneX, Molendinar, QLD, Australia кат.# FBS500S). Клетки собирали центрифугированием при 400×g в течение пяти минут, декантацией супернатанта и ресуспендированием осадка клеток в RPMI 1640, свободной от фенола красного (Life Technologies, Mulgrave, VIC, кат. # 11835-030), + 10% FBS. Затем клетки подсчитывали и плотность доводили до $2,0\times10^5$ клеток/мл в RPMI 1640, свободной от фенола красного, + 10% FBS. Затем аликвоты по 50 мкл суспензии клеток добавляли в каждую лунку 96-луночного плоскодонного планшета с черными стенками и прозрачным дном (далее в настоящем документе "экспериментальный планшет"; Costar, Corning, NY кат.# CLS3603). В отдельном, стерильном 96-луночном планшете (далее в настоящем документе "планшет для разведения"; Costar, Corning, NY кат.# 3799), тестируемые вещества разводили до 40 нМ в четырех повторах в RPMI 1640, свободной от фенола красного, + 10% FBS. Затем 50 мкл/лунку переносили из планшета для разведения в экспериментальный планшет. Затем экспериментальный планшет инкубировали в течение 24 ч при 37°C с 5% CO_2. Поставляемый производителем буфер для анализа добавляли к поставляемому производителем субстрату и смешивали согласно инструкциям производителя для получения "раствора субстрата". Затем 100 мкл раствора субстрата добавляли в каждую лунку планшета для анализа. Планшет встряхивали в течение 2 минут. Затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут в темноте и наконец считывали на считывателе для планшетов FLUOstar Galaxy (BMG Labtech, Durham, NC) с фильтром возбуждения 470-500 нм и фильтром излучения 500-560 нм, и флуоресценцию измеряли и представляли как кратность изменения относительно необработанных клеток. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

Анализы нецелевой активности.

Анализы репортерного гена iLite: анализы "нецелевого" iLite (PBL Interferon Source, Piscataway, NJ, Кат. # 51100) проводили по большей части, как описано производителем, с добавлением стадии блокирования IgG человека. Линия клеток iLite описана производителем как "стабильно трансфицированная линия клеток, полученная из коммерчески доступной промоноцитарной линии клеток человека, характеризующаяся экспрессией антигенов MHC класса II, в частности, человеческого лимфоцитарного антигена (HLADR), на поверхности клеток". Линия клеток содержит стабильно трансфицированный ген люциферазы, экспрессией которого управляют посредством отвечающего на интерферон элемента (IRE), который позволяет количественную оценку активности интерферона на основании выхода люминесценции. Поставленный производителем планшет iLite (далее в настоящем документе планшет для анализа) и разбавитель вынимали из морозильника -80°C и позволяли уравновешивание до комнатной температуры. Затем добавляли 50 мкл разбавителя на лунку в планшет для анализа. Флакон поставленных производителем репортерных клеток вынимали из морозильника -80°C и размораживали в водяной бане при 37°C. Затем аликвоты клеток по 25 мкл распределяли в каждую лунку планшета для анализа. Затем 12,5 мкл 8 мг/мл IgG человека, разведенного в RPMI 1640 + 10% FBS (Sigma Chemicals, St. Louis, MO; кат. # 14506), добавляли на лунку. Содержимое смешивали и инкубировали при 37°C в течение 15 минут. В отдельном "планшете для разведения" тестируемые вещества серийно разводили в двух повторах в RPMI 1640 + 10% FBS. Затем по 12,5 мкл тестируемых веществ переносили из планшета для разведения в планшет для

анализа. Затем планшет для анализа инкубировали при 37°C с 5% CO_2 в течение 17 часов. Поставленные производителем буфер для анализа и субстрат вынимали из морозильника -80°C и позволяли уравновешивание до комнатной температуры в течение двух часов. Поставленный производителем буфер для анализа добавляли в поставленный производителем флакон с субстратом и хорошо перемешивали согласно инструкциям производителя для получения "люминесцентного раствора". Затем 100 мкл люминесцентного раствора добавляли в каждую лунку планшета для анализа. Планшет встряхивали в течение 2 минут. Затем планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут в темноте и наконец считывали на считывателе для множества меток Victor 3V на люминометрическом канале, и люминесценцию измеряли и представляли как RLU. Данные анализировали с помощью Graphpad Prism 5, как описано для "нецелевого (Daudi) анализа". Для тестирования конструкций слитого белка антитело против CD38-IFN в анализе iLite, поставленный производителем разбавитель дополняли 0,25 мг/мл антитела против CD38 (тот же самый клон антитела, тестированный в форме конструкции слитого белка антитело-IFN, для блокирования любого связывания конструкций слитого белка антитело против CD38-IFN с CD38, экспрессированным на клетках iLite).

Анализ нецелевой активности HEK-Blue™: анализ использовали для количественной оценки способности слитых конструкций антитело-IFN связывать рецептор интерферон-альфа/β (IFNAR) с использованием линии клеток HEK-Blue™ IFN-альфа/β (InvivoGen, San Diego, CA). "Анализ нецелевой активности (HB-IFN)" проводили по большей части, как описано производителем линии клеток HEK-Blue™ IFN-альфа/β. Клетки HEK-Blue™ IFN-альфа/β специально разработаны для мониторирования активации пути JAK-STAT, индуцируемого видами IFN типа I. Клетки получены введением генов STAT2 и IRF9 человека в клетки HEK293 для получения полностью активного пути передачи сигнала IFN типа I. Клетки HEK-Blue™ IFN-альфа/β стабильно экспрессируют репортерный ген секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) под контролем промотора ISG54. ISG54 является хорошо известным ISG, активируемым по зависимому от ISRE механизму посредством видов IFN типа I. При стимуляции IFN-альфа или IFNP клетки HEK-Blue™ IFN-альфа/β активируют путь JAK-STAT и затем экспрессию репортерного гена SEAP. SEAP секретируется в среду и может быть оценена количественно с использованием колориметрического реагента QUANTI-Blue™. Кратко, клетки HEK-Blue IFN-альфа/β (Invivogen, San Diego CA кат. # hkb-ifnab) размораживали и культивировали в среде DMEM (Mediatech, Manassas VA, кат. # 10-013-CV) + 10% FBS (Hyclone, Logan UT, кат. # SH30070,03), инактивированной нагреванием (HI FBS). Когда клетки достигали конфлюэнтности 60-80%, их поднимали с помощью раствора для открепления клеток (Mediatech, кат. # 25-056-CI). Клетки промывали дважды в DMEM + HI FBS и подсчитывали. Клетки доводили до $3,3\times10^5$ жизнеспособных клеток/мл в DMEM + HI FBS и аликвоты по 150 мкл на лунку вносили в плоскодонный 96-луночный планшет для культивирования клеток (далее в настоящем документе "экспериментальный планшет"). Затем 50 мкл IFN-альфа2b или конструкции слитого белка, разведенных в DMEM + HI FBS, добавляли на лунку. Планшет инкубировали при 37°C с 5% CO_2 в течение 16-24 ч. QUANTI-Blue (Invivogen, кат. # rep-qb1) подготавливали согласно указанием производителя. Аликвоты QUANTI-Blue (150 мкл) вносили в каждую лунку плоскодонного планшета (далее в настоящем документе "планшет для анализа"). Затем 50 мкл супернатанта на лунку из экспериментального планшета переносили в планшет для анализа. Затем планшет для анализа инкубировали при 37°C в течение 1-3 часов. Оптическую плотность в планшете для анализа при 630 нм считывали на счетчике для множества меток модели 1420-41 Victor 3V от Perkin-Elmer. Данные анализировали с использованием Graph Pad Prism.

Модель ксенотрансплантата H929.

Эффект на рост опухоли миеломы различных доз конструкций A10.38 и A10.0 слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN-альфа сравнивали с эффектом конструкции слитого белка, не нацеленного на CD38. Для этих сравнений использовали модель s.c. множественной миеломы NCI-H929.

Линию клеток множественной миеломы, NCI-H929 (ATCC CRL-9068, Gazdar, Blood 67: 1542-1549,1986), выращивали подкожно у мышей с иммунной недостаточностью (SCID).

Мышам SCID CB.17 в возрасте от восьми до двенадцати недель инъецировали подкожно в бок 1×10^7 клеток опухоли NCI-H929 в 50% матригеле™. Когда средний размер опухолей достигал 170-350 $мм^3$, мышей группировали в 4 когорты по 7 мышей в каждой, и обработку начинали в нулевое время (TO). Все обработки проводили посредством внутрибрюшинной инъекции (i.p.) дважды в неделю в течение 3 недель (указано прямоугольниками под графиком). Все соединения дозировали при 100 мкг/дозу (приблизительно 4,5 мг/кг), за исключением группы носителя. Объем опухоли измеряли дважды в неделю посредством измерения штангенциркулем. Конечная точка представляла собой объем опухоли 2000 $мм^3$.

Эффект на рост опухоли миеломы различных доз конструкций слитых белков A02.6, A10.0 и A10.38 анти-CD38 - ослабленный IFN-альфа сравнивали с эффектом носителя. Для этих сравнений использовали модель s.c. множественной миеломы NCI-H929.

Линию клеток множественной миеломы, NCI-H929 (ATCC CRL-9068, Gazdar, Blood 67: 1542-1549,1986), выращивали подкожно у мышей с иммунной недостаточностью (SCID).

Мышам SCID CB.17 в возрасте от восьми до двенадцати недель инъецируют подкожно в бок 1×10^7 клеток опухоли NCI-H929 клетки опухолей в 50% матригеле. Когда средний размер опухолей достигает 90 $мм^3$, мышей группируют в 4 когорты по 5 мышей в каждой, и обработку начинают в нулевое время (ТО). Все обработки проводят посредством внутрибрюшинной инъекции (i.p.) дважды в неделю в течение 3 недель (указано прямоугольниками под графиком). Все соединения дозируют при 100 мкг/дозу (приблизительно 4,5 мг/кг), за исключением группы носителя. Объем опухоли измеряют дважды в неделю посредством измерения штангенциркулем.

Пример 6.

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN с альтернативной константной областью.

A02.12 содержит слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN, в котором константная область белка представляет собой HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4 (SEQ. ID NO: 9). Вариабельная область тяжелой цепи этого антитела переформатирована в константную область IgG1, слитую с A145D ослабленным IFN-альфа2b (SEQ ID NO: 10). Совместной экспрессией этой тяжелой цепи с легкой цепью X02.107 (SEQ ID NO: 65) в клетках HEK293E получали антитело A02.112. Сравнение антител A02.12 и A02.112 с использованием анализов связывания CD38 на основе проточной цитометрии и анализов активности показывает, что другие константные области антител, таких как IgG1 человека, также можно использовать, получая в результате слитые белки антитело - ослабленный IFN с сильной биологической активностью, эквивалентной активности слитых белков, полученных с использованием константной области IgG4 (табл. 16b).

Таблица 16b

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Проточное связывание (EC_{50} в мкг/мл)	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)	Фигуры
A02.12	3,40*	1,40	2,70	23,66	Фиг. 21
A02.112	<0,3*	3,14	3,74	N/T	Фиг. 21

* Антитело тестировали в проточном анализе связывания против линии клеток H929. Зарегистрированное значение представляет собой EC_{50} в мкг/мл. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

N/T - Не тестировали.

Пример 7.

Гуманизация вариабельных областей R5D1, R5E8 и R10A2.

Антитела крысиного происхождения против CD38 R5D1, R5E8 и R10A2 описаны в PCT/AU2012/001323 и выбраны для гуманизации. Вариабельные области этих антител супергуманизировали, как описано в Патентной публикации США No. 2003/0039649. Кратко, канонические структуры приписывали каждой тяжелой и легкой цепи грызунов посредством проверки их соответствующих аминокислотных последовательностей. R10A2 приписана каноническая структура 2-1-1/1-2 (V_L/V_H), R5E8 приписана каноническая структура 4-1-1/1-2, и R5D1 приписана каноническая структура 2-1-1/1-2. Человеческие зародышевые последовательности такой же канонической структуры использовали в качестве акцепторных каркасных областей для прививки донорных CDR. Конструировали также варианты полученных генов супергуманизированных антител, содержащие аминокислотные замены в положениях внутри их последовательности, кажущихся вероятно важными для поддержания их активности связывания. Различные супергуманизированные вариабельные области тяжелой цепи показаны на фиг. 7. Различные супергуманизированные вариабельные области легкой цепи показаны на фиг. 8.

Последовательности вариабельной области тяжелой цепи субклонировали в вектор pEE6.4, содержащий константную область IgG4 человека, обладающую заменой S228P, слитую с ослабленным IFN-альфа2b A145D (SEQ. ID NO: 9). Вариабельные области легкой цепи субклонировали в вектор pEE12.4, содержащий константную область каппа человека (SEQ. ID NO: 5). Антитела получали посредством совместной экспрессии тяжелых цепей в pEE6.4 и легких цепей в pEE12.4 в клетках CHO, как описано ранее. В табл. 17 обобщены спаривания тяжелых и легких цепей, использованные для получения каждого супергуманизированного белка на основе 5D1. В табл. 18 подробно описаны спаривания тяжелых и легких цепей для полученного супергуманизированного белка на основе 5E8, в то время как спаривания

тяжелых и легких цепей, использованные для получения супергуманизированных белков на основе 10A2, приведены в табл. 19. Ранжирование за один цикл равновесных констант диссоциации (K_D) супергуманизированных антител проводили посредством анализа BIAcore™ полученных после трансфекции CHO супернатантов. Способ использовали для определения того, экспрессируются ли антитела (связывание с белком A) и каким обладают уровнем активности связывания с CD38 человека.

Таблица 17

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Variable Light SEQ ID NO:	K_D (M)	Связывание белка A (RU)
A5D1.0 (химерное)	114	125	$2{,}28\times10^{-9}$	N/A
A5D1.1	115	126	$2{,}95\times10^{-8}$	175
A5D1.2	115	127	$2{,}95\times10^{-8}$	289
A5D1.3	115	128	$2{,}35\times10^{-8}$	248
A5D1.4	115	129	$2{,}85\times10^{-8}$	427
A5D1.5	115	130	$1{,}84\times10^{-7}$	269
A5D1.6	115	131	$2{,}32\times10^{-8}$	338
A5D1.7	116	126	$1{,}05\times10^{-8}$	132
A5D1.8	116	127	$6{,}80\times10^{-9}$	263
A5D1.9	116	128	$9{,}93\times10^{-8}$	128
A5D1.10	116	129	$5{,}69\times10^{-9}$	358
A5D1.11	116	130	$1{,}64\times10^{-8}$	250
A5D1.12	116	131	$5{,}61\times10^{-9}$	345
A5D1.13	117	126	$1{,}44\times10^{-8}$	213
A5D1.14	117	127	$1{,}52\times10^{-8}$	344
A5D1.15	117	128	$1{,}46\times10^{-8}$	167
A5D1.16	117	129	$1{,}37\times10^{-8}$	524
A5D1.17	117	130	$3{,}28\times10^{-8}$	410
A5D1.18	117	131	$1{,}01\times10^{-8}$	396
A5D1.19	118	126	$1{,}01\times10^{-8}$	245
A5D1.20	118	127	$1{,}07\times10^{-8}$	282
A5D1.21	118	128	$7{,}94\times10^{-9}$	351
A5D1.22	118	129	$8{,}97\times10^{-9}$	566
A5D1.23	118	130	$2{,}14\times10^{-8}$	336
A5D1.24	118	131	$8{,}01\times10^{-9}$	319
A5D1.25	119	126	DNB	165
A5D1.26	119	127	DNB	286
A5D1.27	119	128	DNB	265
A5D1.28	119	129	DNB	493
A5D1.29	119	130	DNB	275
A5D1.30	119	131	DNB	263

A5D1.31	120	126	$1,05\times10^{-7}$	206
A5D1.32	120	127	$1,20\times10^{-7}$	318
A5D1.33	120	128	$9,83\times10^{-8}$	176
A5D1.34	120	129	$1,06\times10^{-7}$	497
A5D1.35	120	130	$6,07\times10^{-7}$	211
A5D1.36	120	131	$8,58\times10^{-8}$	331
A5D1.37	121	126	$1,01\times10^{-7}$	184
A5D1.38	121	127	$1,21\times10^{-7}$	315
A5D1.39	121	128	$9,55\times10^{-8}$	191
A5D1.40	121	129	$1,22\times10^{-7}$	460
A5D1.41	121	130	$5,60\times10^{-7}$	409
A5D1.42	121	131	$8,54\times10^{-8}$	301
A5D1.43	122	126	$1,78\times10^{-8}$	150
A5D1.44	122	127	$1,76\times10^{-8}$	226
A5D1.45	122	128	$1,42\times10^{-8}$	177
A5D1.46	122	129	$1,51\times10^{-8}$	401
A5D1.47	122	130	$1,89\times10^{-8}$	364
A5D1.48	122	131	$1,20\times10^{-8}$	273
A5D1.49	123	126	$6,32\times10^{-9}$	141
A5D1.50	123	127	$5,64\times10^{-9}$	212
A5D1.51	123	128	$4,97\times10^{-9}$	188
A5D1.52	123	129	$4,07\times10^{-9}$	493
A5D1.53	123	130	$6,98\times10^{-9}$	561
A5D1.54	123	131	$4,49\times10^{-9}$	253
A5D1.55	124	126	$6,48\times10^{-9}$	203
A5D1.56	124	127	$8,44\times10^{-9}$	144
A5D1.57	124	128	$5,59\times10^{-9}$	233
A5D1.58	124	129	$5,37\times10^{-9}$	376
A5D1.59	124	130	$1,05\times10^{-8}$	313
A5D1.60	124	131	$4,57\times10^{-9}$	429

DNB - не связывалось.
N/A - недоступно.

Таблица 18

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:	K_D **(M)**	Связывание белка A (RU)
A5E8.0 (химерное)	132	143	$5,50\times10^{-9}$	N/A

A5E8.1	133	144	$2,31\times10^{-7}$	267
A5E8.2	133	145	$2,37\times10^{-7}$	459
A5E8.3	133	146	$3,59\times10^{-7}$	281
A5E8.4	133	147	DNB	420
A5E8.5	134	144	$1,75\times10^{-7}$	172
A5E8.6	134	145	$1,57\times10^{-7}$	611
A5E8.7	134	146	$2,58\times10^{-7}$	201
A5E8.8	134	147	$8,09\times10^{-7}$	308
A5E8.9	135	144	$1,05\times10^{-8}$	153
A5E8.10	135	145	$2,13\times10^{-8}$	503
A5E8.11	135	146	$2,69\times10^{-8}$	372
A5E8.12	135	147	DNB	212
A5E8.13	136	144	$3,98\times10^{-8}$	301
A5E8.14	136	145	$1,26\times10^{-7}$	543
A5E8.15	136	146	$1,39\times10^{-7}$	504
A5E8.16	136	147	DNB	284
A5E8.17	137	144	$2,76\times10^{-8}$	397
A5E8.18	137	145	$8,81\times10^{-8}$	430
A5E8.19	137	146	$1,09\times10^{-7}$	220
A5E8.20	137	147	DNB	397
A5E8.21	138	144	DNB	277
A5E8.22	138	145	DNB	409
A5E8.23	138	146	DNB	339
A5E8.24	138	147	DNB	266
A5E8.25	139	144	DNB	283
A5E8.26	139	145	DNB	395
A5E8.27	139	146	DNB	277
A5E8.28	139	147	DNB	290
A5E8.29	140	144	$3,91\times10^{-8}$	207
A5E8.30	140	145	$5,00\times10^{-8}$	255
A5E8.31	140	146	$6,61\times10^{-8}$	267
A5E8.32	140	147	DNB	42
A5E8.33	141	144	$1,12\times10^{-8}$	134
A5E8.34	141	145	$1,63\times10^{-8}$	301
A5E8.35	141	146	$1,85\times10^{-8}$	177
A5E8.36	141	147	DNB	10
A5E8.37	142	144	$8,19\times10^{-8}$	200
A5E8.38	142	145	$1,55\times10^{-8}$	328
A5E8.39	142	146	$1,74\times10^{-8}$	232
A5E8.40	142	147	DNB	126

DNB - не связывалось.
N/A - недоступно.

Таблица 19

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	SEQ ID NO: Вариабельная тяжелая цепь	SEQ ID NO: Вариабельная легкая цепь	K_D **(M)**	Связывание белка A (RU)
A10A2.0 (химерное)	148	157	$5,9\times0^{-10}$	N/A
A10A2.1	149	158	DNB	728
A10A2.2	149	159	DNB	689
A10A2.3	149	160	DNB	850
A10A2.4	149	161	DNB	996
A10A2.5	149	162	DNB	761
A10A2.6	149	163	DNB	890
A10A2.7	149	164	DNB	725
A10A2.8	150	158	$7,18\times10^{-7}$	718
A10A2.9	150	159	$6,62\times10^{-7}$	627
A10A2.10	150	160	$9,13\times10^{-7}$	850
A10A2.11	150	161	$2,37\times10^{-7}$	956
A10A2.12	150	162	$1,18\times10^{-6}$	864
A10A2.13	150	163	$6,80\times10^{-7}$	765
A10A2.14	150	164	DNB	645
A10A2.15	151	158	$1,15\times10^{-7}$	488
A10A2.16	151	159	$8,11\times10^{-8}$	759
A10A2.17	151	160	$1,84\times10^{-7}$	684

A10A2.18	151	161	$3,39\times10^{-8}$	907
A10A2.19	151	162	$1,84\times10^{-7}$	831
A10A2.20	151	163	$1,23\times10^{-7}$	560
A10A2.21	151	164	DNB	337
A10A2.22	152	158	$2,70\times10^{-9}$	890
A10A2.23	152	159	$2,17\times10^{-9}$	828
A10A2.24	152	160	$3,04\times10^{-9}$	803
A10A2.25	152	161	$1,51\times10^{-9}$	1054
A10A2.26	152	162	$3,51\times10^{-9}$	741
A10A2.27	152	163	$2,42\times10^{-9}$	603
A10A2.28	152	164	$3,69\times10^{-8}$	384
A10A2.29	153	158	$2,77\times10^{-8}$	93
A10A2.30	153	159	$2,15\times10^{-8}$	86
A10A2.31	153	160	$5,82\times10^{-8}$	33
A10A2.32	153	161	$8,49\times10^{-9}$	169
A10A2.33	153	162	$5,66\times10^{-8}$	62
A10A2.34	153	163	$3,88\times10^{-8}$	56
A10A2.35	153	164	DNB	DNE
A10A2.36	154	158	$8,38\times10^{-9}$	221
A10A2.37	154	159	$1,39\times10^{-9}$	858
A10A2.38	154	160	$1,08\times10^{-8}$	178
A10A2.39	154	161	$3,80\times10^{-9}$	357
A10A2.40	154	162	$1,34\times10^{-8}$	217
A10A2.41	154	163	$8,73\times10^{-9}$	202
A10A2.42	154	164	$2,09\times10^{-7}$	175
A10A2.43	154	158	$2,45\times10^{-7}$	621
A10A2.44	155	159	$6,23\times10^{-9}$	220
A10A2.45	155	160	$2,84\times10^{-7}$	881
A10A2.46	155	161	$1,39\times10^{-7}$	1000
A10A2.47	155	162	$3,28\times10^{-7}$	9
A10A2.48	155	163	$2,52\times10^{-7}$	565
A10A2.49	155	164	DNB	499
A10A2.50	156	158	$1,61\times10^{-9}$	567
A10A2.51	156	159	$2,00\times10^{-7}$	603
A10A2.52	156	160	$1,69\times10^{-9}$	723
A10A2.53	156	161	$1,20\times10^{-9}$	729
A10A2.54	156	162	$1,92\times10^{-9}$	639
A10A2.55	156	163	$1,47\times10^{-9}$	692
A10A2.56	156	164	$1,97\times10^{-7}$	383

DNB - не связывалось.

DNE - не экспрессировалось.

Для каждого семейства гуманизированных антител -5D1. 5E8 и 10A2 -несколько комбинаций гуманизированных тяжелых и легких цепей не могли либо экспрессировать белок, либо связываться с CD38

человека. Значительное количество антител среди всех трех 3 семейств гуманизированных антител экспрессировались и связывались с CD38 человека с равновесными константами диссоциации в наномолярном (нМ) диапазоне. A10A2.53 и A10A2.25, разделяющие общую легкую цепь, выбраны для дальнейшей оптимизации. A10A2.53 переименовано в A10.0, и A10A2.25 переименовано в A10.38.

Пример 8.

Улучшенные варианты A10.0.

Антитело A10.0 оптимизировали посредством изменений последовательностей вариабельной тяжелой и/или легкой цепи с целью получения положительного эффекта на биофизические свойства и иммуногенность in silico антитела, в то же время оказывая минимальное влияние на функциональную активность антитела.

Анализ in silico иммуногенности тяжелых и легких цепей A10.0.

Анализы in silico иммуногенности вариабельных областей тяжелой и легкой цепи A10.0 проводили с использованием пакета программного обеспечения Epibase. Несколько аминокислотнвх замен вводили в вариабельные области тяжелой и легкой цепи A10.0 для удаления потенциальных иммуногенных эпитопов. Выравнивание аминокислотной последовательности полученных вариантов вариабельной области тяжелой цепи, выровненных с гуманизированной тяжелой цепью (SEQ. ID NO: 156), показано на фиг. 9. Выравнивание аминокислотной последовательности вариантов вариабельной области легкой цепи, выровненных с гуманизированной легкой цепью (SEQ ID NO: 161), показано на фиг. 10. Подробности вариантов тяжелых и легких цепей, совместно экспрессированных в клетках HEK293E для получения белков, обобщены в табл. 20.

Таблица 20

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Аминокислотная замена в VH (относительно A10.0)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Аминокислотная замена в VK (относительно A10.0)	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:
A10.1	A40E	165	N/A	161
A10.2	A40G	166	N/A	161
A10.3	A40H	167	N/A	161
A10.4	A40Q	168	N/A	161
A10.5	A40S	169	N/A	161
A10.6	A40V	170	N/A	161
A10.7	N35E	171	N/A	161
A10.8	N35P	172	N/A	161
A10.9	N35Q	173	N/A	161
A10.10	N35S	174	N/A	161
A10.il	R94E	175	N/A	161
A10.12	R94G	176	N/A	161
A10.13	R94P	177	N/A	161
A10.14	R94T	178	N/A	161
A10.15	K96G	179	N/A	161
A10.16	K96T	180	N/A	161
A10.17	N/A	156	K24E	181
A10.18	N/A	156	K24G	182
A10.19	N/A	156	K24P	183

A10.20	N/A	156	K24Q	184
A10.21	N/A	156	R54D	185
A10.22	N/A	156	I48D	186
A10.23	N/A	156	Y49E	187
A10.24	N/A	156	M89A	188
A10.25	N/A	156	M89E	189
A10.26	N/A	156	M89H	190
A10.27	N/A	156	M89K	191
A10.28	N/A	156	M89P	192
A10.29	N/A	156	M89Q	193
A10.30	N/A	156	M89S	194
A10.31	N/A	156	M89V	195
A10.32	N/A	156	Q90D	196

Каждое антитело, полученное с использованием спариваний тяжелых и легких цепей, описанных в табл. 20, оценивали по уровню экспрессии белка и связыванию с CD38 по SPR. Более того, анализы активности проводили с использованием супернатантов культуры клеток для оценки относительной функциональной активности каждого из этих слитых белков антитело против CD38 - ослабленный IFN, табл. 21.

Таблица 21

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR(RU) через 350 с*	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток (IC_{50}пМ)
A10.1	16,9	1824	1,66	3,41	4078
A10.2	16,7	1821	1,66	5,19	7622
A10.3	25,0	2166	1,63	5,46	2148
A10.4	23,7	2169	1,63	5,78	4108
A10.5	28,0	2240	1,64	5,80	3046
A10.6	31,0	2097	1,57	5,76	2283
A10.7	26,5	DNB	1,18	1,09	Нет IC_{50}
A10.8	2,4	DNB	N/T	N/T	N/T
A10.9	18,3	176	1,48	2,07	Нет IC_{50}
A10.10	32,2	1072	1,57	4,97	18870
A10.11	28,3	98	1,57	3,64	Нет IC_{50}
A10.12	30,7	DNB	1,22	1,99	Нет IC_{50}
A10.13	30,6	123	1,31	2,67	Нет IC_{50}
A10.14	30,5	247	1,19	5,11	68270
A10.15	41,8	1254	1,52	5,44	5169

A10.16	24,2	1210	1,70	4,57	5224
A10.17	18,2	1686	1,79	6,11	3054
A10.18	32,5	2457	1,89	6,16	2178
A10.19	1,6	DNB	1,73	2,39	Нет IC_{50}
A10.20	12,2	1355	4,65	7,72	564
A10.21	19,9	1837	1,84	5,56	5330
A10.22	5,5	480	N/T	N/T	N/T
A10.23	20,6	255	1,71	3,85	59720
A10.24	34,6	1943	4,14	6,75	399
A10.25	28,3	1778	1,87	6,09	4910
A10.26	5,7	706	N/T	N/T	N/T
A10.27	7,4	136	N/T	N/T	N/T
A10.28	2,2	48	N/T	N/T	N/T
A10.29	10,9	1443	N/T	N/T	Нет IC_{50}
A10.30	25,4	1865	1,98	6,21	1438
A10.31	5,8	469	N/T	N/T	N/T
A10.32	34,5	615	3,80	6,97	3628

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после фазы диссоциации 350 секунд. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. DNB - не связывался; N/T- не тестировали; Нет IC_{50} - Активность, недостаточная для значения IC_{50}.

Анализы аминокислотных последовательностей для последовательностей вариабельных тяжелой и легкой цепи A10.0 идентифицировали несколько потенциальных участков дезамидирования и один потенциальный участок окисления. Замену N98Q в вариабельной тяжелой цепи получали для удаления участка дезамидирования из CDR3 тяжелой цепи, SEQ. ID NO: 197. Дополнительный вариант вариабельной легкой цепи A10.0, содержащий замену N53Q в CDR2 (SEQ ID NO: 198), получали для удаления этого предположительного участка дезамидирования. M89 внутри CDR3 легкой цепи также изменяли посредством аминокислотных замен в этом положении с объединенными целями удаления этого потенциального участка окисления и уменьшения предсказанной иммуногенности этой области легкой цепи. Эти замены, описанные в табл. 22, вместе со спариваниями тяжелых и легких цепей, совместно экспрессировали для получения каждого слитого белка анти-CD38 - ослабленный IFN.

Таблица 22

Слитый белок анти-CD38 -ослабленный IFN	Аминокислотная замена (относительно A10.0)	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO:	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO:
A10.35	Тяжелая цепь N(98)Q	197	161
A10.36	Легкая цепь N(53)Q	156	198

Каждое антитело, полученное с использованием спариваний тяжелых и легких цепей, описанных в табл. 22, оценивали по уровню экспрессии белка и связыванию с CD38 по SPR. Кроме того, анализы активности проводили с использованием супернатантов культуры клеток для оценки относительной функциональной активности каждого из этих слитых белков антитело против CD38 - ослабленный IFN, показанных в табл. 23.

Таблица 23

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR (RU) через 350 с*	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)
A10.35	34,5	1889	1,83	6,16	6241
A10.36	52,4	1895	3,95	5,90	534,9

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после фазы диссоциации 350 секунд. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

Пример 9.

Получение улучшенных вариантов A10.38.

A10.0 и A10.38 разделяют общую легкую цепь. Оптимизированные последовательности легкой цепи A10.0 спаривали с тяжелой цепью антитела A10.38 с целью получения положительного эффекта на биофизические свойства и свойства иммуногенности, в то же время оказывая минимальное влияние на функциональную активность. Обобщение изменений и спариваний тяжелых и легких цепей описаны в табл. 24.

Таблица 24

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	SEQ ID: Вариабельная тяжелая цепь	Аминокислотная замена в VK (относительно A10.38)	SEQ ID: Вариабельная легкая цепь
A10.38	152	N/A	161
A10.39	152	K24E	181
A10.40	152	K24G	182
A10.41	152	K24P	183
A10.42	152	K24Q	184
A10.43	152	R54D	185
A10.44	152	I48D	186
A10.45	152	Y49E	187
A10.46	152	M89A	188
A10.47	152	M89E	189
A10.48	152	M89H	190
A10.49	152	M89K	191
A10.50	152	M89P	192
A10.51	152	M89Q	193
A10.52	152	M89S	194
A10.53	152	M89V	195
A10.54	152	Q90D	196
A10.57	152	N53Q	198

Каждое из вышеуказанных антител оценивали по уровню экспрессии белка и связыванию с CD38 по SPR. Анализы активности проводили с использованием супернатантов культуры клеток для оценки относительной функциональной активности каждого из этих слитых белков антитело против CD38 - ослабленный IFN, табл. 25.

Таблица 25

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	HPLC белка A (мг/л)	Связывание CD38 по SPR(RU) через 350 с*	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)
A10.38	119,7	1540	3,22	5,17
A10.39	113,4	1444	3,39	4,79
A10.40	117,8	1562	3,28	5,12
A10.41	89,7	1459	3,27	5,12
A10.42	111,7	1443	3,32	5,60
A10.43	94,1	1426	3,21	6,15
A10.44	51,9	969	3,08	5,66
A10.45	111,7	333	2,76	5,01
A10.46	120,0	1547	3,24	4,80
A10.47	107,3	1337	3,45	4,25
A10.48	45,5	865	3,06	5,48
A10.49	55,8	213	3,46	7,63
A10.50	11,3	172	2,96	5,61
A10.51	51,6	1320	2,34	6,16
A10.52	70,0	1512	3,21	5,62
A10.53	40,0	536	3,46	4,68
A10.54	61,3	583	3,10	6,20
A10.57	67,1	1431	3,06	6,04

Связывание CD38 по SPR относится к количеству CD38, которое остается связанным с поверхностью после фазы диссоциации 350 секунд. Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. N/T - Не тестировали.

Ослабленный IFN необходим для сильной активации апоптоза и каспазы в линиях клеток опухолей.

Относительную активность антител против CD38 A10.0 (слитого с ослабленным IFN) и X10.0 (без слияния) сравнивали с использованием анализов аннексина V, каспазы и пролиферации клеток, описанных в примере 5. Относительную активность A10.38 и X10.38 также сравнивали, табл. 26.

Таблица 26

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)	Фигуры
A10.0	2,10	4,23	2081	Фиг. 18
X10.0	1,27	1,70	Нет IC50	Фиг. 18
A10.38	3,22	5,17	1118	Фиг. 25
X10.38	1,46	2,09	Нет IC50	Фиг. 25

Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-

FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

Эти данные показывают, что для сильной апоптотической активности, проявляемой антителами A10.0 и A10.38 относительно X10.0 и X10.38, соответственно, необходимо присутствие слияния с ослабленным IFN. Антипролиферативной активности не наблюдали с антителами без ослабленного IFN.

Выравнивание консенсусной последовательности вариабельных областей тяжелой цепи из белков с функциональной активностью показано на фиг. 11. Выравнивание консенсусной последовательности вариабельных областей легкой цепи из белков с функциональной активностью показано на фиг. 12. Кроме того, можно предусматривать, что можно получать комбинации замен, такие как комбинации, описанные для антител против CD38 X10.60, X10.61, X10.62, X10.63, X10.64, X10.65, X10.66, X10.67, X10.68, X10.69, X10.70, X10.71, X10.72, X10.73, X10.74, X10.75, X10.76, X10.77, X10.78, X10.79, X10.80, X10.81, X10.82, X10.83, X10.84, X10.85, X10.86, X10.87, X10.88, X10.89, X10.90, X10.91, X10.92, X10.93, X10.94, X10.95, X10.96, X10.97, X10.98, X10.99, X10.100, X10.101, X10.102, X10.103, X10.104, X10.105, X10.106, X10.107, X10.108, X10.109, X10.110, X10.111, X10.112, X10.113, X10.114, X10.115, X10.116, X10.117, X10.118, X10.119, X10.120, X10.121, X10.122, X10.123, X10.124, X10.125, X10.126, X10.127, X10.128, X10.129, X10.130, X10.131, X10.132, X10.133, X10.134, X10.135, X10. 136, X10.137, X10.138, X10.139, X10.140, X10.141, X10.142, X10.143, X10.144, X10.145, X10.146, X10.147 (фиг. 11, фиг. 12). Кроме того, вышеуказанные антитела против CD38 можно также конструировать в форме слитых белков анти-CD38 -ослабленный IFN и тестировать по функциональной активности, как описано в настоящем документе.

Модель ксенотрансплантата множественной миеломы H929.

Активность in vivo вариантов 10A2 A10.0 и A10A2.0 оценивали в модели s.c. множественной миеломы NCI-H929, фиг. 27. Показано, что оба обладают сильной противоопухолевой активностью в этой модели. Такую модель можно использовать для тестирования противоопухолевой активности других белковых конструкций, описанных в настоящем документе.

Нецелевая активность вариантов 10A2.

Нецелевая активность вариантов 10A2 A10.0, A10.38, A10A2.37 и A10A2.39 по сравнению с исходным химерным антителом A10A2.0, слитым с интерфероном дикого типа и ослабленным интерфероном 145D, оценена или в анализе репортерного гена iLite и/или в анализе HEK Blue и показана на фиг. 28 и фиг. 29. Значения EC_{50} представлены на фиг. 28 и фиг. 29. Нецелевая активность подтверждает ослабление интерферона и необходимость нацеливания антитела на CD38 для восстановления функции.

Дополнительные данные активности in-vitro для A10.0 и родственных конструкций

Выборку вышеуказанных слитых белков анти-CD38-ослабленный IFN очищали и анализировали по связыванию с положительными по CD38 клетками в анализах на основе клеток. Кроме того, повторяли анализы активности для получения более точного определения относительной активности каждого из этих слитых белков анти-CD38 - ослабленный IFN. Способы этих различных анализов описаны в примере 5. Результаты каждого из этих анализов приведены в табл. 27.

Таблица 27

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Проточное связывание H929 (EC_{50} в мкг/мл)	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)	Фигуры
A10.0	1,49	3,05	1,38	120,8	17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 28, 29
A10.1	1,03	1,34	4,63	63,6	24, 25
A10.2	0,57	1,37	4,37	45,6	24, 25
A10.3	0,55	1,43	5,52	65,8	24, 25
A10.5	0,48	3,27	1,61	53,79	24, 25
A10.6	0,35	3,16	1,66	98,85	24, 25
A10.10	6,84	3,02	1,64	1967,00	24, 25
A10.14	2,26	2,46	1,56	2207	22, 24, 25
A10.15	2,06	3,06	2,55	174,4	22, 24, 25
A10.16	1,17	1,35	5,18	49,5	24, 25
A10.18	1,03	2,95	1,70	124,2	22, 24, 25
A10.20	2,11	2,84	1,26	656	24, 25
A10.21	0,78	3,0	1,39	147,3	22, 24, 25
A10.24	0,81	2,95	7,47	87,99	22, 24, 25
A10.25	1,37	2,75	1,38	27,69	24, 25
A10.30	0,88	3,22	1,60	18,73	24, 25

A10.32	51,69	1,93	1,19	381,4	24, 25
A10.35	1,10	2,97	2,05	93,96	22, 24, 25
A10.36	1,53	3,21	3,61	57,83	22, 24, 25
A10.37	18,57	2,53	1,40	163,5	24, 25
A10.38	1,13	3,27	1,53	36,79	23, 24, 25, 26, 29
A10.40	0,99	1,44	5,16	3,02	24, 25
A10.42	1,61	1,58	1,78	155,3	24, 25
A10.43	1,20	1,64	1,79	120,9	24, 25
A10.44	1,65	1,58	1,91	308,6	24, 25
A10.46	0,73	1,84	5,99	2,63	24, 25
A10.47	0,79	1,70	1,53	5,707	24, 25
A10.48	1,72	1,58	1,60	22,33	24, 25
A10.53	1,32	1,56	1,67	56,01	24, 25
A10.54	5,90	1,52	1,43	2008	24, 25
A10.56	2,43	1,84	1,95	141,7	24, 25
A10.57	1,54	1,49	4,71	126,1	24, 25
A10.59	0,89	2,48	2,38	45,75	21, 24, 25

Проточное связывание определяли в линии клеток H929.

Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ.

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN с альтернативной константной областью.

A10.0 содержит слитый белок анти-CD38-ослабленный IFN, в котором константная область белка представляет собой HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4 (SEQ. ID NO: 9). С использованием синтеза генов, константную область этого белка заменяли на HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG1 (SEQ ID NO: 10), спаривали с легкой цепью A10.0 (SEQ ID NO: 161) и давали обозначение A10.59. Белок экспрессировали и обнаружили, что он является активным в функциональных анализах (табл. 28). В то время как большинство белков, тестированных в вышеописанных примерах, конструировали с константной областью IgG4 человека, эти данные показывают, что константные области других антител, таких как IgG1 человека, также можно использовать, с получением в результате слитой конструкции антитело - ослабленный IFN, обладающей сильной биологической активностью, эквивалентной конструкциям, в которых используют константную область IgG4 человека.

Таблица 28

Слитый белок анти-CD38 - ослабленный IFN	Проточное связывание H929 (EC_{50} в мкг/мл)	Анализ аннексина V (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ каспазы (кратность изменения относительно необработанных клеток)	Анализ пролиферации клеток IC_{50} (пМ)*	Фигуры
A10.0	1,50	3,05	1,89	2081	21, 24, 25
A10.59	0,89	2,48	2,38	328,6	21, 24, 25

Анализ аннексина V относится к клеткам, положительно окрашенным посредством аннексина V-FITC через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. Анализ каспазы относится к активации каспазы в клетках через 24 ч обработки конструкциями антитела при 20 нМ. N/T - Не тестировали, * Данные получены из анализа пролиферации клеток с оценкой по супернатанту культуры клеток.

В табл. 29 перечислено спаривание вариабельной тяжелой цепи, вариабельной легкой цепи и константной области для каждого антитела, описанного в настоящем документе. В табл. 30 перечислены последовательности, используемые в описании. АК обозначает аминокислотная (тип последовательности), и ДНК обозначает полинуклеотидная (тип последовательности).

Таблица 29

Наименование антитела	Вариабельная тяжелая цепь SEQ ID NO: (аминокислота)	Вариабельная легкая цепь SEQ ID NO: (аминокислота)	Константная область Тяжелой цепи SEQ ID NO: (аминокислота)
A02.10	19	14	9
A02.ll	20	14	9
A02.112	34	65	10
A02.12	34	65	9
A02.13	35	65	9
A02.16	34	92	9
A02.17	34	93	9
A02.18	34	73	9
A02.19	34	74	9
A02.2	13	65	9
A02.20	34	75	9
A02.21	34	76	9
A02.22	34	77	9
A02.23	34	78	9
A02.24	34	79	9
A02.25	34	80	9
A02.26	34	81	9
A02.27	34	82	9

A02.28	34	83	9
A02.29	34	84	9
A02.3	17	65	9
A02.30	34	85	9
A02.31	34	86	9
A02.32	34	87	9
A02.33	34	88	9
A02.34	34	89	9
A02.35	34	90	9
A02.36	34	91	9
A02.37	34	66	9
A02.38	34	113	9
A02.39	34	112	9
A02.4	18	65	9
A02.40	111	65	9
A02.41	110	65	9
A02.43	110	113	9
A02.44	111	112	9
A02.46	34	67	9
A02.47	34	68	9
A02.48	34	69	9
A02.49	34	70	9
A02.5	19	65	9
A02.50	34	71	9
A02.51	34	72	9
A02.52	34	94	9
A02.53	34	95	9
A02.54	34	96	9
A02.55	34	97	9
A02.56	34	98	9
A02.57	34	99	9
A02.58	34	100	9
A02.59	34	101	9
A02.6	20	65	9
A02.60	34	102	9
A02.61	34	103	9
A02.62	34	104	9
A02.63	34	105	9
A02.64	34	106	9
A02.65	34	107	9
A02.66	34	108	9

A02.67	34	109	9
A02.8	17	14	9
A02.9	18	14	9
A10.1	165	161	9
A10.10	174	161	9
A10.11	175	161	9
A10.12	176	161	9
A10.13	177	161	9
A10.14	178	161	9
A10.15	179	161	9
A10.16	180	161	9
A10.17	156	181	9
A10.18	156	182	9
A10.19	156	183	9
A10.2	166	161	9
A10.20	156	184	9
A10.21	156	185	9
A10.22	156	186	9
A10.23	156	187	9
A10.24	156	188	9
A10.25	156	189	9
A10.26	156	190	9
A10.27	156	191	9
A10.28	156	192	9
A10.29	156	193	9
A10.3	167	161	9
A10.30	156	194	9
A10.31	156	195	9
A10.32	156	196	9
A10.35	197	161	9
A10.36	156	198	9
A10.38	152	161	9
A10.39	152	181	9
A10.4	168	161	9

A10.40	152	182	9
A10.41	152	183	9
A10.42	152	184	9
A10.43	152	185	9
A10.44	152	186	9
A10.45	152	187	9
A10.46	152	188	9
A10.47	152	189	9
A10.48	152	190	9
A10.49	152	191	9
A10.5	169	161	9
A10.50	152	192	9
A10.51	152	193	9
A10.52	152	194	9
A10.53	152	195	9
A10.54	152	196	9
A10.57	152	198	9
A10.59	156	161	10
A10.6	170	161	9
A10.7	171	161	9
A10.8	172	161	9
A10.9	173	161	9
A10A2.0 (химерное)	148	157	9
A10A2.1	149	158	9
A10A2.10	150	160	9
A10A2.11	150	161	9
A10A2.12	150	162	9
A10A2.13	150	163	9
A10A2.14	150	164	9
A10A2.15	151	158	9
A10A2.16	151	159	9
A10A2.17	151	160	9
A10A2.18	151	161	9

A10A2.19	151	162	9
A10A2.2	149	159	9
A10A2.20	151	163	9
A10A2.21	151	164	9
A10A2.22	152	158	9
A10A2.23	152	159	9
A10A2.24	152	160	9
A10A2.25	152	161	9
A10A2.26	152	162	9
A10A2.27	152	163	9
A10A2.28	152	164	9
A10A2.29	153	158	9
A10A2.3	149	160	9
A10A2.30	153	159	9
A10A2.31	153	160	9
A10A2.32	153	161	9
A10A2.33	153	162	9
A10A2.34	153	163	9
A10A2.35	153	164	9
A10A2.36	154	158	9
A10A2.37	154	159	9
A10A2.38	154	160	9
A10A2.39	154	161	9
A10A2.4	149	161	9
A10A2.40	154	162	9
A10A2.41	154	163	9
A10A2.42	154	164	9
A10A2.43	154	158	9
A10A2.44	155	159	9
A10A2.45	155	160	9
A10A2.46	155	161	9
A10A2.47	155	162	9
A10A2.48	155	163	9
A10A2.49	155	164	9

A10A2.5	149	162	9
A10A2.50	156	158	9
A10A2.51	156	159	9
A10A2.52	156	160	9
A10A2.53	156	161	9
A10A2.54	156	162	9
A10A2.55	156	163	9
A10A2.56	156	164	9
A10A2.6	149	163	9
A10A2.7	149	164	9
A10A2.8	150	158	9
A10A2.9	150	159	9
A5D1.0 (химерное)	114	125	9
A5D1.1	115	126	9
A5D1.10	116	129	9
A5D1.11	116	130	9
A5D1.12	116	131	9
A5D1.13	117	126	9
A5D1.14	117	127	9
A5D1.15	117	128	9
A5D1.16	117	129	9
A5D1.17	117	130	9
A5D1.18	117	131	9
A5D1.19	118	126	9
A5D1.2	115	127	9
A5D1.20	118	127	9
A5D1.21	118	128	9
A5D1.22	118	129	9
A5D1.23	118	130	9
A5D1.24	118	131	9
A5D1.25	119	126	9
A5D1.26	119	127	9
A5D1.27	119	128	9
A5D1.28	119	129	9

A5D1.29	119	130	9
A5D1.3	115	128	9
A5D1.30	119	131	9
A5D1.31	120	126	9
A5D1.32	120	127	9
A5D1.33	120	128	9
A5D1.34	120	129	9
A5D1.35	120	130	9
A5D1.36	120	131	9
A5D1.37	121	126	9
A5D1.38	121	127	9
A5D1.39	121	128	9
A5D1.4	115	129	9
A5D1.40	121	129	9
A5D1.41	121	130	9
A5D1.42	121	131	9
A5D1.43	122	126	9
A5D1.44	122	127	9
A5D1.45	122	128	9
A5D1.46	122	129	9
A5D1.47	122	130	9
A5D1.48	122	131	9
A5D1.49	123	126	9
A5D1.5	115	130	9
A5D1.50	123	127	9
A5D1.51	123	128	9
A5D1.52	123	129	9
A5D1.53	123	130	9
A5D1.54	123	131	9
A5D1.55	124	126	9
A5D1.56	124	127	9
A5D1.57	124	128	9
A5D1.58	124	129	9
A5D1.59	124	130	9

A5D1.6	115	131	9
A5D1.60	124	131	9
A5D1.7	116	126	9
A5D1.8	116	127	9
A5D1.9	116	128	9
A5E8.0 (химерное)	132	143	9
A5E8.1	133	144	9
A5E8.10	135	145	9
A5E8.11	135	146	9
A5E8.12	135	147	9
A5E8.13	136	144	9
A5E8.14	136	145	9
A5E8.15	136	146	9
A5E8.16	136	147	9
A5E8.17	137	144	9
A5E8.18	137	145	9
A5E8.19	137	146	9
A5E8.2	133	145	9
A5E8.20	137	147	9
A5E8.21	138	144	9
A5E8.22	138	145	9
A5E8.23	138	146	9
A5E8.24	138	147	9
A5E8.25	139	144	9
A5E8.26	139	145	9
A5E8.27	139	146	9
A5E8.28	139	147	9
A5E8.29	140	144	9
A5E8.3	133	146	9
A5E8.30	140	145	9
A5E8.31	140	146	9
A5E8.32	140	147	9
A5E8.33	141	144	9
A5E8.34	141	145	9

A5E8.35	141	146	9
A5E8.36	141	147	9
A5E8.37	142	144	9
A5E8.38	142	145	9
A5E8.39	142	146	9
A5E8.4	133	147	9
A5E8.40	142	147	9
A5E8.5	134	144	9
A5E8.6	134	145	9
A5E8.7	134	146	9
A5E8.8	134	147	9
A5E8.9	135	144	9
X02.10	19	14	3
X02.100	13	58	3
X02.101	13	59	3
X02.102	13	60	3
X02.103	13	61	3
X02.104	13	62	3
X02.105	13	63	3
X02.106	13	64	3
X02.107	13	65	3
X02.108	32	14	3
X02.11	20	14	3
X02.110	33	14	3
X02.114	13	660	3
X02.115	13	661	3
X02.116	13	662	3
X02.117	13	663	3
X02.118	34	700	3
X02.119	34	701	3
X02.120	728	700	3
X02.121	729	700	3
X02.122	730	700	3
X02.123	731	700	3

X02.124	728	701	3
X02.125	729	701	3
X02.126	730	701	3
X02.127	731	701	3
X02.68	21	14	3
X02.69	22	14	3
X02.70	23	14	3
X02.71	24	14	3
X02.72	25	14	3
X02.73	26	14	3
X02.74	27	14	3
X02.75	28	14	3
X02.76	29	14	3
X02.77	30	14	3
X02.78	31	14	3
X02.8	17	14	3
X02.80	13	38	3
X02.81	13	39	3
X02.82	13	40	3
X02.83	13	41	3
X02.84	13	42	3
X02.85	13	43	3
X02.86	13	44	3
X02.87	13	45	3
X02.88	13	46	3
X02.89	13	47	3
X02.9	18	14	3
X02.90	13	48	3
X02.91	13	49	3
X02.92	13	50	3
X02.93	13	51	3
X02.94	13	52	3
X02.95	13	53	3
X02.96	13	54	3

X02.97	13	55	3
X02.98	13	56	3
X02.99	13	57	3
X10.100	720	706	3
X10.101	721	706	3
X10.102	722	706	3
X10.103	723	706	3
X10.104	739	706	3
X10.105	740	706	3
X10.106	741	706	3
X10.107	742	706	3
X10.108	720	707	3
X10.109	721	707	3
X10.110	722	707	3
X10.111	723	707	3
X10.112	739	707	3
X10.113	740	707	3
X10.114	741	707	3
X10.115	742	707	3
X10.116	720	708	3
X10.117	721	708	3
X10.118	722	708	3
X10.119	723	708	3
X10.120	739	708	3
X10.121	740	708	3
X10.122	741	708	3
X10.123	742	708	3
X10.124	720	709	3
X10.125	721	709	3
X10.126	722	709	3
X10.127	723	709	3
X10.128	739	709	3
X10.129	740	709	3
X10.130	741	709	3

X10.131	742	709	3
X10.132	720	710	3
X10.133	721	710	3
X10.134	722	710	3
X10.135	723	710	3
X10.136	739	710	3
X10.137	740	710	3
X10.138	741	710	3
X10.139	742	710	3
X10.140	720	711	3
X10.141	721	711	3
X10.142	722	711	3
X10.143	723	711	3
X10.144	739	711	3
X10.145	740	711	3
X10.146	741	711	3
X10.147	742	711	3
X10.60	156	704	3
X10.61	156	705	3
X10.62	156	706	3
X10.63	156	707	3
X10.64	156	708	3
X10.65	156	709	3
X10.66	156	710	3
X10.67	156	711	3
X10.68	720	161	3
X10.69	721	161	3
X10.70	722	161	3
X10.71	723	161	3
X10.72	739	161	3
X10.73	740	161	3
X10.74	741	161	3
X10.75	742	161	3
X10.76	152	704	3

X10.77	152	705	3
X10.78	152	706	3
X10.79	152	707	3
X10.80	152	708	3
X10.81	152	709	3
X10.82	152	710	3
X10.83	152	711	3
X10.84	720	704	3
X10.85	721	704	3
X10.86	722	704	3
X10.87	723	704	3
X10.88	739	704	3
X10.89	740	704	3
X10.90	741	704	3
X10.91	742	704	3
X10.92	720	705	3
X10.93	721	705	3
X10.94	722	705	3
X10.95	723	705	3
X10.96	739	705	3
X10.97	740	705	3
X10.98	741	705	3
X10.99	742	705	3
X910/12-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4	110	112	9
X913/15-HC-L0-IFN-альфа (A145D) IgG4	111	113	9

Таблица 30

SEQ ID NO:	Тип	Описание
1	АК	CD38 человека
2	АК	CD38 яванского макака
3	АК	Константная тяжелая цепь IgG4 человека
4	АК	Константная тяжелая цепь IgG1 человека
5	АК	Константная область каппа человека
6	АК	Константная область лямбда человека
7	АК	IFN-альфа2b
8	АК	Интрон А
9	АК	HC-LO-IFN-альфа (A145D) IgG4
10	АК	HC-LO-IFN-альфа (A145D) IgG1
11	АК	Тяжелая цепь A02.1
12	АК	Легкая цепь A02.1
13	АК	Вариабельная тяжелая цепь A02.1
14	АК	Вариабельная легкая цепь A02.1
15	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.1VH
16	АК	Зародышевая последовательность IGHV4-61*01
17	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.8VH
18	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.9VH
19	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.10VH
20	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.11VH
21	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.68VH
22	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.69VH
23	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.70VH
24	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.71VH
25	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.72VH
26	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.73VH
27	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.74VH
28	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.75VH
29	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.76VH
30	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.77VH
31	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.78VH
32	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.108VH
33	АК	Вариабельная тяжелая цепь X02.110VH
34	АК	Вариабельная тяжелая цепь A02.12VH
35	АК	Вариабельная тяжелая цепь A02.13VH
36	АК	Вариабельная легкая цепь A02.1VL

37	АК	Зародышевая последовательность IGLV5-37*01
38	АК	Вариабельная легкая цепь X02.80VL
39	АК	Вариабельная легкая цепь X02.81VL
40	АК	Вариабельная легкая цепь X02.82VL
41	АК	Вариабельная легкая цепь X02.83VL
42	АК	Вариабельная легкая цепь X02.84VL
43	АК	Вариабельная легкая цепь X02.85VL
44	АК	Вариабельная легкая цепь X02.86VL
45	АК	Вариабельная легкая цепь X02.87VL
46	АК	Вариабельная легкая цепь X02.88VL
47	АК	Вариабельная легкая цепь X02.89VL
48	АК	Вариабельная легкая цепь X02.90VL
49	АК	Вариабельная легкая цепь X02.91VL
50	АК	Вариабельная легкая цепь X02.92VL
51	АК	Вариабельная легкая цепь X02.93VL
52	АК	Вариабельная легкая цепь X02.94VL
53	АК	Вариабельная легкая цепь X02.95VL
54	АК	Вариабельная легкая цепь X02.96VL
55	АК	Вариабельная легкая цепь X02.97VL
56	АК	Вариабельная легкая цепь X02.98VL
57	АК	Вариабельная легкая цепь X02.99VL
58	АК	Вариабельная легкая цепь X02.100VL
59	АК	Вариабельная легкая цепь X02.101VL
60	АК	Вариабельная легкая цепь X02.102VL
61	АК	Вариабельная легкая цепь X02.103VL
62	АК	Вариабельная легкая цепь X02.104VL
63	АК	Вариабельная легкая цепь X02.105VL
64	АК	Вариабельная легкая цепь X02.106VL
65	АК	Вариабельная легкая цепь X02.107VL
66	АК	Вариабельная легкая цепь A02.37VL
67	АК	Вариабельная легкая цепь A02.46VL
68	АК	Вариабельная легкая цепь A02.47VL
69	АК	Вариабельная легкая цепь A02.48VL
70	АК	Вариабельная легкая цепь A02.49VL

71	АК	Вариабельная легкая цепь A02.50VL
72	АК	Вариабельная легкая цепь A02.51VL
73	АК	Вариабельная легкая цепь A02.18VL
74	АК	Вариабельная легкая цепь A02.19VL
75	АК	Вариабельная легкая цепь A02.20VL
76	АК	Вариабельная легкая цепь A02.21VL
77	АК	Вариабельная легкая цепь A02.22VL
78	АК	Вариабельная легкая цепь A02.23VL
79	АК	Вариабельная легкая цепь A02.24VL
80	АК	Вариабельная легкая цепь A02.25VL
81	АК	Вариабельная легкая цепь A02.26VL
82	АК	Вариабельная легкая цепь A02.27VL
83	АК	Вариабельная легкая цепь A02.28VL
84	АК	Вариабельная легкая цепь A02.29VL
85	АК	Вариабельная легкая цепь A02.30VL
86	АК	Вариабельная легкая цепь A02.31VL
87	АК	Вариабельная легкая цепь A02.32VL
88	АК	Вариабельная легкая цепь A02.33VL
89	АК	Вариабельная легкая цепь A02.34VL
90	АК	Вариабельная легкая цепь A02.35VL
91	АК	Вариабельная легкая цепь A02.36VL
92	АК	Вариабельная легкая цепь X02.16VL
93	АК	Вариабельная легкая цепь X02.17VL
94	АК	Вариабельная легкая цепь A02.52VL
95	АК	Вариабельная легкая цепь A02.53VL
96	АК	Вариабельная легкая цепь A02.54VL
97	АК	Вариабельная легкая цепь A02.55VL
98	АК	Вариабельная легкая цепь A02.56VL
99	АК	Вариабельная легкая цепь A02.57VL
100	АК	Вариабельная легкая цепь A02.58VL
101	АК	Вариабельная легкая цепь A02.59VL
102	АК	Вариабельная легкая цепь A02.60VL
103	АК	Вариабельная легкая цепь A02.61VL
104	АК	Вариабельная легкая цепь A02.62VL

105	АК	Вариабельная легкая цепь A02.63VL
106	АК	Вариабельная легкая цепь A02.64VL
107	АК	Вариабельная легкая цепь A02.65VL
108	АК	Вариабельная легкая цепь A02.66VL
109	АК	Вариабельная легкая цепь A02.67VL
110	АК	Вариабельная тяжелая цепь 910VH
111	АК	Вариабельная тяжелая цепь 915 VH
112	АК	Вариабельная легкая цепь 912VL
113	АК	Вариабельная легкая цепь 913VL
114	АК	Химерное 5D1-E2-VH
115	АК	5d1_1-f*01VH
116	АК	5d1_1-f*01VH94R
117	АК	5d1_1-18*01VH
118	АК	5d1_1-18*01VH71A
119	АК	5d1_1-24*01VH
120	АК	5d1_1-24*01VH71A
121	АК	5d1_1-24*01VH29F
122	АК	5d1_1-24*01VH94R
123	АК	5d1_1-45*01VH
124	АК	5d1_1-45*01VH71A
125	АК	Химерное 5D1VK
126	АК	5d1_1-5*01VK
127	АК	5d1_1-9*01VK
128	АК	5d1_1-12*01VK
129	АК	5d1_1D-13*01VK
130	АК	5d1_1D-16*01VK
131	АК	5d1_3-15*01VK
132	АК	Химерное 5E8
133	АК	5E8-1-P01VH
134	АК	5E8-1-P01VH30I
135	АК	5E8-1-P01VH94R
136	АК	5E8-1-18*01VH
137	АК	5E8-1-18*01VH71A
138	АК	5E8-1-24*01VH

139	АК	5E8-1-24*01VH71A
140	АК	5E8-1-24*01VH94R
141	АК	5E8-1-45*01VH
142	АК	5E8-1-45*01VH71A
143	АК	Химерное 5E8VK
144	АК	5E8-2-24*01VK
145	АК	5E8-2D-28*01VK
146	АК	5E8-2D-29*01VK
147	АК	5E8-2-30*01VK
148	АК	10A2 химерное VH
149	АК	10A2_1-24*01VH
150	АК	10A2_1-24*01VH71A
151	АК	10A2_1-24*01VH94R
152	АК	10A2_1-24*0171A94R
153	АК	10A2_1-45*01VH
154	АК	10A2_1-45*01VH71A
155	АК	10A2_1-f*01VH
156	АК	10A2_1-f*01VH94R
157	АК	10A2 химерное VK
158	АК	10A2_1-9*01Vk
159	АК	10A2_1-12*01Vk
160	АК	10A2_1D-13*01Vk
161	АК	10A2_1-33*01Vk
162	АК	10A2_3-ll*02Vk
163	АК	10A2_3-15*01Vk
164	АК	10A2_6-21*01Vk
165	АК	10A2VH + A40E
166	АК	10A2VH + A40G
167	АК	10A2VH + A40H
168	АК	10A2VH + A40Q
169	АК	10A2VH + A40S
170	АК	10A2VH + A40V
171	АК	10A2VH + N35E
172	АК	10A2VH + N35P

173	AK	10A2VH + N35Q
174	AK	10A2VH + N35S
175	AK	10A2VH + R94E
176	AK	10A2VH + R94G
177	AK	10A2VH + R94P
178	AK	10A2VH + R94T
179	AK	10A2VH + K96G
180	AK	10A2VH + K96T
181	AK	10A2VK + K24E
182	AK	10A2VK + K24G
183	AK	10A2VK + K24P
184	AK	10A2VK + K24Q
185	AK	10A2VK + R54D
186	AK	10A2VK + I48D
187	AK	10A2VK + Y49E
188	AK	10A2VK + M89A
189	AK	10A2VK + M89E
190	AK	10A2VK + M89H
191	AK	10A2VK + M89K
192	AK	10A2VK + M89P
193	AK	10A2VK + M89Q.
194	AK	10A2VK + M89S
195	AK	10A2VK + M89V
196	AK	10A2VK + Q90D
197	AK	10A2VH (AQ) + N98Q
198	AK	10A2VK (AV) + N53Q
199	AK	X02.1VH FWR1
200	AK	X02.1VH CDR1
201	AK	X02.1VH FWR2
202	AK	X02.1VH CDR2
203	AK	X02.1VH FWR3
204	AK	X02.1VH CDR3
205	AK	X02.1VH FWR4
206	AK	IGHV4-61*01 FWR1

207	AK	IGHV4-61*01 CDR1
208	AK	IGHV4-61*01 FWR2
209	AK	IGHV4-61*01 FWR3
210	AK	X02.8VH FWR3
211	AK	X02.9VH FWR2
212	AK	X02.10VH FWR3
213	AK	X02.11VH FWR3
214	AK	X02.68VH FWR1
215	AK	X02.69VH FWR1
216	AK	X02.70VH FWR3
217	AK	X02.71VH FWR1
218	AK	X02.72VH FWR3
219	AK	X02.73VH FWR1
220	AK	X02.74VH CDR3
221	AK	X02.75VH FWR3
222	AK	X02.76VH CDR3
223	AK	X02.77VH CDR3
224	AK	X02.78VH CDR1
225	AK	X02.108 FWR3
226	AK	X02.110VH FWR3
227	AK	A02.12VH FWR3
228	AK	A02.12VH CDR3
229	AK	A02.13VH FWR2
230	AK	A02.13VH FWR3
231	AK	A02.13VH CDR3
232	AK	A02.1VL FWR1
233	AK	A02.1VL CDR1
234	AK	A02.1VL FWR2
235	AK	A02.1VL CDR2
236	AK	A02.1VL FWR3
237	AK	A02.1VL CDR3
238	AK	A02.1VL FWR4
239	AK	IGLV5-37*01 FWR1
240	AK	IGLV5-37*01 CDR1

241	AK	IGLV5-37*01 CDR2
242	AK	IGLV5-37*01 FWR3
243	AK	IGLV5-37*01 CDR3
244	AK	X02.80VLCDR3
245	AK	X02.81VL FWR3
246	AK	X02.82VL FWR2
247	AK	X02.83VL FWR1
248	AK	X02.84VL FWR2
249	AK	X02.84VLCDR2
250	AK	X02.86VLCDR1
251	AK	X02.87VLCDR3
252	AK	X02.88VLCDR1
253	AK	X02.89VLCDR2
254	AK	X02.90VLCDR3
255	AK	X02.91VLCDR1
256	AK	X02.92VLCDR3
257	AK	X02.93VLCDR3
258	AK	X02.94VLCDR3
259	AK	X02.95VL FWR1
260	AK	X02.96VL FWR1
261	AK	X02.97VL FWR1
262	AK	X02.98VLCDR1
263	AK	X02.99VLCDR1
264	AK	X02.100VL CDR2
265	AK	X02.101VL FWR3
266	AK	X02.102VL FWR3
267	AK	X02.103VL FWR3
268	AK	X02.104VL CDR3
269	AK	X02.105VL CDR3
270	AK	X02.106VL CDR3
271	AK	X02.107VL FWR3
272	AK	A02.37VL FWR3
273	AK	A02.37VLCDR3
274	AK	A02.46VL FWR3

275	AK	A02.46VLCDR3
276	AK	A02.47VL FWR3
277	AK	A02.48VL FWR3
278	AK	A02.49VL FWR3
279	AK	A02.50VL FWR3
280	AK	A02.51VL FWR3
281	AK	A02.18VL FWR2
282	AK	A02.18VL FWR3
283	AK	A02.19VL FWR2
284	AK	A02.19VL FWR3
285	AK	A02.20VL FWR2
286	AK	A02.20VL FWR3
287	AK	A02.21VL FWR2
288	AK	A02.21VL FWR3
289	AK	A02.22VL FWR2
290	AK	A02.22VL FWR3
291	AK	A02.23VL FWR2
292	AK	A02.23VL FWR3
293	AK	A02.24VL FWR2
294	AK	A02.24VL FWR3
295	AK	A02.25VL FWR2
296	AK	A02.25VL FWR3
297	AK	A02.26VL FWR2
298	AK	A02.26VL FWR3
299	AK	A02.27VLCDR2
300	AK	A02.27VL FWR3
301	AK	A02.28VLCDR2
302	AK	A02.28VL FWR3
303	AK	A02.29VLCDR2
304	AK	A02.29VL FWR3
305	AK	A02.30VLCDR2
306	AK	A02.30VL FWR3
307	AK	A02.31VLCDR2
308	AK	A02.31VL FWR3

309	AK	A02.32VLCDR2
310	AK	A02.32VL FWR3
311	AK	A02.33VLCDR2
312	AK	A02.33VL FWR3
313	AK	A02.34VLCDR2
314	AK	A02.34VL FWR3
315	AK	A02.35VLCDR2
316	AK	A02.35VL FWR3
317	AK	A02.36VLCDR2
318	AK	A02.36VL FWR3
319	AK	X02.16VLCDR1
320	AK	X02.16VL FWR3
321	AK	X02.16VLCDR3
322	AK	X02.17VLCDR1
323	AK	X02.17VL FWR3
324	AK	X02.17VLCDR3
325	AK	A02.52VLCDR1
326	AK	A02.52VLCDR2
327	AK	A02.52VL FWR3
328	AK	A02.52VLCDR3
329	AK	A02.53VLCDR1
330	AK	A02.53VLCDR2
331	AK	A02.53VL FWR3
332	AK	A02.53VLCDR3
333	AK	A02.54VLCDR1
334	AK	A02.54VLCDR2
335	AK	A02.54VL FWR3
336	AK	A02.54VLCDR3
337	AK	A02.55VLCDR1
338	AK	A02.55VLCDR2
339	AK	A02.55VL FWR3
340	AK	A02.55VLCDR3
341	AK	A02.56VLCDR1
342	AK	A02.56VLCDR2

343	AK	A02.56VL FWR3
344	AK	A02.56VLCDR3
345	AK	A02.57VLCDR1
346	AK	A02.57VLCDR2
347	AK	A02.57VL FWR3
348	AK	A02.57VLCDR3
349	AK	A02.58VLCDR1
350	AK	A02.58VLCDR2
351	AK	A02.58VL FWR3
352	AK	A02.58VLCDR3
353	AK	A02.59VLCDR1
354	AK	A02.59VLCDR2
355	AK	A02.59VL FWR3
356	AK	A02.59VLCDR3
357	AK	A02.60VLCDR1
358	AK	A02.60VLCDR2
359	AK	A02.60VL FWR3
360	AK	A02.60VLCDR3
361	AK	A02.61VLCDR1
362	AK	A02.61VLCDR2
363	AK	A02.61VL FWR3
364	AK	A02.61VLCDR3
365	AK	A02.62VLCDR1
366	AK	A02.62VLCDR2
367	AK	A02.62VL FWR3
368	AK	A02.62VLCDR3
369	AK	A02.63VLCDR1
370	AK	A02.63VLCDR2
371	AK	A02.63VL FWR3
372	AK	A02.63VLCDR3
373	AK	A02.64VLCDR1
374	AK	A02.64VLCDR2
375	AK	A02.64VL FWR3
376	AK	A02.64VLCDR3

377	AK	A02.65VLCDR1
378	AK	A02.65VLCDR2
379	AK	A02.65VL FWR3
380	AK	A02.65VLCDR3
381	AK	A02.66VLCDR1
382	AK	A02.66VLCDR2
383	AK	A02.66VL FWR3
384	AK	A02.66VLCDR3
385	AK	A02.67VLCDR1
386	AK	A02.67VLCDR2
387	AK	A02.67VL FWR3
388	AK	A02.67VLCDR3
389	AK	5D1.1VH FWR1
390	AK	5D1.1VH CDR1
391	AK	5D1.1VH FWR2
392	AK	5D1.1VH CDR2
393	AK	5D1.1VH FWR3
394	AK	5D1.1VH CDR3
395	AK	5D1.1VH FWR4
396	AK	5D1.2VH FWR1
397	AK	5D1.2VH FWR2
398	AK	5D1.2VH CDR2
399	AK	5D1.2VH FWR3
400	AK	5D1.3VH FWR1
401	AK	5D1.3VH FWR2
402	AK	5D1.3VH CDR2
403	AK	5D1.3VH FWR3
404	AK	5D1.4VH FWR1
405	AK	5D1.4VH FWR2
406	AK	5D1.4VH CDR2
407	AK	5D1.4VH FWR3
408	AK	5D1.5VH FWR1
409	AK	5D1.5VH FWR2
410	AK	5D1.5VH CDR2

411	AK	5D1.5VH FWR3
412	AK	5D1.6VH FWR1
413	AK	5D1.6VH FWR2
414	AK	5D1.6VH CDR2
415	AK	5D1.6VH FWR3
416	AK	5D1.7VH FWR1
417	AK	5D1.7VH FWR2
418	AK	5D1.7VH CDR2
419	AK	5D1.7VH FWR3
420	AK	5D1.8VH FWR1
421	AK	5D1.8VH FWR2
422	AK	5D1.8VH CDR2
423	AK	5D1.8VH FWR3
424	AK	5D1.9VH FWR1
425	AK	5D1.9VH FWR2
426	AK	5D1.9VH CDR2
427	AK	5D1.9VH FWR3
428	AK	5D1.10VH FWR1
429	AK	5D1.10VH FWR2
430	AK	5D1.10VH CDR2
431	AK	5D1.10VH FWR3
432	AK	5D1.11VH FWR1
433	AK	5D1.11VH FWR2
434	AK	5D1.11VH CDR2
435	AK	5D1.11VH FWR3
436	AK	5D1.1VL FWR1
437	AK	5D1.1VL CDR1
438	AK	5D1.1VL FWR2
439	AK	5D1.1VL CDR2
440	AK	5D1.1VL FWR3
441	AK	5D1.1VL CDR3
442	AK	5D1.1VL FWR4
443	AK	5D1.2VL FWR1
444	AK	5D1.2VL FWR2

445	AK	5D1.2VL FWR3
446	AK	5D1.2VL FWR4
447	AK	5D1.3VL FWR1
448	AK	5D1.3VL FWR2
449	AK	5D1.3VL FWR3
450	AK	5D1.3VL FWR4
451	AK	5D1.4VL FWR1
452	AK	5D1.4VL FWR2
453	AK	5D1.4VL FWR3
454	AK	5D1.4VL FWR4
455	AK	5D1.5VL FWR1
456	AK	5D1.5VL FWR2
457	AK	5D1.5VL FWR3
458	AK	5D1.5VL FWR4
459	AK	5D1.6VL FWR1
460	AK	5D1.6VL FWR2
461	AK	5D1.6VL FWR3
462	AK	5D1.6VL FWR4
463	AK	5D1.7VL FWR1
464	AK	5D1.7VL FWR2
465	AK	5D1.7VL FWR3
466	AK	5E8.1VH FWR1
467	AK	5E8.1VH CDR2
468	AK	5E8.1VH FWR3
469	AK	5E8.1VH CDR3
470	AK	5E8.2VH FWR1
471	AK	5E8.2VH CDR2
472	AK	5E8.3VH FWR1
473	AK	5E8.3VH CDR2
474	AK	5E8.4VH FWR1
475	AK	5E8.4VH CDR2
476	AK	5E8.5VH FWR1
477	AK	5E8.5VH CDR2
478	AK	5E8.6VH FWR1

479	AK	5E8.6VH CDR2
480	AK	5E8.7VH FWR1
481	AK	5E8.7VH CDR2
482	AK	5E8.8VH FWR1
483	AK	5E8.8VH CDR2
484	AK	5E8.9VH FWR1
485	AK	5E8.9VH CDR2
486	AK	5E8.10VH FWR1
487	AK	58E.10VH CDR2
488	AK	5E8.11VH FWR1
489	AK	58E.11VH CDR2
490	AK	5E8.1VL FWR1
491	AK	5E8.1VL CDR1
492	AK	5E8.1VL FWR2
493	AK	5E8.1VL CDR2
494	AK	5E8.1VL FWR3
495	AK	5E8.1VL CDR3
496	AK	5E8.1VL FWR4
497	AK	5E8.2VL FWR1
498	AK	5E8.2VL FWR2
499	AK	5E8.2VL FWR3
500	AK	5E8.2VL FWR4
501	AK	5E8.3VL FWR1
502	AK	5E8.3VL FWR2
503	AK	5E8.3VL FWR3
504	AK	5E8.3VL FWR4
505	AK	5E8.4VL FWR1
506	AK	5E8.4VL FWR2
507	AK	5E8.4VL FWR3
508	AK	5E8.4VL FWR4
509	AK	5E8.5VL FWR1
510	AK	5E8.5VL FWR2
511	AK	5E8.5VL FWR3
512	AK	5E8.5VL FWR4

513	AK	10A2.1VH FWR1
514	AK	10A2.1VH CDR1
515	AK	10A2.1VH FWR2
516	AK	10A2.1VH CDR2
517	AK	10A2.1VH FWR3
518	AK	10A2.1VH CDR3
519	AK	10A2.1VH FWR4
520	AK	10A2.2VH FWR2
521	AK	10A2.3VH FWR2
522	AK	10A2.4VH FWR2
523	AK	10A2.5VH FWR2
524	AK	10A2.6VH FWR2
525	AK	10A2.7VH FWR2
526	AK	10A2.8VH CDR1
527	AK	10A2.9VH CDR1
528	AK	10A2.10VH CDR1
529	AK	10A2.11VH CDR1
530	AK	10A2.12VH FWR3
531	AK	10A2.13VH FWR3
532	AK	10A2.14VH FWR3
533	AK	10A2.15VH FWR3
534	AK	10A2.16VH CDR3
535	AK	10A2.17VH CDR3
536	AK	10A2.18VH CDR3
537	AK	10A2.19VH FWR1
538	AK	10A2.19VH FWR2
539	AK	10A2.19VH CDR2
540	AK	10A2.19VH FWR3
541	AK	10A2.19VH FWR4
542	AK	10A2.20VH FWR1
543	AK	10A2.20VH FWR2
544	AK	10A2.20VH CDR2
545	AK	10A2.20VH FWR3
546	AK	10A2.20VH FWR4

547	AK	10A2.21VH FWR1
548	AK	10A2.21VH FWR2
549	AK	10A2.21VH CDR2
550	AK	10A2.21VH FWR3
551	AK	10A2.21VH FWR4
552	AK	10A2.22VH FWR1
553	AK	10A2.22VH FWR2
554	AK	10A2.22VH CDR2
555	AK	10A2.22VH FWR3
556	AK	10A2.22VH FWR4
557	AK	10A2.23VH FWR1
558	AK	10A2.23VH FWR2
559	AK	10A2.23VH CDR2
560	AK	10A2.23VH FWR3
561	AK	10A2.23VH FWR4
562	AK	10A2.24VH FWR1
563	AK	10A2.24VH FWR2
564	AK	10A2.24VH CDR2
565	AK	10A2.24VH FWR3
566	AK	10A2.24VH FWR4
567	AK	10A2.25VH FWR1
568	AK	10A2.25VH FWR2
569	AK	10A2.25VH CDR2
570	AK	10A2.25VH FWR3
571	AK	10A2.25VH FWR4
572	AK	10A2.26VH FWR1
573	AK	10A2.26VH FWR2
574	AK	10A2.26VH CDR2
575	AK	10A2.26VH FWR3
576	AK	10A2.26VH FWR4
577	AK	10A2.27VH FWR1
578	AK	10A2.27VH FWR2
579	AK	10A2.27VH CDR2
580	AK	10A2.27VH FWR3

581	AK	10A2.27VH FWR4
582	AK	10A2.1VL FWR1
583	AK	10A2.1VLCDR1
584	AK	10A2.1VL FWR2
585	AK	10A2.1VLCDR2
586	AK	10A2.1VL FWR3
587	AK	10A2.1VLCDR3
588	AK	10A2.1VL FWR4
589	AK	10A2.2VL CDR1
590	AK	10A2.3VLCDR1
591	AK	10A2.4VLCDR2
592	AK	10A2.5VL FWR2
593	AK	10A2.6VL FWR2
594	AK	10A2.7VLCDR3
595	AK	10A2.8VLCDR3
596	AK	10A2.9VLCDR3
597	AK	10A2.10VL CDR3
598	AK	10A2.11VL CDR3
599	AK	10A2.12VL CDR3
600	AK	10A2.13VL CDR3
601	AK	10A2.14VL CDR3
602	AK	10A2.15VL CDR3
603	AK	10A2 16VLCDR3
604	AK	10A2.17VL CDR3
605	AK	10A2.18VL CDR2
606	AK	10A2.19VL CDR3
607	AK	10A2.20VL FWR1
608	AK	10A2.20VL CDR1
609	AK	10A2.20VL FWR2
610	AK	10A2.20VL CDR2
611	AK	10A2.20VL FWR3
612	AK	10A2.20VL CDR3
613	AK	10A2.20VL FWR4
614	AK	10A2.21VL FWR1

615	AK	10A2.21VL FWR2
616	AK	10A2.21VL FWR3
617	AK	10A2.21VL FWR4
618	AK	10A2.22VL FWR1
619	AK	10A2.22VL FWR2
620	AK	10A2.22VL FWR3
621	AK	10A2.22VL FWR4
622	AK	10A2.23VL FWR1
623	AK	10A2.23VL FWR2
624	AK	10A2.23VL FWR3
625	AK	10A2.23VL FWR4
626	AK	10A2.24VL FWR1
627	AK	10A2.24VL FWR2
628	AK	10A2.24VL FWR3
629	AK	10A2.24VL FWR4
630	AK	10A2.25VL FWR1
631	AK	10A2.25VL FWR2
632	AK	10A2.25VL FWR3
633	AK	10A2.25VL FWR4
634	AK	10A2.26VL FWR1
635	AK	10A2.26VL FWR2
636	AK	10A2.26VL FWR3
637	AK	10A2.26VL FWR4
638	AK	10A2.27VL FWR1
639	AK	10A2.27 VLFWR2
640	AK	10A2.27VL FWR3
641	AK	10A2.27VL FWR4
642	AK	Gly4Ser1
643	AK	Gly4Ser1 × 2
644	AK	Gly4Ser1 × 3
645	AK	Gly4Ser1 × 4
646	AK	Gly4Ser1 × 5
647	AK	IFN-альфа2b A145D
648	AK	Укороченный IFN-альфа2b

649	АК	Укороченный IFN-альфа2b A145D
650	АК	IFN-альфа2b A145G
651	АК	Укороченный IFN-альфа2b A145G
652	АК	IgG4 IFN-альфа2b A145D
653	АК	IgG4 IFN-альфа2b A145G
654	АК	IgG4 S228P IFN-альфа2b A145G
655	АК	IgG1 IFN-альфа2b A145G
656	АК	IgG1 YTE IFN-альфа2b A145D
657	АК	IgG1 YTE IFN-альфа2b A145G
658	АК	IgG4 YTE IFN-альфа2b A145D
659	АК	Консенсусная вариабельная область тяжелой цепи A02
660	АК	X02.114VL
661	АК	X02.115VL
662	АК	X02.116VL
663	АК	X02.117VL
664	АК	Консенсусная вариабельная область легкой цепи A02
665	АК	Консенсусная вариабельная область тяжелой цепи A10
666	АК	Консенсусная вариабельная область легкой цепи A10
667	ДНК	A02.12VH
668	ДНК	X02.9VH
669	ДНК	X02.107VL
670	ДНК	A02.47VL
671	ДНК	A02.31VL
672	ДНК	A02.33VL
673	ДНК	X02.16VL
674	ДНК	X02.17VL
675	ДНК	X02.114VL
676	ДНК	X02.115VL
677	ДНК	X02.116VL
678	ДНК	X02.117VL
679	ДНК	10A2VH + A40E
680	ДНК	10A2VH + A40G
681	ДНК	10A2VH + A40H
682	ДНК	10A2VH + A40Q.

683	ДНК	10A2VH + K96G
684	ДНК	10A2VH + K96T
685	ДНК	10A2_1-f*01VH94R
686	ДНК	10A2VH (AQ) + N98Q
687	ДНК	10A2-1-24*0171A94R
688	ДНК	10A2_1-33*01Vk
689	ДНК	10A2VK + K24G
690	ДНК	10A2VK + K24Q
691	ДНК	10A2VK + R54D
692	ДНК	10A2VK + M89A
693	ДНК	10A2VK (AV) + N53Q.
694	АК	IgG4 YTE IFN-альфа2b A145G
695	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь 910VH
696	АК	10A2VK + K24G CDR1
697	АК	910VH CDR1
698	АК	910VH CDR2
699	АК	910VH CDR3
700	АК	Вариабельная легкая цепь X02.118
701	АК	Вариабельная легкая цепь X02.119
702	ДНК	Вариабельная легкая цепь X02.118
703	ДНК	Вариабельная легкая цепь X02.119
704	АК	Вариабельная легкая цепь X10.60
705	АК	Вариабельная легкая цепь X10.61
706	АК	Вариабельная легкая цепь X10.62
707	АК	Вариабельная легкая цепь X10.63
708	АК	Вариабельная легкая цепь X10.64
709	АК	Вариабельная легкая цепь X10.65
710	АК	Вариабельная легкая цепь X10.66
711	АК	Вариабельная легкая цепь X10.67
712	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.60
713	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.61
714	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.62
715	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.63
716	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.64

717	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.65
718	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.66
719	ДНК	Вариабельная легкая цепь X10.67
720	АК	Вариабельная тяжелая цепь X10.68
721	АК	Вариабельная тяжелая цепь X10.69
722	АК	Вариабельная тяжелая цепь X10.70
723	АА	Вариабельная тяжелая цепь X10.71
724	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.68
725	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.69
726	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.70
111	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.71
728	АА	Вариабельная тяжелая цепь X02.120
729	АА	Вариабельная тяжелая цепь X02.121
730	АА	Вариабельная тяжелая цепь X02.122
731	АА	Вариабельная тяжелая цепь X02.123
732	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X02.120
733	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X02.121
734	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X02.122
735	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X02.123
736	АА	Консенсусная вариабельная область тяжелой цепи 910
737	АА	X02.122VH CDR2
738	АА	X02.123VH CDR2
739	АА	Вариабельная тяжелая цепь X10.72
740	АА	Вариабельная тяжелая цепь X10.73
741	АА	Вариабельная тяжелая цепь X10.74
742	АА	Вариабельная тяжелая цепь X10.75
743	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.72
744	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.73
745	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.74
746	ДНК	Вариабельная тяжелая цепь X10.75
747	АА	X10.64VLCDR2
748	АА	910 VH FRW1
749	АА	910 VH FRW2
750	АА	X10.120VH FRW2
751	АА	910 VH FRW3
752	АА	X10.121VH FRW3
753	АА	910VH FRW4

Описание не является ограниченным вариантами осуществления, описанными и проиллюстрированными выше, но позволяет варианты и модификацию в объеме прилагаемой формулы изобретения.

Список последовательностей

<110> ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ОСТРЭЙЛИА ПТИ ЛТД.

<120> АНТИТЕЛА ПРОТИВ CD38 И СЛИТЫЕ БЕЛКИ С ОСЛАБЛЕННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА-2B

<130> 185704-3015 (CAP572 WO)

<160> 753

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 258
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 1

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
50 55 60

Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
85 90 95

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

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr
115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp
145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
165 170 175

```
Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
            180                 185                 190

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

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
    210                 215                 220

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225                 230                 235                 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
                245                 250                 255

Glu Ile
```

<210> 2
<211> 258
<212> БЕЛОК
<213> Macaca fascicularis

<400> 2

```
Leu Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
1               5                   10                  15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
            20                  25                  30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
        35                  40                  45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
    50                  55                  60

Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr
65                  70                  75                  80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
                85                  90                  95

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

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr
        115                 120                 125
```

```
Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
    130                 135                 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly
145                 150                 155                 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
            180                 185                 190

Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
        195                 200                 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
    210                 215                 220

Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
225                 230                 235                 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser
                245                 250                 255

Gly Ile
```

<210> 3
<211> 327
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 3

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
```

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 4
<211> 330
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 4

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 5
<211> 106
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6
<211> 105
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 6

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 7
<211> 188
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

```
Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
                85                  90                  95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
            100                 105                 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
        115                 120                 125

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

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145                 150                 155                 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
            180                 185
```

<210> 8
<211> 165
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1               5                   10                  15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
            20                  25                  30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
        35                  40                  45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
    50                  55                  60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
                85                  90                  95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Asn
            100                 105                 110
```

```
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
        115                 120                 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
    130                 135                 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145                 150                 155                 160

Leu Arg Ser Lys Glu
                165
```

<210> 9
<211> 492
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 9

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

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

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

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

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

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
```

```
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

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

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
            340                 345                 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
        355                 360                 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
    370                 375                 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
                405                 410                 415
```

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 10
<211> 495
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
                325                 330                 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
            340                 345                 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
        355                 360                 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
    370                 375                 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
```

385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 11
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 11

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 12
<211> 222
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 12

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

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

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

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
145 150 155 160

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys
165 170 175

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
180 185 190

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
195 200 205

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

```
    210                 215                 220


<210>  13
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Homo sapiens

<400>  13

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  14
<211>  117
<212>  БЕЛОК
<213>  Homo sapiens

<400>  14

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


Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30


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


Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60
```

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 15
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 16
<211> 99
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 16

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg
```

<210> 17
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 17

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

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

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

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

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  18
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  18

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  19
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  19

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 20
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 20

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

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

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

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

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

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

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  21
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  21

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  22
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  22

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 23
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 23

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

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

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

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

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  24
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  24

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  25
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  25

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 26
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 26

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

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

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

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

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  27
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  27

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Glu Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  28
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  28

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 29
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 29

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

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

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

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

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  30
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  30

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Glu Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  31
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  31

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 32
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 32

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

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

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

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

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  33
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  33

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


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


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


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


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


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


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  34
<211>  121
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  34

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 35
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 35

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

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

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

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

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

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

```
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 36
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 36

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 37
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 37

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
```

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Ile Trp Pro Ser Asn Ala Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 38
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 38

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 39
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 39

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 40
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 40

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Arg Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 41
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 41

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 42
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 42

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Arg Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 43
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 43

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr
            100                 105                 110

Val Leu Gly
        115
```

<210> 44
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 44

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 45
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 45

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ala Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 46
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 46

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 47
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 47

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 48
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 48

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Thr Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 49
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 49

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

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

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 50
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 50

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Pro Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 51
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 51

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Ile Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 52
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 52

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 53
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 53

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 54
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 54

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 55
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 55

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 56
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 56

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 57
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 57

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 58
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 58

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 59
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 59

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 60
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 60

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Ala Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 61
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 61

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 62
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 62

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Ile Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 63
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 63

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Pro Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 64
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 64

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Ala Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 65
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 65

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 66
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 66

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 67
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 67

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 68
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 68

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 69
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 69

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 70
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 70

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 71
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 71

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 72
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 72

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 73
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 73

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Glu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115


<210>  74
<211>  117
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  74

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 75
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 75

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Asn Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 76
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 76

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Pro Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 77
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 77

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 78

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 78

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Glu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 79
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 79

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Pro Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 80
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 80

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 81

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 81

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Gln Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 82
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 82

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Pro Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 83
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 83

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Asn Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 84

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 84

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Thr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 85
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 85

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

```
Leu Leu Tyr Tyr Asp Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 86
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 86

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 87

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 87

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr His Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 88
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 88

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 89
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 89

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 90

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 90

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Pro Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 91
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 91

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

```
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Asp Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 92
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 92

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 93

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 93

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 94
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 94

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

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

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

```
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 95
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 95

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 96

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 96

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 97
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 97

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

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

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

```
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 98
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 98

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 99

<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 99

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 100
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 100

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

```
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 101
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 101

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 102
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 102

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 103
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 103

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

```
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 104
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 104

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 105
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 105

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 106
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 106

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

```
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 107
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 107

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 108
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 108

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 109
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 109

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

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

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

```
Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 110
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 110

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

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

<210> 111
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 111

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 112
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 112

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Asp Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

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

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

Met Ile Trp Ala Ser Asn Gly Ser Gly Val Leu Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110
```

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 113
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 113

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

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

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 114
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 114

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

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

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 115
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 115

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 116

<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 116

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 117

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 Asp Tyr
20 25 30

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 118
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 118

```
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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 119

<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 119

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 120

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 121
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 121

```
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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 122

<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 122

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 123

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

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

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 124
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 124

```
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1               5                   10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 125

<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 125

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 126
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 126

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

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

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

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

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

```
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

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

<210> 127
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 127

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

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

<210> 128
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 128

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30
```

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

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

<210> 129
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 129

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

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

<210> 130
<211> 108
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 130

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 131
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 131

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

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

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

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

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

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

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

<210> 132
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 133
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 133

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

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 134
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 134

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
```

```
            100                 105                 110

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


<210>  135
<211>  123
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  135

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


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30


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


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


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


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


Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110


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


<210>  136
<211>  123
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  136

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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 137
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 137

```
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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
```

```
            100                 105                 110

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


<210>  138
<211>  123
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  138

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30


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


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60


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


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


Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110


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


<210>  139
<211>  123
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  139

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 140
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 140

```
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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
```

```
            100                 105                 110

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

<210> 141
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 141

```
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1               5                   10                  15

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 142
<211> 123
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 142

```
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1               5                   10                  15
```

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
            100                 105                 110

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

<210> 143
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 143

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

Glu Ser Ala Ser Ile Thr Cys Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala Gly Val Ser
    50                  55                  60

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

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

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

Arg

<210> 144
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 144

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 Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala 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 Gln Gln Phe
85 90 95

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

Arg

<210> 145
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 145

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 Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala 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 Gln Gln Phe
                85                  90                  95

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

Arg
```

<210> 146
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 146

```
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 Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala 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 Gln Gln Phe
                85                  90                  95

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

Arg

<210> 147
<211> 113
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 147

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 Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala 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 Gln Gln Phe
85 90 95

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

Arg

<210> 148
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 148

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

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

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 149
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 149

```
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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 150
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 150

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 151

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 152
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 152

```
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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 153
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 153

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 154
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 154

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

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

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

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 155
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 155

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 156
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 156

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 157

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

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

```
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ala
65                  70                  75                  80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
            100                 105
```

<210> 158
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 158

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 159
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 159

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 160
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 160

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
```

100 105

<210> 161
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 161

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 162
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 162

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 163
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 163

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 164
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 164

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1               5                  10                  15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 165
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 165

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  166
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  166

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


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


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


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


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


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


Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  167
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  167

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

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 168
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 168

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  169
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  169

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


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


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


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


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


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


Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  170
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  170

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

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 171
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 171

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

```
Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  172
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  172

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


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


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


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


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


Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  173
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  173

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Gln Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 174
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 174

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Ser Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  175
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  175

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Glu Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  176
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  176

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Gly Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 177
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 177

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Pro Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  178
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  178

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  179
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  179

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 180
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 180

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
Ala Arg Thr Thr Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 181
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 181

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Glu Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 182
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 182

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30
```

```
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 183
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 183

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Pro Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 184
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 185
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 185

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 186
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 186

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Asp
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 187
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 187

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

```
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Glu Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 188
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 188

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 189
<211> 108
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 189

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 190
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 190

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
```

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 191
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 191

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 192
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp

```
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Pro Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 193
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 193

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 194
<211> 108

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 194

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 195
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 195

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 196
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 196

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Asp Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 197
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 197

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Lys Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 198
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 198

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
```

100 105

<210> 199
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 199

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 200
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 200

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 201
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 201

Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 202
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 202

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 203
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 203

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 204
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 204

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 205
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 205

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 206
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 206

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser
20 25 30

<210> 207
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 207

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 208
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 208

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 209

<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 209

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 210
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 210

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 211
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 211

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 212
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 212

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 213
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 213

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 214
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 214

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 215
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 215

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 216
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 216

Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 217
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 217

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser
20 25 30

<210> 218
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 218

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Arg Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 219
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 219

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Lys Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 220
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 220

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Glu Val
1 5 10

<210> 221
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 221

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 222
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 222

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val
1 5 10

<210> 223
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 223

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Glu Val
1 5 10

<210> 224
<211> 7

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 224

Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 225
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 225

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 226
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 226

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 227
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 227

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 228
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 228

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val
1 5 10

<210> 229
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 229

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 230
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 230

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 231
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 231

Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 232
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 232

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 233
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 233

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 234
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 234

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 235
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 235

Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 236
<211> 34
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 236

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 237
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 237

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 238
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 238

Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
1 5 10

<210> 239
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 239

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ser Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 240

<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 240

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 241
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 241

Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 242
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 242

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Thr
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 243
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 243

Met Ile Trp Pro Ser Asn Ala Ser
1 5

<210> 244
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 244

Met Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 245
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 245

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Ala Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 246
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 246

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

<210> 247
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 247

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 248
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 248

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15

<210> 249
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 249

Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 250

Thr Leu Pro Ser Gly Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 251

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ala Gly Val
1 5 10

<210> 252
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 252

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 253

Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 254
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 254

Met Thr Trp Ser Ser Thr Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 255
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 255

Thr Leu Arg Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 256

Met Thr Trp Ser Ser Asn Pro Ser Gly Val
1 5 10

<210> 257
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 257

Ile Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 258
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 258

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 259
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 259

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 260
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 260

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 261
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Полностью синтезированная

<400> 261

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ser Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys
20

<210> 262
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 262

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Tyr Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 263
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 263

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 264
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 264

Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 265
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 265

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 266
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 266

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Ala Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 267
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 267

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 268
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 268

Met Ile Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 269
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 269

Met Thr Trp Pro Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 270
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 270

Met Thr Trp Ser Ser Asn Ala Ser Gly Val
1 5 10

<210> 271
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 271

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 272
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 272

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 273
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 273

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 274
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 274

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 275
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 275

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 276
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 276

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 277
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 277

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 278
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 278

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr His Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 279
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 279

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Lys Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 280
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 280

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Pro Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 281
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 281

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Glu Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 282
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 282

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 283
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 283

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Gly Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 284
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 284

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 285
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 285

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Asn Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 286
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 286

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 287
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 287

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Pro Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 288
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 288

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 289
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 289

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Ser Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 290
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 290

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 291
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 291

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 292
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 292

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 293
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 293

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 294
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 294

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 295
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 295

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Glu
1 5 10 15

<210> 296
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 296

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 297
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 297

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr Leu Leu Gln
1 5 10 15

<210> 298
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 298

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 299
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 299

Pro Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 300
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 300

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 301
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 301

Asn Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 302

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 303
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 303

Thr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 304
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 304

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 305
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 305

Tyr Asp Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 306
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 306

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 307
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 307

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 308
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 308

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 309
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 309

Tyr Tyr His Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 310
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 310

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 311
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 311

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 312
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 312

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 313
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 313

Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 314

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 315
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 315

Tyr Tyr Ser Asp Ser Pro Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 316
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 316

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 317
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 317

Tyr Tyr Ser Asp Ser His Asp Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 318
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 318

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 319
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 319

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 320
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 320

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 321
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 321

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 322
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 322

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 323
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 323

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 324
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 324

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 325
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 325

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 326
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 326

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 327
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 327

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 328
<211> 10
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 328

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 329
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 329

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 330
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 330

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 331
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 331

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 332
<211> 10

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 332

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 333
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 333

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 334

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 335
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 335

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 336

<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 336

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 337
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 337

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 338
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 338

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 339
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 339

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 340
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 340

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 341
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 341

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 342
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 342

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 343
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 343

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 344
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 344

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 345
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 345

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 346
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 346

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 347
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 347

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 348
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 348

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 349
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 349

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 350
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 350

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 351
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 351

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 352
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 352

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 353
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 353

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 354
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 354

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 355
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 355

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 356
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 356

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 357
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 357

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 358
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 358

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 359
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 359

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 360
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 360

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 361
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 361

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 362
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 362

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 363
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 363

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 364
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 364

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 365
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 365

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 366
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 366

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 367
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 367

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr

20 25 30

Tyr Cys

<210> 368
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 368

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 369
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 369

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 370
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 370

Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 371
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 371

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 372
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 372

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 373
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 373

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 374
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 374

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 375
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 375

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 376
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 376

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 377
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 377

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 378
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 378

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 379
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 379

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 380
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 380

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 381
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 381

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 382
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 382

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 383
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 383

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser

1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 384
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 384

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 385
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 385

Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser Tyr Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 386
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 386

Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser
1 5 10

<210> 387
<211> 34
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser
1 5 10 15

Gly Ile Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
20 25 30

Tyr Cys

<210> 388
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 388

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val
1 5 10

<210> 389
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 389

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Gly Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 390
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 390

Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 391
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 391

Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 392
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 392

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 393
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 393

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 394
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 394

Ser Ala His Thr Thr Gly Phe Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 395
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 395

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 396
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 397
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 397

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 398
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 398

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 399
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 399

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 400
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 400

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 401
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 401

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 402
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 402

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 403
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 403

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 404
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 404

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
20 25 30

<210> 405
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 405

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 406
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 406

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 407
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 407

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 408
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 408

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
20 25 30

<210> 409
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 409

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 410
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 410

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 411
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 411

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 412
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 412

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 413
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 413

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 414
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 414

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 415
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 415

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 416
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 416

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 417
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 417

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 418
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 418

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 419
<211> 32

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 419

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 420
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 420

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 Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 421
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 421

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 422
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 422

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 423
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 423

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 424
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 424

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 425
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 425

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 426
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 426

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 427
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 427

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 428
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 428

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 429
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 429

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 430
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 430

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 431
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 431

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 432
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 432

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 433
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 433

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 434
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 434

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 435
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 435

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 436
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 436

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Glu Cys
20

<210> 437
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 437

Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 438
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 438

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 439
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 439

Asp Ala Asn Ser Leu Ala Asp
1 5

<210> 440
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 440

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser
1 5 10 15

Leu Lys Ile Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Val Ala Ser Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 441
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 441

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 442
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 442

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
1 5 10

<210> 443
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 443

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 444
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 444

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 445
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 445

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 446
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 446

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 447
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 447

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 448
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 448

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 449
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 449

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 450
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 450

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 451
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 451

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 452
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 452

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 453
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 453

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 454
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 454

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 455
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 455

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 456
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 456

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 457
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 457

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 458
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 458

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 459
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 459

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Asp Arg Thr Ile Thr Cys
20

<210> 460
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 460

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 461
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 461

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 462
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 462

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 463
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 463

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 464
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 464

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 465
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 465

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 466
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 466

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Gly Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr
20 25 30

<210> 467
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 467

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 468
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 468

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 469
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 469

Val Ala Ile Ile Thr Thr Val Ala Ser Gly Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 470
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 470

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 471
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 471

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 472
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 472

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ile Phe Thr
20 25 30

<210> 473
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 473

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 474
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 474

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 475
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 475

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 476
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 476

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
20 25 30

<210> 477
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 477

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 478
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 478

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
20 25 30

<210> 479
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 479

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 480
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 480

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 481
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 481

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 482
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 482

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 483
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 483

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 484
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 484

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 485
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 485

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 486
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 486

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 487
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 487

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 488
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 488

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 489
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 489

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 490
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 490

Asp Ile Val Met Thr Gln Gly Ala Leu Pro Asn Pro Val Pro Ser Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Thr Cys
20

<210> 491
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 491

Gln Ser Ser Glu Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 492
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 492

Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 493
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 493

Trp Met Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

<210> 494
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 494

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 495
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 495

Gln Gln Phe Leu Glu Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 496
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 496

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 497
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 497

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
20

<210> 498
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 498

Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 499
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 499

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 500
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 500

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 501
<211> 23
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 501

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
20

<210> 502
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 502

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 503
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 503

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 504
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 504

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 505
<211> 23

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 505

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
20

<210> 506
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 506

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 507
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 507

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 508
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 508

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 509

<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 509

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
20

<210> 510
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 510

Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 511
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 511

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 512
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 512

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 513
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 513

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 514
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 514

Asp Ser Val Met Asn
1 5

<210> 515
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 515

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 516
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 516

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 517
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 517

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 518
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 518

Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 519
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 519

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 520
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 520

Trp Val Gln Gln Glu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 521
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 521

Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 522
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 522

Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 523
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 523

Trp Val Gln Gln Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 524
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 524

Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 525
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 525

Trp Val Gln Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 526
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 526

Asp Ser Val Met Glu
1 5

<210> 527
<211> 5

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 527

Asp Ser Val Met Pro
1 5

<210> 528
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 528

Asp Ser Val Met Gln
1 5

<210> 529
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 529

Asp Ser Val Met Ser
1 5

<210> 530
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 530

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Glu
20 25 30

<210> 531
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 531

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly
20 25 30

<210> 532
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 532

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Pro
20 25 30

<210> 533
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 533

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 534
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 534

Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 535
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 535

Thr Thr Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 536
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 536

Thr Lys Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 537
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 537

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Gly Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 538
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Синтетический

<400> 538

Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 539
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Полностью синтезированная

<400> 539

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 540
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 540

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ser Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Ile Tyr
1 5 10 15

Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 541
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 541

Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 542
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 542

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 543

<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 543

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 544
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 544

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 545
<211> 33
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 545

Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met
1 5 10 15

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
20 25 30

Thr

<210> 546
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 546

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 547
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 547

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 548
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 548

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 549
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 549

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 550
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 550

Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 551
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 551

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 552
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 552

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 553
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 553

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 554
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 554

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 555
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 555

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 556
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 556

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 557
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 557

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr
20 25 30

<210> 558
<211> 14
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 558

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 559
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 559

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 560
<211> 33
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 560

Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met
1 5 10 15

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
20 25 30

Arg

<210> 561
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 561

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 562
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 562

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 563
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 563

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 564
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 564

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 565
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 565

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 566
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 566

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 567
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 567

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 568
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 568

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 569
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 569

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 570
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 570

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 571
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 571

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 572
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 572

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 573
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 573

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 574
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 574

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 575
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 575

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr
20 25 30

<210> 576
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 576

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 577
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 577

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 578
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 578

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 579
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 579

Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 580
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 580

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 581
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 581

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 582
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 582

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 583
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 583

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 584
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 584

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 585
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 585

Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 586
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 586

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 587
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 587

Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 588
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Rattus norvegicus

<400> 588

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 589
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 589

Pro Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 590
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 590

Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 591
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 591

Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr
1 5

<210> 592
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 592

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 593
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 593

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Glu
1 5 10 15

<210> 594
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 594

Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 595
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 595

Glu Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 596
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 596

His Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 597
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 597

Lys Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 598
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 598

Pro Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 599
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 599

Gln Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 600
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 600

Ser Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 601
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 601

Val Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 602
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 602

Met Asp Ser Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 603
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 603

Met Gln Glu Asn Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 604
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 604

Met Gln Ser Thr Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 605
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 605

Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr
1 5

<210> 606
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 606

Met Gln Ser Gln Thr His Pro Arg Thr
1 5

<210> 607
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 607

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Ile Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys
20

<210> 608
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 608

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 609
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 609

Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 610
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 610

Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 611
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 611

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 612
<211> 9
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 612

Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg Thr

1 5

<210> 613
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 613

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
1 5 10

<210> 614
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 614

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 615
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 615

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 616
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 616

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 617
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 617

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 618
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 618

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 619
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 619

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 620
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 620

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 621
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 621

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 622
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 622

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 623
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 623

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 624
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 624

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 625
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 625

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 626
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 626

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 627
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 627

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 628
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 628

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 629
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 629

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 630
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 630

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 631
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 631

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 632
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 632

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 633
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 633

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 634
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 634

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 635
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 635

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 636
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 636

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 637
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 637

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 638
<211> 23
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 638

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 639
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 639

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
1 5 10 15

<210> 640
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 640

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 641
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 641

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 642
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 642

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 643
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 643

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 644
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 644

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 645
<211> 20
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 645

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 646
<211> 25
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 646

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 647
<211> 188
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 647

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

```
Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65                  70                  75                  80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
                85                  90                  95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
            100                 105                 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
        115                 120                 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
    130                 135                 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145                 150                 155                 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
            180                 185
```

<210> 648
<211> 165
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 648

```
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1               5                   10                  15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
            20                  25                  30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
        35                  40                  45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
    50                  55                  60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
                85                  90                  95
```

```
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
            100                 105                 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
        115                 120                 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
    130                 135                 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145                 150                 155                 160

Leu Arg Ser Lys Glu
                165
```

<210> 649
<211> 165
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 649

```
Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1               5                   10                  15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
            20                  25                  30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
        35                  40                  45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
    50                  55                  60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65                  70                  75                  80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
                85                  90                  95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
            100                 105                 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
        115                 120                 125
```

```
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
    130                 135                 140

Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145                 150                 155                 160

Leu Arg Ser Lys Glu
                165
```

<210> 650
<211> 188
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 650

```
Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1               5                   10                  15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
            20                  25                  30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
        35                  40                  45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
    50                  55                  60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65                  70                  75                  80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
                85                  90                  95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
            100                 105                 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
        115                 120                 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
    130                 135                 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145                 150                 155                 160
```

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 651
<211> 165
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 651

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 652

<211> 492
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 652

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
```

```
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
            340                 345                 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
        355                 360                 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
    370                 375                 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
            420                 425                 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
        435                 440                 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
    450                 455                 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
```

```
465                 470                 475                 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
                485                 490
```

<210> 653
<211> 492
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 653

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
```

```
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
            340                 345                 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
        355                 360                 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
    370                 375                 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
            420                 425                 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
```

```
        435                 440                 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
    450                 455                 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
                485                 490
```

<210> 654
<211> 492
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 654

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
```

```
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
            340                 345                 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
        355                 360                 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
    370                 375                 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
```

```
               405                 410                 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
            420                 425                 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
        435                 440                 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
    450                 455                 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
                485                 490
```

<210> 655
<211> 495
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 655

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
                325                 330                 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
            340                 345                 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
        355                 360                 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
```

```
    370                 375                 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385                 390                 395                 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
                405                 410                 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
            420                 425                 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
        435                 440                 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
    450                 455                 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser
465                 470                 475                 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
                485                 490                 495
```

<210> 656
<211> 495
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 656

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
                325                 330                 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
```

```
            340                 345                 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
        355                 360                 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
    370                 375                 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385                 390                 395                 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
                405                 410                 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
            420                 425                 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
        435                 440                 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
    450                 455                 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
465                 470                 475                 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
                485                 490                 495
```

<210> 657
<211> 495
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 657

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
```

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 658
<211> 492
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 658

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
```

```
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
            340                 345                 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
        355                 360                 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
    370                 375                 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385                 390                 395                 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
                405                 410                 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
            420                 425                 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
        435                 440                 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
    450                 455                 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
                485                 490
```

<210> 659
<211> 121
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<220>
<221> Variant
<222> (42)..(42)
<223> X = His or Pro

<220>
<221> Variant
<222> (76)..(76)
<223> X = Ser or Leu

<220>
<221> Variant
<222> (80)..(80)
<223> X = Phe or Ile

<220>
<221> Variant
<222> (83)..(83)
<223> X = Lys or Arg

<220>
<221> Variant
<222> (85)..(85)
<223> X = Ser or Thr

<220>
<221> Variant
<222> (108)..(108)
<223> X = Leu or Met

<400> 659

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15


Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30


Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45


Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60


Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Xaa Lys Asn Gln Xaa
65                  70                  75                  80


Ser Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95


Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Xaa Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 660
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 660

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 661
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 661

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65                  70                  75                  80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 662
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 662

```
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1               5                   10                  15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
            20                  25                  30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65                  70                  75                  80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 663
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 663

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 664
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<220>
<221> Variant
<222> (31)..(31)
<223> X = Arg or Gly

<220>
<221> Variant
<222> (32)..(32)
<223> X = Tyr or Ser

<220>
<221> Variant
<222> (54)..(54)
<223> X = Ser or Glu or Gln

<220>
<221> Variant
<222> (77)..(77)
<223> X = Asn or Thr

<220>
<221> Variant
<222> (97)..(97)
<223> X = Met or Leu

<220>
<221> Variant
<222> (102)..(102)
<223> X = Asn or Gln or Glu

<400> 664

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Xaa Xaa
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Xaa Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Xaa Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Xaa Thr Trp Ser Ser Xaa Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 665
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<220>
<221> Variant
<222> (1)..(1)
<223> X= Glu or Gln

<220>
<221> Variant
<222> (17)..(17)
<223> X= Thr or Ser

<220>
<221> Variant
<222> (20)..(20)
<223> X= Ile or Val

<220>
<221> Variant
<222> (29)..(29)
<223> X= Phe or Leu

<220>
<221> Variant
<222> (38)..(38)
<223> X= Gln or Arg

<220>
<221> Variant
<222> (40)..(40)
<223> X=Glu or Gly or His or Ala

<220>
<221> Variant
<222> (62)..(62)
<223> X=Glu or Gln

<220>
<221> Variant
<222> (70)..(70)
<223> X=Ile or Met

<220>
<221> Variant
<222> (100)..(100)
<223> X=Lys or Gly or Thr

<220>
<221> Variant
<222> (102)..(102)
<223> X=Asn or Gln

<400> 665

Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Xaa Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Xaa Tyr Xaa Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 666
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<220>
<221> Variant
<222> (24)..(24)
<223> X = Lys or Gly or Gln

<220>
<221> Variant
<222> (53)..(53)
<223> X = Asn or Gln

<220>
<221> Variant
<222> (54)..(54)
<223> X = Arg or Asp

<220>
<221> Variant
<222> (89)..(89)
<223> X = Met or Ala

<400> 666

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Xaa Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

Tyr Lys Ala Ser Xaa Xaa Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 667
<211> 363
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 667
cagctgcagc tgcaggaatc cggccctggc ctggtcaagc cctccgagac actgagcctg 60

acctgcaccg tgtccggcgg ctccatctcc tccagctcct actactggtc ctggatccgg 120

cagcaccccg gcaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctccaccaac 180

tacaacccca gcctgaagtc cagagtgacc atctccgtgg acacctccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgtcctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgccagagtg 300

ggcggagctg gcggctggcc tctggatgtg tggggccagg gcaccaccgt caccgtgtcc 360

tca 363

<210> 668
<211> 363
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 668
cagctgcagc tgcaggaatc cggccctggc ctggtcaagc cctccgagac actgagcctg 60

acctgcaccg tgtccggcgg ctccatctcc tccagctcct actactggtc ctggatccgg 120

cagcctcccg gcaagggcct ggaatggatc ggctacatct actactccgg ctccaccaac 180

tacaacccca gcctgaagtc cagagtgacc atctccgtgg acaccctgaa gaaccagatc 240

tccctgcggc tgacctccgt gaccgccgct gacaccgccg tgtactactg tgccagagtg 300

ggcggagctg gcggctggcc tatggatgtg tggggccagg gcaccaccgt caccgtgtcc 360

tca 363

<210> 669
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 669
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg 60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag 120

aagcccggca gccccccccag atacctgctg tactactact ccgactccca caagggccag 180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccaa ctccggcatc 240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc 300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t 351

<210> 670
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 670
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg 60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag 120

aagcccggca gccccccccag atacctgctg tactactact ccgactccca caagggccag 180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccac ctccggcatc 240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc 300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t 351

<210> 671
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 671
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg 60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag 120

aagcccggca gccccccccag atacctgctg tactactacg aggactccca caagggccag 180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccaa ctccggcatc 240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc 300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t 351

<210> 672
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 672
caggccgtgc tgacccagcc tgcctccctg tctgcctctc ctggcgagtc cgccagactg 60

acctgcaccc tgccctccga catcaacgtg cggtactaca acatctactg gtatcagcag 120

aagcccggca gccccccccag atacctgctg tactactacc aggactccca caagggccag 180

ggctccggcg tgccctccag attctccggc tccaaggacg tgtccaccaa ctccggcatc 240

ctgctgatct ccggcctgca gtccgaggac attgccacct actactgcat gacttggagc 300

agcaacggca gcggcgtgtt cggcggaggc acccagctga ccgtcctagg t 351

<210> 673
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 673
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg 60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa 120

aagccgggga gcccacccccg ctacttactg tattactact cggattccca taaaggacag 180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccaa ttcgggaatc 240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca 300

tcccaggggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t 351

<210> 674
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 674
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg 60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa 120

aagccgggga gcccacccccg ctacttactg tattactact cggattccca taaaggacag 180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccaa ttcgggaatc 240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca 300

tccgaagggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t 351

<210> 675
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 675
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg 60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa 120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacg aggattccca taaaggacag 180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc 240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca 300

tcccaggggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t 351

<210> 676
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 676
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg 60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa 120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacg aggattccca taaaggacag 180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc 240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca 300

tccgaagggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t 351

<210> 677
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 677
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg 60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa 120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacc aggattccca taaaggacag 180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc 240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca 300

tcccaggggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t 351

<210> 678
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 678
caggctgtgc tgacgcagcc ggccagcctc tccgcgtccc ctggcgaatc cgcacggctg 60

acttgcaccc tgccgagcga cattaacgtc ggtagctaca atatctactg gtaccaacaa 120

aagccgggga gcccaccccg ctacttactg tattactacc aggattccca taaaggacag 180

ggatcgggag tgccatcacg cttcagcgga tcgaaggatg tgtcgaccac ctcgggaatc 240

ctgctcatct caggcttgca gagcgaggac atcgccacct actactgtct gacttggtca 300

tccgaagggt caggcgtgtt tggaggaggt acccagctga ctgtcctagg t 351

<210> 679
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 679
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggag 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 680
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 680
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcagggc 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 681
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 681
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcagcac 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 682
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 682
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcagcag 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 683
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 683
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccggc 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 684
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 684
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccacc 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 685
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 685
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 686
<211> 360

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 686
gaggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc gactccgtga tgaactgggt gcagcaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gccgagaagt tccagggcag agtgaccatc accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccctaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 687
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 687
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgctgaa gtgaagaaac ccggcgcttc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg tgtccggcta caccctgacc gactccgtga tgaactgggt gcgacaggcc 120

cctggcaagg gcctggaatg gatgggctgg atcgaccccg agtacggcag aaccgacgtg 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accgccgaca cctccaccga caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggaccaag 300

tacaactccg gctacggctt cccctactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctca 360

<210> 688
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 688
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaaca gatacaccgg cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc 240

gaggacattg ccacctacta ctgtatgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt 324

<210> 689
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 689
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgcg gcgcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaaca gatacaccgg cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc 240

gaggacattg ccacctacta ctgtatgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt 324

<210> 690
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 690
gacatccaga tgacccaatc cccttcctca ttgtccgctt cggtcggcga ccgcgtgact 60

atcacttgcc aggcatcaca aaacgtggat tcggatgtgg attggtacca gcagaagccc 120

ggaaaggccc cgaaactgct gatctacaag gcgtccaacc ggtacactgg cgtcccgtcg 180

agattcagcg gaagcgggtc gggaaccgac tttaccttca ctatcagctc actccagcca 240

gaggacattg ccacctatta ctgtatgcag agcaataccc acccgcgcac cttcggagga 300

ggtactaaag tggaaatcaa gcgt 324

<210> 691
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 691
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaacg actacaccgg cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc 240

gaggacattg ccacctacta ctgtatgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt 324

<210> 692
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 692
gacatccaga tgacccagag cccttccagc ctgtccgcct ctgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggcctccca gaacgtggac agcgacgtgg actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ctaagctgct gatctacaag gccagcaaca gatacaccgg cgtgccctcc 180

agattctccg gctctggatc tggcaccgac ttcaccttca ccatcagctc cctgcagccc 240

gaggacattg ccacctacta ctgtgcgcag tccaacaccc acccccggac cttcggcgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgt 324

<210> 693
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 693
gacatccaga tgacccaatc cccttcctca ttgtccgctt cggtcggcga ccgcgtgact 60

atcacttgca aagcatcaca aaacgtggat tcggatgtgg attggtacca gcagaagccc 120

ggaaaggccc cgaaactgct gatctacaag gcgtcccagc ggtacactgg cgtcccgtcg 180

agattcagcg gaagcgggtc gggaaccgac tttaccttca ctatcagctc actccagcca 240

gaggacattg ccacctatta ctgtatgcag agcaataccc acccgcgcac cttcggagga 300

ggtactaaag tggaaatcaa gcgt 324

<210> 694
<211> 492
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 694

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

```
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
```

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 695
<211> 366
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 695
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagt ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acaatggtgg cgtaaccttt 180

gcccagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggacctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtct acttctgtgc gagagatatt 300

cgaatgagcg ggtggctggc gccatttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 696
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 696

Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp Val Asp
1 5 10

<210> 697
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 697

Asp Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 698
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 698

Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 699
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 699

Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 700
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 700

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 701
<211> 117
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 701

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr

```
        35                  40                  45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65                  70                  75                  80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
            100                 105                 110

Leu Thr Val Leu Gly
        115
```

<210> 702
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 702
caagccgtcc tgactcagcc agccagcctg tccgcgtcac cgggagaatc cgctcgcctg 60

acttgcactc tgccctcaga catcaatgtc ggttcgtaca acatctactg gtaccaacaa 120

aagccggggt cgcctccgcg gtatctgttg tactactact cggatagcca caagggacag 180

ggctcgggag tgccatccag attttccggg tcaaaagatg tgagcacgac ctcgggcatc 240

ctcctcatca gcggacttca gtccgaggac attgcgacct actactgcct cacttggtcg 300

tcacagggaa gcggagtgtt cggaggaggc acccagctga ccgtcctagg t 351

<210> 703
<211> 351
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 703
caagccgtcc tgactcagcc agccagcctg tccgcgtcac cgggagaatc cgctcgcctg 60

acttgcactc tgccctcaga catcaatgtc ggttcgtaca acatctactg gtaccaacaa 120

aagccggggt cgcctccgcg gtatctgttg tactactact cggatagcca caagggacag 180

ggctcgggag tgccatccag attttccggg tcaaaagatg tgagcacgac ctcgggcatc 240

ctcctcatca gcggacttca gtccgaggac attgcgacct actactgcct cacttggtcg 300

tcagaaggaa gcggagtgtt cggaggaggc acccagctga ccgtcctagg t 351

<210> 704
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 704

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 705
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 705

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 706
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 706

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 707
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 707

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 708
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 708

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95
```

```
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210>  709
<211>  108
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  709

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30


Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80


Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105


<210>  710
<211>  108
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  710

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30


Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
Tyr Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 711
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 711

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
            20                  25                  30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 712
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 712
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatg attacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 713
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 713
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatc gctacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 714
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 714
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatg attacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 715
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 715
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctccaatc gctacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 716
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 716
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagg attacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 717
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 717
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtg gcgcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagc gctacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 718

<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 718
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagg attacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 719
<211> 324
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 719
gacatccaga tgactcagag cccgtcctcg ctttcggctt ccgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacttgtc aggcgtcgca gaacgtcgat tccgacgtgg actggtacca acagaagccg 120

gggaaagcgc ccaagctgct gatctacaag gcctcccagc gctacactgg agtgcctagc 180

cggttcagcg gatcagggtc gggaacggac ttcactttta ccatctcaag cctccaacca 240

gaagatattg ccacctatta ctgcgcacaa tcaaacaccc acccgagaac cttcggcgga 300

ggaaccaagg tggagatcaa acgt 324

<210> 720
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 720

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 721
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 721

```
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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 722
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 722

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 723
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 723

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 724
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 724
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg 60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagggg 120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc 180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac 240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc 300

tataactcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 725
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 725
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg 60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagcac 120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc 180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac 240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc 300

tataactcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 726
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 726
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg 60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagggg 120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc 180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac 240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc 300

tatcagtcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 727
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 727
caagtgcaac tggtgcagtc cggtgccgaa gtgaagaaac cgggtgcgtc cgtcaaagtg 60

agctgcaagg tgtccgggta caccttgact gattcagtga tgaattgggt gcggcagcac 120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggatgg atcgaccctg aatacggaag gactgacgtc 180

gcccagaagt ttcagggacg cgtcacgatg actgccgata cttcgaccga cacggcttac 240

atggaactct cgtccctgag atcggaggac accgcagtct actactgtgc tcgcactggc 300

tatcagtcag gctacggctt cccgtactgg ggacaaggaa ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 728
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 728

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 729
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 729

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
```

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 730
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 730

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 731
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 731

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Leu Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 732
<211> 366
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 732
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg 60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct 120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg tgtcaccttc 180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac 240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt acttctgcgc aagggacatc 300

cgcatgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg 360

tcctca 366

<210> 733
<211> 366
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 733
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg 60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct 120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg tgtcaccttc 180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac 240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt actactgcgc aagggacatc 300

cgcatgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg 360

tcctca 366

<210> 734
<211> 366
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 734
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg 60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct 120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg taccaccttc 180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac 240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt acttctgcgc aagggacatc 300

cgcatgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg 360

tcctca 366

<210> 735
<211> 366
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 735
gaagtccaac tggtccagtc gggcgcagag gtgaagaagt caggggcgag cgtgaaagtg 60

tcatgtaaag cctccggcta cacttttacc gattactaca ttcactgggt gagacagcct 120

ccgggacaag gactcgaatg gatgggctgg atcaatccaa acaacggagg tgtcaccttc 180

gctcagaagt tccaaggtcg ggtgaccatg acccgcgaca cgtcaatcag cactgcctac 240

atggatttgt cgtccctgcg gtccgatgac actgcggtgt acttctgcgc aagggacatc 300

cgcctgtcgg ggtggctggc cccgttcgac tattggggac agggaactct cgtgacagtg 360

tcctca 366

<210> 736
<211> 122
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<220>
<221> Variant
<222> (40)..(40)
<223> X = Ala or Pro

<220>
<221> Variant
<222> (58)..(58)
<223> X = Val or Thr

<220>
<221> Variant
<222> (95)..(95)
<223> X = Phe or Tyr

<220>
<221> Variant
<222> (102)..(102)
<223> X = Met or Leu

<400> 736

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Xaa Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Xaa Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Arg Xaa Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 737
<211> 17
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 737

Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Phe Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 738
<211> 13
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 738

Asp Ile Arg Leu Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 739
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 739

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln

```
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  740
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  740

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30


Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45


Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60


Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80


Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110


Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210>  741
<211>  120
<212>  БЕЛОК
<213>  Искусственная последовательность

<220>
<223>  Полностью синтезированная

<400>  741

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 742
<211> 120
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 742

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
            20                  25                  30

Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
```

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 743
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 743
gaagtgcagc tggtgcagtc gggtgcagag gtcaagaaac cgggagcgac cgtgaaaatc 60

agctgcaagg tgtccgggta cactttcacg gactcggtga tgaattgggt ccaacaggga 120

ccggggaagg gattggagtg gatgggatgg attgacccag aatacggccg caccgacgtc 180

gcagaaaagt ttcaaggacg ggtcactatc accgcggaca cctcaaccga tactgcctac 240

atggagctct cctcgctgag aagcgaagat actgccgtgt actactgtgc caggaccggt 300

tacaactcgg gatacggctt cccttattgg ggacagggca ccactgtgac agtgtcctca 360

<210> 744
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 744
gaggtgcagc tggtccagtc aggagcagaa gtcaaaaagc cgggagccac cgtcaagatt 60

tcgtgtaagg tgtcgggcta cactttcact gattccgtca tgaattgggt gcagcaacac 120

ccagggaaag ggttggaatg gatgggatgg atcgaccctg aatacggccg caccgacgtg 180

gcggagaagt ttcaaggaag agtgacgatc actgccgata cctcgaccga caccgcatac 240

atggaactga gctcgctccg gtccgaggac accgccgtgt actactgcgc gaggactggc 300

tacaacagcg gatacggatt cccgtattgg ggccagggta ccactgtgac agtgtcctca 360

<210> 745
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 745
gaggtccagc tggtgcaatc aggagccgaa gtgaaaaagc cgggagcaac cgtcaagatt 60

agctgtaagg tgtcggggta caccttcact gactccgtga tgaactgggt gcagcaaggg 120

ccaggaaagg gactggagtg gatgggctgg atcgaccctg aatacggcag gactgacgtc 180

gccgagaaat tccagggtag agtgaccatc actgcggata cctcgaccga cactgcgtac 240

atggaactct ccagcttgcg gtcggaagat accgccgtct actactgcgc acgcaccggt 300

tatcagtcgg gctacggatt tccgtactgg ggacaaggaa ctacggtgac agtgtcctca 360

<210> 746
<211> 360
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 746
gaagtccagc tcgtgcagtc gggagccgaa gtgaagaagc cgggagcgac tgtcaagatt 60

tcgtgtaagg tcagcggata taccttcacc gattccgtga tgaactgggt gcagcagcac 120

ccaggcaaag gccttgagtg gatggggtgg atcgacccgg agtacgggag aaccgacgtg 180

gcagagaaat ttcaaggacg ggtcaccatc actgccgaca cttccactga cactgcatac 240

atggaactgt catcgctgcg ctcggaagat accgccgtgt actactgcgc gaggacgggt 300

taccaaagcg gatacggatt cccttactgg ggccaaggta ccaccgtgac agtgtcctca 360

<210> 747
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 747

Lys Ala Ser Gln Asp Tyr Thr
1 5

<210> 748
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 748

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 749
<211> 14

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 749

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 750
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 750

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 751
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 751

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Asp
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 752
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Полностью синтезированная

<400> 752

Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Asp
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 753
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 753

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

4

1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, которое специфически связывается с CD38, содержащее CDR1 тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 514, CDR2 тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 516, CDR3 тяжелой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 518, CDR1 легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 608, CDR2 легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 591, и CDR3 легкой цепи, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 612.

2. Антитело по п.1, включающее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 156, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 185, где любые аминокислотные изменения в вариабельной области тяжелой цепи или вариабельной области легкой цепи находятся за пределами CDR.

3. Антитело по п.1 или 2, включающее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185.

4. Антитело по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что антитело включает константную область IgG1 человека.

5. Антитело по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что антитело включает константную область IgG4 человека.

6. Антитело по п.5, где константная область IgG4 человека содержит пролин в положении 228 в соответствии с системой нумерации EU.

7. Антитело по п.5 или 6, где константная область IgG4 человека содержит тирозин в положении 252, треонин в положении 254 и глутаминовую кислоту в положении 256 константной области в соответствии с системой нумерации EU.

8. Антитело по любому из пп.1 или 4-7, отличающееся тем, что антитело представляет собой гуманизированное антитело.

9. Композиция для лечения В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, неходжскинской лимфомы, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого миелогенного лейкоза, содержащая антитело по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.

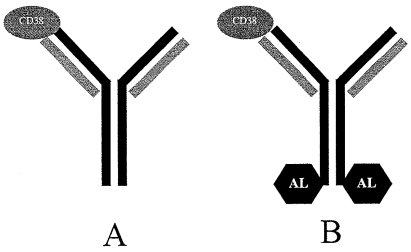
10. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело по любому из пп.1-8.

11. Полинуклеотид по п.10, где последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела, содержит SEQ ID NO: 685, и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела, содержит SEQ ID NO: 691.

12. Вектор, включающий полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело по любому из пп.1-8.

13. Трансформированная клетка млекопитающего, содержащая вектор по п.12.

14. Применение антитела по любому из пп.1-8 в приготовлении лекарственного средства для лечения В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, неходжскинской лимфомы, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза или острого миелогенного лейкоза.



Фиг. 1

```
SEQ ID NO: 13       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKS
SEQ ID NO: 16       .V.....................V..G.........P.....................
SEQ ID NO: 17       ........................................................
SEQ ID NO: 18       ....................................P...................
SEQ ID NO: 19       ........................................................
SEQ ID NO: 20       ........................................................
SEQ ID NO: 21       ..................K.....................................
SEQ ID NO: 22       .V......................................................
SEQ ID NO: 23       ........................................................
SEQ ID NO: 24       ......................V.................................
SEQ ID NO: 25       ........................................................
SEQ ID NO: 26       ................K.......................................
SEQ ID NO: 27       ........................................................
SEQ ID NO: 28       ........................................................
SEQ ID NO: 29       ........................................................
SEQ ID NO: 30       ........................................................
SEQ ID NO: 31       ............................G...........................
SEQ ID NO: 32       ........................................................
SEQ ID NO: 33       ........................................................
SEQ ID NO: 34       ........................................................
SEQ ID NO: 35       ....................................P...................
```

Фиг. 2A

```
SEQ ID NO: 13       RVTISVDTLKNQISLRLTSVTAADTAVYYCARVGGAGGWPMDVWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 16       ........S...F..K.S.....................................
SEQ ID NO: 17       ........S..............................................
SEQ ID NO: 18       ........................................................
SEQ ID NO: 19       ................S.......................................
SEQ ID NO: 20       ........S...F..K.S.....................................
SEQ ID NO: 21       ........................................................
SEQ ID NO: 22       ........................................................
SEQ ID NO: 23       .....R..................................................
SEQ ID NO: 24       ........................................................
SEQ ID NO: 25       ..................R.....................................
SEQ ID NO: 26       ........................................................
SEQ ID NO: 27       ....................................LE..................
SEQ ID NO: 28       .......K................................................
SEQ ID NO: 29       ....................................L...................
SEQ ID NO: 30       ....................................E...................
SEQ ID NO: 31       ........................................................
SEQ ID NO: 32       ............F...........................................
SEQ ID NO: 33       ..............K.........................................
SEQ ID NO: 34       ........S...F..K.S.....................L...............
SEQ ID NO: 35       ........S...F..K.S.....................L...............
```

Фиг. 2B

```
SEQ ID NO: 14       QAVLTQPASLSASPGESARLTCTLPSDINVRYYNIYWYQQKPGSPPRYLLYYYSDSHKGQGS
SEQ ID NO: 37       .P.....P.S.....................GS.....................D.....
SEQ ID NO: 38       ........................................................
SEQ ID NO: 39       ........................................................
SEQ ID NO: 40       ....................................................R...
SEQ ID NO: 41       ..............A.........................................
SEQ ID NO: 42       ....................................................R.R.
SEQ ID NO: 43       ........................................................
SEQ ID NO: 44       ........................G.............................
SEQ ID NO: 45       ........................................................
SEQ ID NO: 46       ................................R.......................
SEQ ID NO: 47       ....................................................R...
SEQ ID NO: 48       ........................................................
SEQ ID NO: 49       ......................R.................................
SEQ ID NO: 50       ........................................................
SEQ ID NO: 51       ........................................................
SEQ ID NO: 52       ........................................................
SEQ ID NO: 53       .P......................................................
SEQ ID NO: 54       .......P................................................
SEQ ID NO: 55       .........S..............................................
SEQ ID NO: 56       ............................G...........................
SEQ ID NO: 57       ............................S...........................
SEQ ID NO: 58       ....................................................D.....
SEQ ID NO: 59       ........................................................
SEQ ID NO: 60       ........................................................
SEQ ID NO: 61       ........................................................
SEQ ID NO: 62       ........................................................
SEQ ID NO: 63       ........................................................
SEQ ID NO: 64       ........................................................
SEQ ID NO: 65       ........................................................
```

Фиг. 3A

```
SEQ ID NO: 14      GVPSRFSGSKDVSTNSGILLISGLQSEDEADYYCMTWSSNGSGVFGGGTQLTVLG
SEQ ID NO: 37      ...........A.A.T...................I.P..A..............
SEQ ID NO: 38      ......................................Q...............
SEQ ID NO: 39      ..............A.......................................
SEQ ID NO: 40      ......................................................
SEQ ID NO: 41      ......................................................
SEQ ID NO: 42      ......................................................
SEQ ID NO: 43      ..........--..........................................
SEQ ID NO: 44      ......................................................
SEQ ID NO: 45      ..........................................A.............
SEQ ID NO: 46      ......................................................
SEQ ID NO: 47      ......................................................
SEQ ID NO: 48      ......................................T...............
SEQ ID NO: 49      ......................................................
SEQ ID NO: 50      ......................................P...............
SEQ ID NO: 51      ..................................I....................
SEQ ID NO: 52      ..................................L....................
SEQ ID NO: 53      ......................................................
SEQ ID NO: 54      ......................................................
SEQ ID NO: 55      ......................................................
SEQ ID NO: 56      ......................................................
SEQ ID NO: 57      ......................................................
SEQ ID NO: 58      ......................................................
SEQ ID NO: 59      ...........A..........................................
SEQ ID NO: 60      .............A........................................
SEQ ID NO: 61      ...............T......................................
SEQ ID NO: 62      ..................................I...................
SEQ ID NO: 63      ....................................P.................
SEQ ID NO: 64      ......................................A...............
SEQ ID NO: 65      ............................I.T.......................
```

Фиг. 3B

```
SEQ ID NO: 14      QAVLTQPASLSASPGESARLTCTLPSDINVRYYNIYWYQQKPGSPPRYLLYYYSDSHKGQGS
SEQ ID NO: 66      ............................................................
SEQ ID NO: 67      ............................................................
SEQ ID NO: 68      ............................................................
SEQ ID NO: 69      ............................................................
SEQ ID NO: 70      ............................................................
SEQ ID NO: 71      ............................................................
SEQ ID NO: 72      ............................................................
SEQ ID NO: 73      ..............................................E.............
SEQ ID NO: 74      ..............................................G.............
SEQ ID NO: 75      ..............................................N.............
SEQ ID NO: 76      ..............................................P.............
SEQ ID NO: 77      ..............................................S.............
SEQ ID NO: 78      ...............................................E............
SEQ ID NO: 79      ...............................................P............
SEQ ID NO: 80      ................................................E...........
SEQ ID NO: 81      ................................................Q...........
SEQ ID NO: 82      .................................................P..........
SEQ ID NO: 83      .................................................N..........
SEQ ID NO: 84      .................................................T..........
SEQ ID NO: 85      ..................................................D.........
SEQ ID NO: 86      ...................................................E........
SEQ ID NO: 87      ...................................................H........
SEQ ID NO: 88      ...................................................Q........
SEQ ID NO: 89      ......................................................N.....
SEQ ID NO: 90      ......................................................P.....
SEQ ID NO: 91      .......................................................D....
SEQ ID NO: 92      ..............................GS..............................
SEQ ID NO: 93      ..............................GS..............................
SEQ ID NO: 94      ..............................GS.....................Q........
SEQ ID NO: 95      ...............................S.....................Q........
```

Фиг. 4A

```
SEQ ID NO: 96      ............................GS.....................Q........
SEQ ID NO: 97      ............................S......................Q........
SEQ ID NO: 98      ............................GS.....................E........
SEQ ID NO: 99      ............................S......................E........
SEQ ID NO: 100     ............................GS.....................E........
SEQ ID NO: 101     ............................S......................E........
SEQ ID NO: 102     ............................GS.....................Q........
SEQ ID NO: 103     ............................S......................Q........
SEQ ID NO: 104     ............................GS.....................Q........
SEQ ID NO: 105     ............................S......................Q........
SEQ ID NO: 106     ............................GS.....................E........
SEQ ID NO: 107     ............................S......................E........
SEQ ID NO: 108     ............................GS.....................E........
SEQ ID NO: 109     ............................S......................E........
```

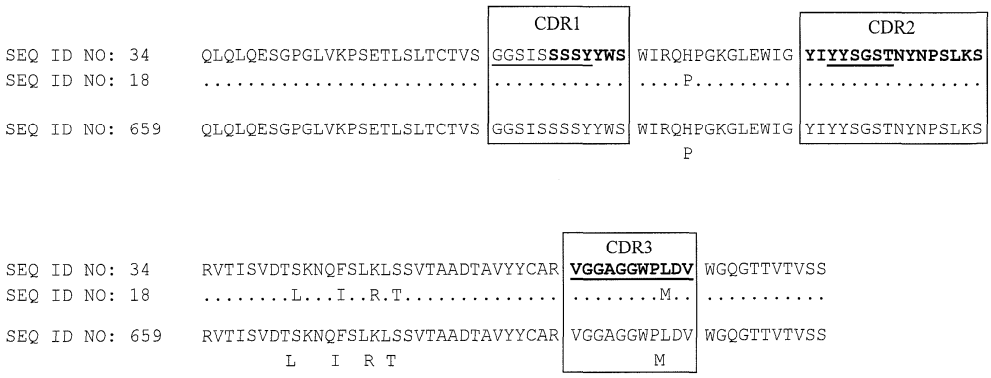
Фиг. 4B

```
SEQ ID NO: 14      GVPSRFSGSKDVSTNSGILLISGLQSEDEADYYCMTWSSNGSGVFGGGTQLTVLG
SEQ ID NO: 66      ............................I.T...L...................
SEQ ID NO: 67      ............Q.............I.T........................
SEQ ID NO: 68      ............T.............I.T........................
SEQ ID NO: 69      ............G.............I.T........................
SEQ ID NO: 70      ............H.............I.T........................
SEQ ID NO: 71      ............K.............I.T........................
SEQ ID NO: 72      ............P.............I.T........................
SEQ ID NO: 73      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 74      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 75      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 76      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 77      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 78      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 79      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 80      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 81      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 82      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 83      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 84      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 85      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 86      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 87      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 88      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 89      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 90      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 91      ............................I.T........................
SEQ ID NO: 92      ............................I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 93      ............................I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 94      ............................I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 95      ............................I.T...L....E...............
```

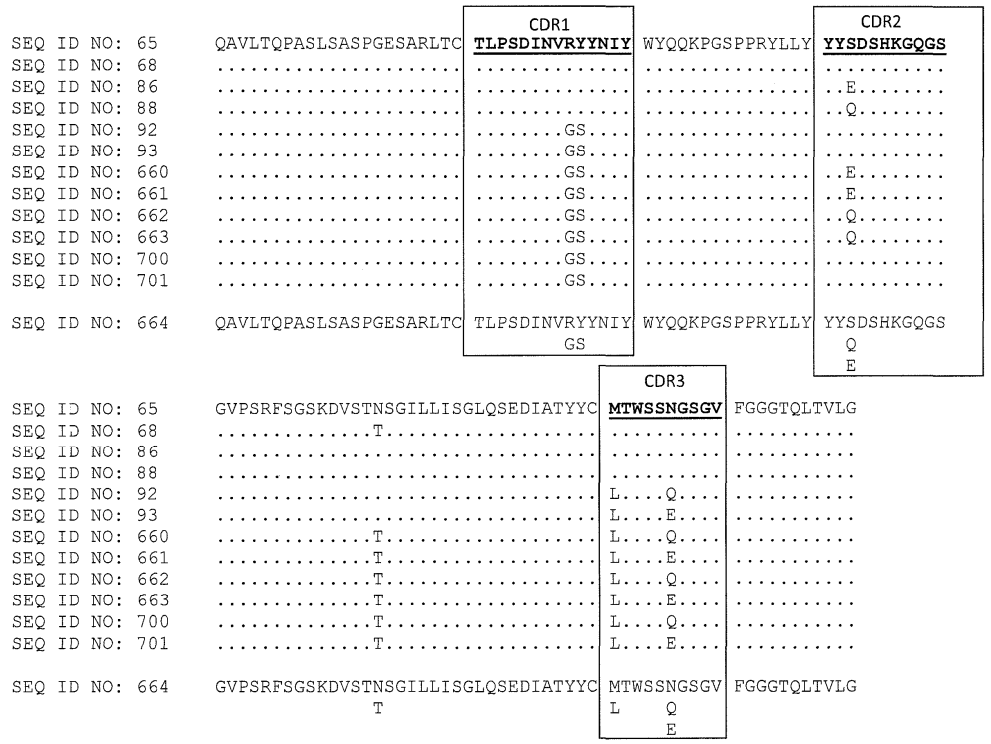
Фиг. 4C

```
SEQ ID NO: 96      ............................I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 97      ............................I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 98      ............................I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 99      ............................I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 100     ............................I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 101     ............................I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 102     ............Q.............I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 103     ............Q.............I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 104     ............Q.............I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 105     ............Q.............I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 106     ............Q.............I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 107     ............Q.............I.T...L....E...............
SEQ ID NO: 108     ............Q.............I.T...L....Q...............
SEQ ID NO: 109     ............Q.............I.T...L....Q...............
```

Фиг. 4D



Фиг. 5



Фиг. 6

Фиг. 7А

```
SEQ ID NO: 132      EVQLQQSGPEVGRPGSSVKISCKASGYIFTDYIMHWVKQSPGQGLEWIGWIDPEYGSTDYAEKFKK
SEQ ID NO: 133      ....V...A..KK..AT.....V...T.........Q.A..K....M.............QG
SEQ ID NO: 134      ....V...A..KK..AT.....V.............Q.A..K....M.............QG
SEQ ID NO: 135      ....V...A..KK..AT.....V...T.........Q.A..K....M.............QG
SEQ ID NO: 136      Q...V...A..KK..A...V.......T.........R.A.......M.............Q.LQG
SEQ ID NO: 137      Q...V...A..KK..A...V.......T.........R.A.......M.............Q.LQG
SEQ ID NO: 138      Q...V...A..KK..A...V...V...TL........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 139      Q...V...A..KK..A...V...V...TL........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 140      Q...V...A..KK..A...V...V...TL........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 141      QM..V...A..KKT.....V.......T.........R.A...A...M.............Q..QD
SEQ ID NO: 142      QM..V...A..KKT.....V.......T.........R.A...A...M.............Q..QD

SEQ ID NO: 132      KATLTADTSSSTAYIQLSSLTSEDTATYFCARVAIITTVASGGFAYWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 133      RV.I.....TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 134      RV.I.....TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 135      RV.I.....TD...ME....R.....V.Y............................
SEQ ID NO: 136      RV.M.T...T....ME.R..R.D...V.Y............................
SEQ ID NO: 137      RV.M.....T....ME.R..R.D...V.Y............................
SEQ ID NO: 138      RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 139      RV.M.....TD...ME....R.....V.Y..T.........................
SEQ ID NO: 140      RV.M.E...TD...ME....R.....V.Y............................
SEQ ID NO: 141      RV.I.R.R.M....ME....R.....M.Y............................
SEQ ID NO: 142      RV.I...R.M....ME....R.....M.Y............................
```

Фиг. 7B

```
SEQ ID NO: 148      EVQLQQSGPEVGRPGSSVKISCKASGYTFTDSVMNWVKQSPGQGLEWIGWIDPEYGRTDVAEKFKK
SEQ ID NO: 149      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 150      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 151      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 152      Q...V...A..KK..A...V...V....L........R.A..K....M.............Q..QG
SEQ ID NO: 153      QM..V...A..KKT.....V..................R.A...A...M.............Q..QD
SEQ ID NO: 154      QM..V...A..KKT.....V..................R.A...A...M.............Q..QD
SEQ ID NO: 155      ....V...A..KK..AT.....V.............Q.A..K....M.............QG
SEQ ID NO: 156      ....V...A..KK..AT.....V.............Q.A..K....M.............QG

SEQ ID NO: 148      KATLTADSSSSTAYIYLSGLTSEDTATYFCARTKYNSGYGFPYWGQGSLVTVSS
SEQ ID NO: 149      RV.M.E.T.TD...ME..S.R.....V.Y..T..............TT.....
SEQ ID NO: 150      RV.M...T.TD...ME..S.R.....V.Y..T..............TT.....
SEQ ID NO: 151      RV.M.E.T.TD...ME..S.R.....V.Y................TT.....
SEQ ID NO: 152      RV.M...T.TD...ME..S.R.....V.Y................TT.....
SEQ ID NO: 153      RV.I.R.R.M....ME..S.R.....M.Y................TT.....
SEQ ID NO: 154      RV.I...R.M....ME..S.R.....M.Y................TT.....
SEQ ID NO: 155      RV.I...T.TD...ME..S.R.....V.Y..T..............TT.....
SEQ ID NO: 156      RV.I...T.TD...ME..S.R.....V.Y................TT.....
```

Фиг. 7C

```
SEQ ID NO: 125      DIQMTQSPASLSASLGETVTIECRASEDIYSNLAWYQQKPGNSPQLLIYDANSLAD
SEQ ID NO: 126      ........ST....V.DR...T...................KA.K...........
SEQ ID NO: 127      ...L....SF....V.DR...T...................KA.K...........
SEQ ID NO: 128      ........S.V...V.DR...T...................KA.K...........
SEQ ID NO: 129      A..L....S.....V.DR...T...................KA.K...........
SEQ ID NO: 130      ........S.....V.DR...T..................EKA.KS..........
SEQ ID NO: 131      E.V......T..V.P..RA.LS..................QA.R...........

SEQ ID NO: 125      GVPSRFSASGSGTQFSLKINSLRSEDVASYFCQQYNNYPYTFGAGTKLELKR
SEQ ID NO: 126      .......G.....E.T.T.S..QPD.F.T.Y...........Q.....I..
SEQ ID NO: 127      .......G.....E.T.T.S..QP..F.T.Y...........Q.....I..
SEQ ID NO: 128      .......G.....D.T.T.S..QP..F.T.Y...........Q.....I..
SEQ ID NO: 129      .......G.....D.T.T.S..QP..F.T.Y...........Q.....I..
SEQ ID NO: 130      .......G.....D.T.T.S..QP..F.T.Y...........Q.....I..
SEQ ID NO: 131      .I.A...G.....E.T.T.S..Q...F.V.Y...........Q.....I..
```

Фиг. 8A

```
SEQ ID NO: 143      DIVMTQGALPNPVPSGESASITCQSSESLLHSNGKTYLNWYLQRPGQSPQLLIYWMSTRAA
SEQ ID NO: 144      ......TP.SS..TL.QP...S..................LQ.....P.R..........
SEQ ID NO: 145      ......SP.SL..TP..P...S..................K.................
SEQ ID NO: 146      ......TP.SLS.TP.QP...S..................K...P.............
SEQ ID NO: 147      .V....SP.SL..TL.QP...S..................FQ.......RR.........

SEQ ID NO: 143      GVSDRFSGSGSGTDFTLTISGVEAEDVGVYYCQQFLEYPPTFGSGTKLEIKR
SEQ ID NO: 144      ..P.......A......K..R.....................Q........
SEQ ID NO: 145      ..P.............K..R.....................Q........
SEQ ID NO: 146      ..P.............K..R.....................Q........
SEQ ID NO: 147      ..P.............K..R.....................Q........
```

Фиг. 8B

```
SEQ ID NO: 157      DIVMTQSPTSISISVGERVTMNCKASQNVDSDVDWYQQKTGQSPKLLIYKASNRYT
SEQ ID NO: 158      ..QL....SFL.A...D...IT.................P.KA.............
SEQ ID NO: 159      ..Q.....S.V.A...D...IT.................P.KA.............
SEQ ID NO: 160      A.QL....S.L.A...D...IT.................P.KA.............
SEQ ID NO: 161      ..Q.....S.L.A...D...IT.................P.KA.............
SEQ ID NO: 162      E..L....ATL.L.P...A.LS.................P..A.R...........
SEQ ID NO: 163      E.......ATL.V.P...A.LS.................P..A.R...........
SEQ ID NO: 164      E..L....DFQ.VTPK.K..IT.................PD.......K.......

SEQ ID NO: 157      GVPDRFTGSGSGTDFTFTISNMQAEDLAVYYCMQSNTHPRTFGGGTKLELKR
SEQ ID NO: 158      ...S..S......E..L...SL.P..F.T..................V.I..
SEQ ID NO: 159      ...S..S.........L...SL.P..F.T..................V.I..
SEQ ID NO: 160      ...S..S.........L...SL.P..F.T..................V.I..
SEQ ID NO: 161      ...S..S.............SL.P..I.T..................V.I..
SEQ ID NO: 162      .I.A..S.....R...L...SLEP..F....................V.I..
SEQ ID NO: 163      .I.A..S......E..L...SL.S..F....................V.I..
SEQ ID NO: 164      ...S..S.........L..NSLE...A.T..................V.I..
```

Фиг. 8C

```
SEQ ID NO: 156      EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDSVMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPEYGRTDVAEKFQG
SEQ ID NO: 165      ........................................E...........................
SEQ ID NO: 166      ........................................G...........................
SEQ ID NO: 167      ........................................H...........................
SEQ ID NO: 168      ........................................Q...........................
SEQ ID NO: 169      ........................................S...........................
SEQ ID NO: 170      ........................................V...........................
SEQ ID NO: 171      ....................................E...............................
SEQ ID NO: 172      ....................................P...............................
SEQ ID NO: 173      ....................................Q...............................
SEQ ID NO: 174      ....................................S...............................
SEQ ID NO: 175      ................................................................
SEQ ID NO: 176      ................................................................
SEQ ID NO: 177      ................................................................
SEQ ID NO: 178      ................................................................
SEQ ID NO: 179      ................................................................
SEQ ID NO: 180      ................................................................
SEQ ID NO: 197      ................................................................
```

Фиг. 9A

```
SEQ ID NO: 156      RVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTKYNSGYGFPYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 165      ....................................................
SEQ ID NO: 166      ....................................................
SEQ ID NO: 167      ....................................................
SEQ ID NO: 168      ....................................................
SEQ ID NO: 169      ....................................................
SEQ ID NO: 170      ....................................................
SEQ ID NO: 171      ....................................................
SEQ ID NO: 172      ....................................................
SEQ ID NO: 173      ....................................................
SEQ ID NO: 174      ....................................................
SEQ ID NO: 175      ................................E...................
SEQ ID NO: 176      ................................G...................
SEQ ID NO: 177      ................................P...................
SEQ ID NO: 178      ................................T...................
SEQ ID NO: 179      ..............................G.....................
SEQ ID NO: 180      ..............................T.....................
SEQ ID NO: 197      ..................................Q.................
```

Фиг. 9B

SEQ ID NO: 161 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDSDVDWYQQKPGKAPKLLIYKASNRYT
SEQ ID NO: 183 ....P................................
SEQ ID NO: 184 ....Q................................
SEQ ID NO: 181 ....E................................
SEQ ID NO: 182 ....G................................
SEQ ID NO: 185 ....D..
SEQ ID NO: 186 ....D........
SEQ ID NO: 187 ....E.......
SEQ ID NO: 188 ....
SEQ ID NO: 189 ....
SEQ ID NO: 190 ....
SEQ ID NO: 191 ....
SEQ ID NO: 192 ....
SEQ ID NO: 193 ....
SEQ ID NO: 194 ....
SEQ ID NO: 195 ....
SEQ ID NO: 196 ....
SEQ ID NO: 198 ....Q...

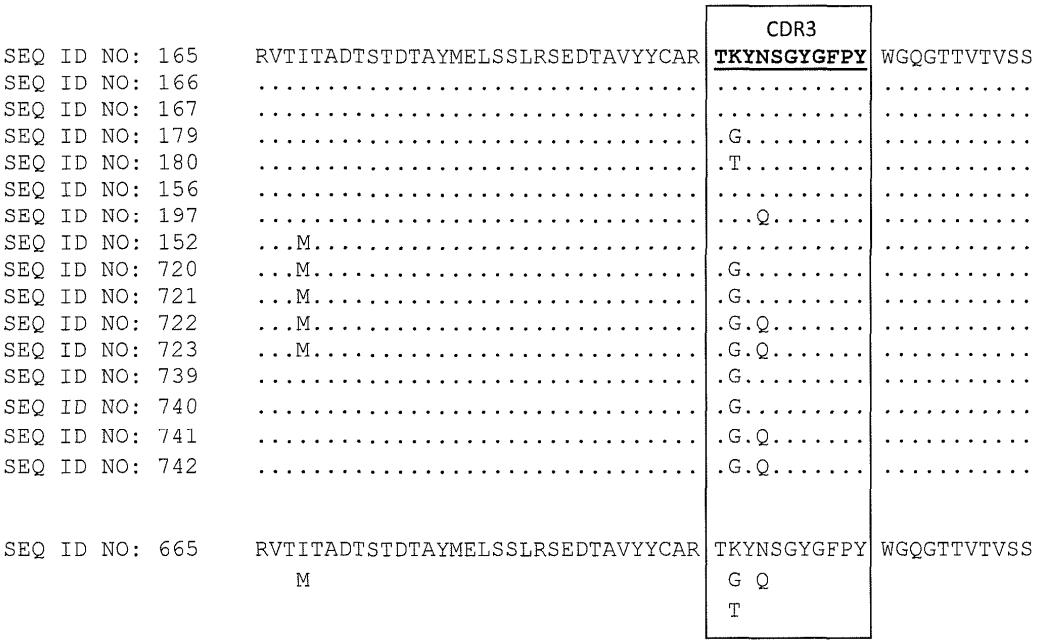
Фиг. 10А

SEQ ID NO: 161 GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCMQSNTHPRTFGGGTKVEIKR
SEQ ID NO: 183 ....
SEQ ID NO: 184 ....
SEQ ID NO: 181 ....
SEQ ID NO: 182 ....
SEQ ID NO: 185 ....
SEQ ID NO: 186 ....
SEQ ID NO: 187 ....
SEQ ID NO: 188 ....A...................
SEQ ID NO: 189 ....E...................
SEQ ID NO: 190 ....H...................
SEQ ID NO: 191 ....K...................
SEQ ID NO: 192 ....P...................
SEQ ID NO: 193 ....Q...................
SEQ ID NO: 194 ....S...................
SEQ ID NO: 195 ....V...................
SEQ ID NO: 196 ....D..................
SEQ ID NO: 198 ....

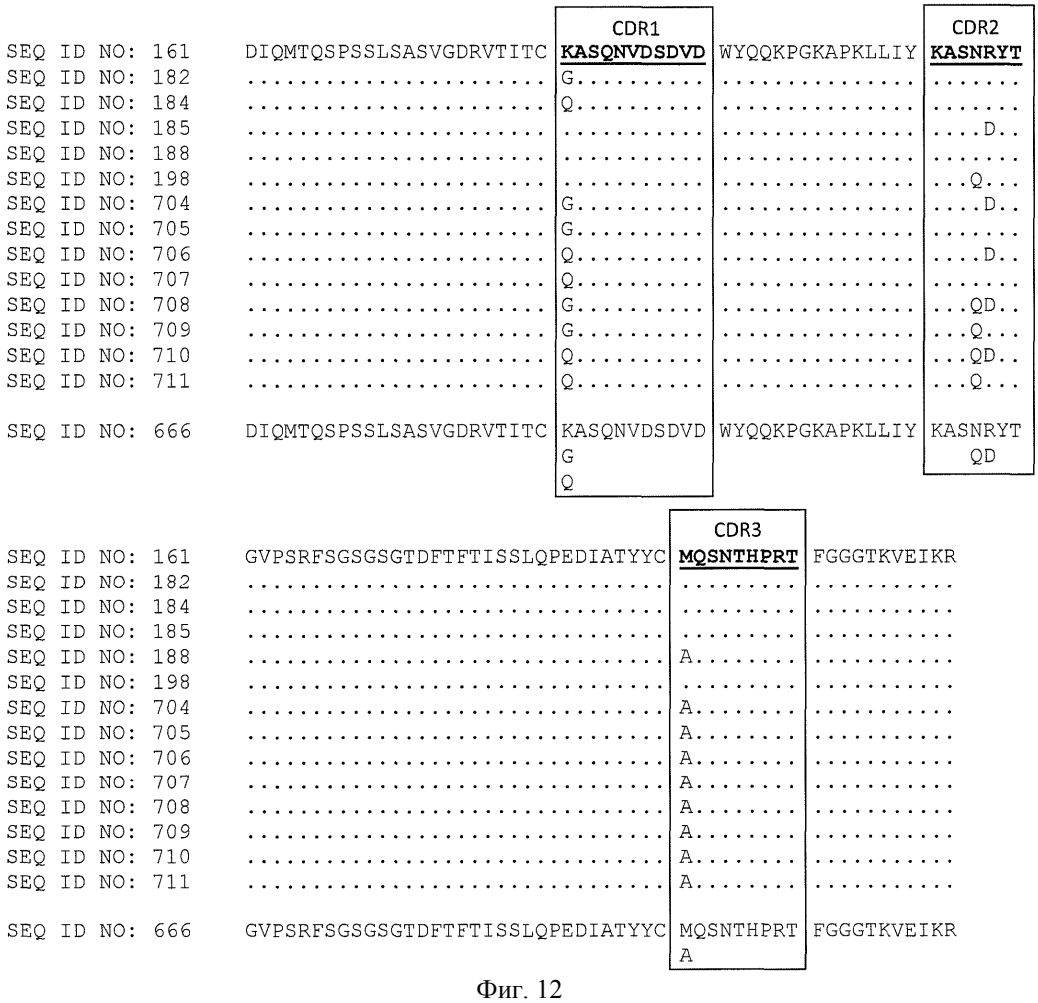
Фиг. 10В

		CDR1		CDR2
SEQ ID NO: 165	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GYTFT**DSVMN**	WVQQEPGKGLEWMG	**WIDPEYGRTDVAEKFQG**
SEQ ID NO: 166	....	....	....G.........	....
SEQ ID NO: 167	....	....	....H.........	....
SEQ ID NO: 179	....	....	....A.........	....
SEQ ID NO: 180	....	....	....A.........	....
SEQ ID NO: 156	....	....	....A.........	....
SEQ ID NO: 197	....	....	....A.........	....
SEQ ID NO: 152	Q...............S..V.....	...L......	..R.A.........	............Q....
SEQ ID NO: 720	Q...............S..V.....	...L......	..R.G.........	............Q....
SEQ ID NO: 721	Q...............S..V.....	...L......	..R.H.........	............Q....
SEQ ID NO: 722	Q...............S..V.....	...L......	..R.G.........	............Q....
SEQ ID NO: 723	Q...............S..V.....	...L......	..R.H.........	............Q....
SEQ ID NO: 739	....	....	....G.........	....
SEQ ID NO: 740	....	....	....H.........	....
SEQ ID NO: 741	....	....	....G.........	....
SEQ ID NO: 742	....	....	....H.........	....
SEQ ID NO: 665	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS	GYTFTDSVMN	WVQQEPGKGLEWMG	WIDPEYGRTDVAEKFQG
	Q S V	L	R G	Q
			H	
			A	

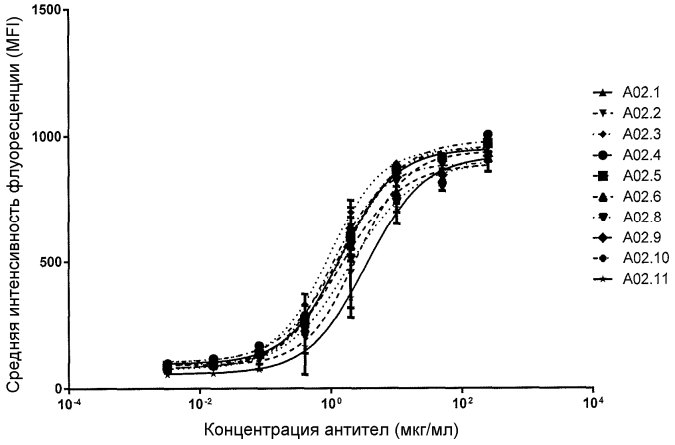
Фиг. 11А



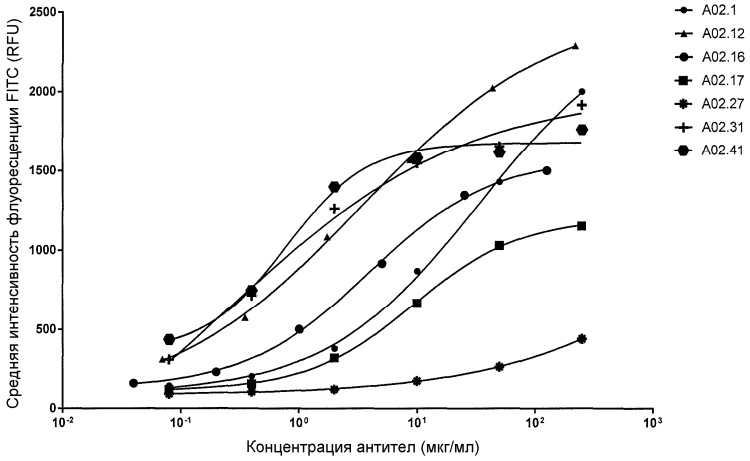
Фиг. 11B



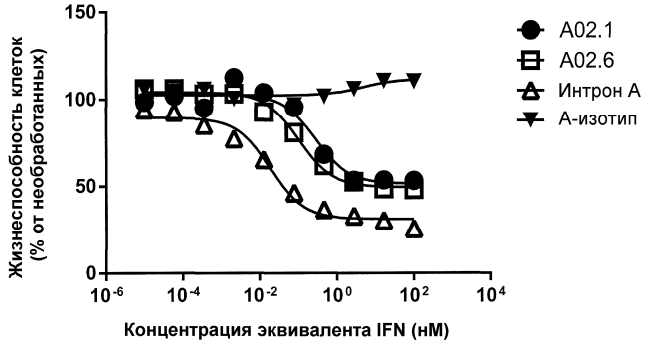
Фиг. 12



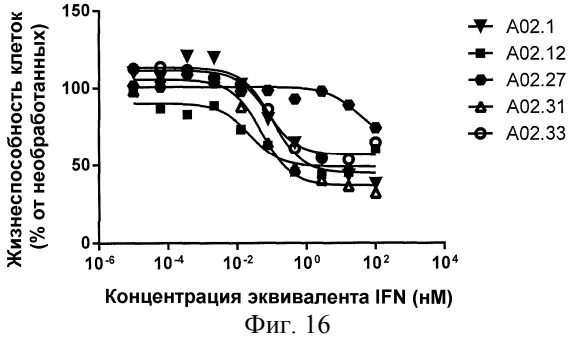
Фиг. 13



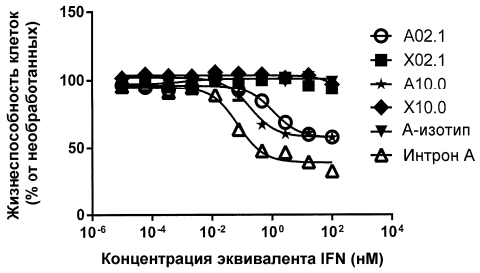
Фиг. 14



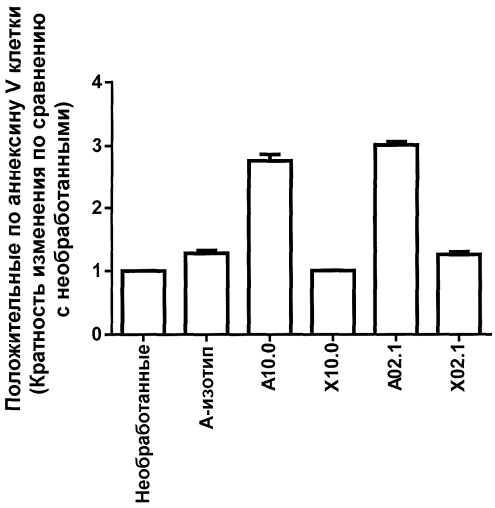
Фиг. 15



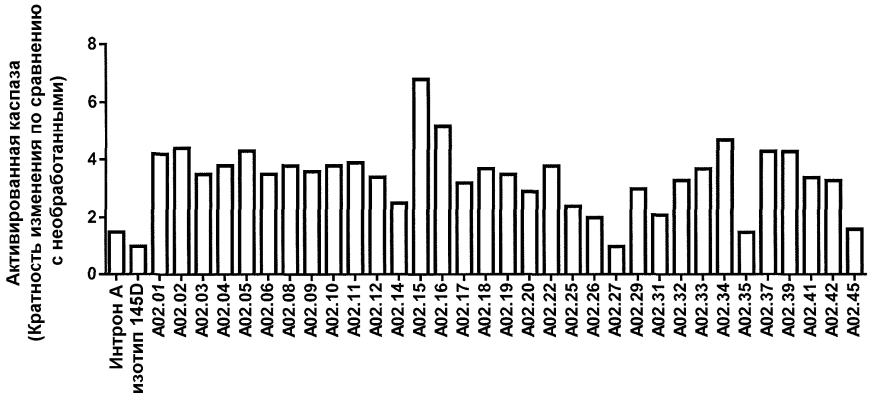
Фиг. 16



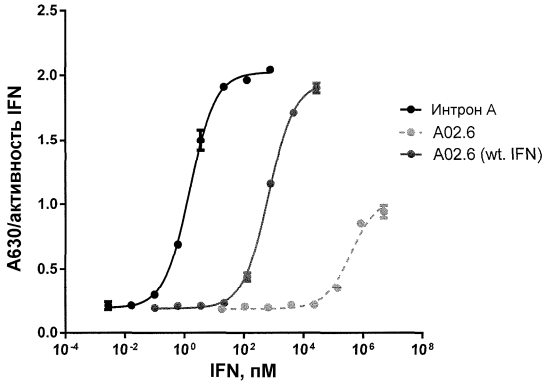
Фиг. 17



Фиг. 18

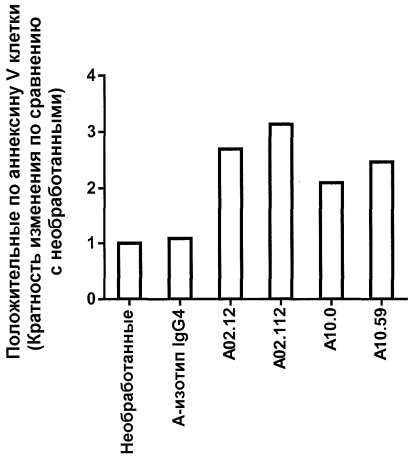


Фиг. 19

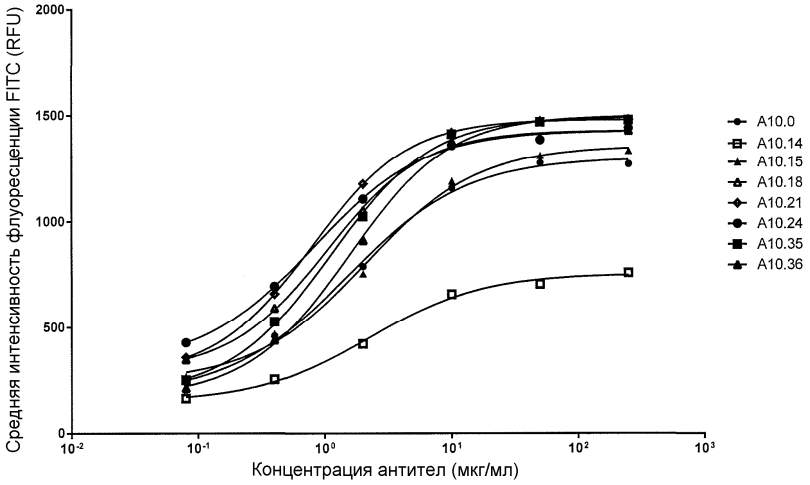


	IFNa2b	A02.6	A02.6 (wt. IFN)
EC50	1.520	371688	666.8

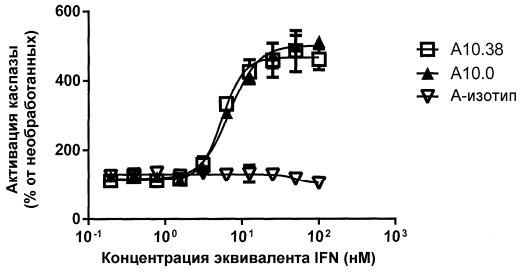
Фиг. 20



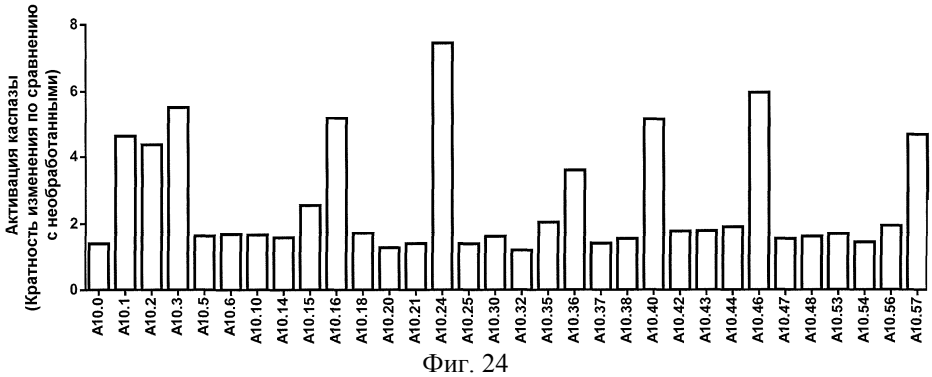
Фиг. 21



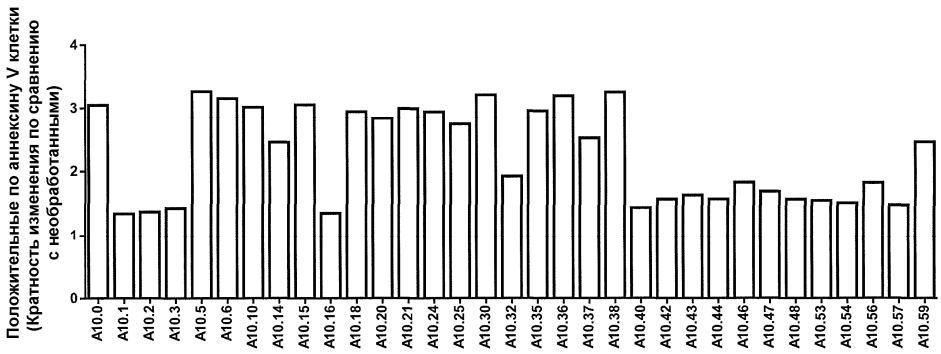
Фиг. 22



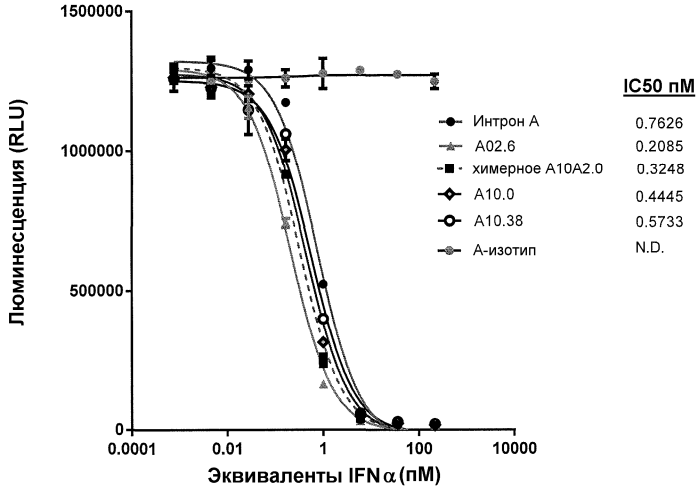
Фиг. 23



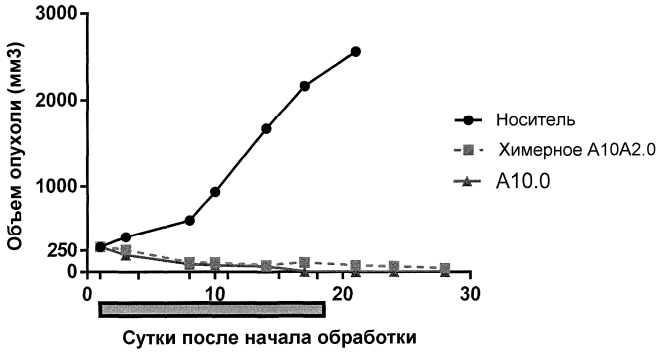
Фиг. 24



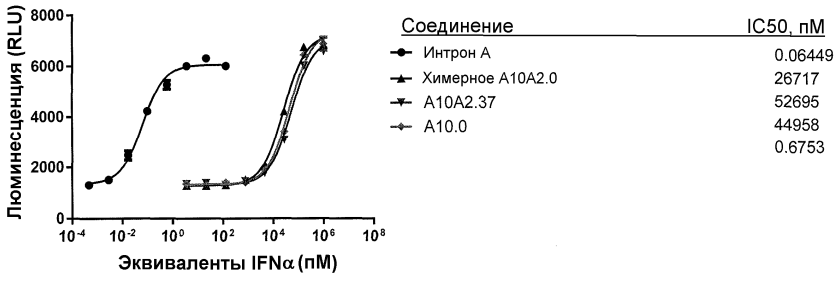
Фиг. 25



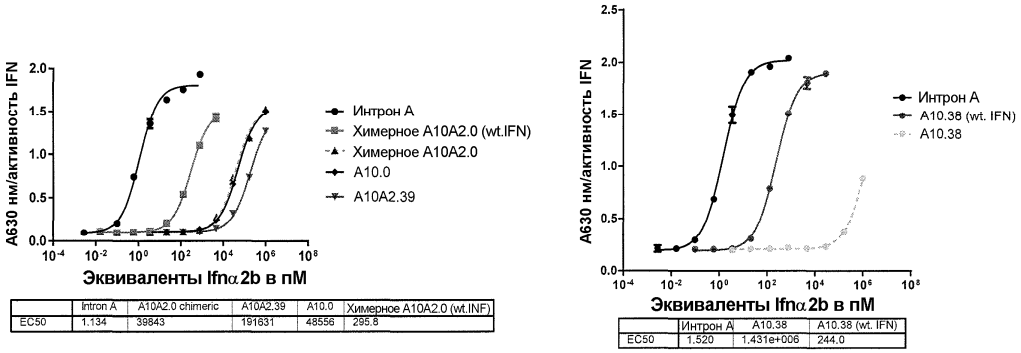
Фиг. 26



Фиг. 27



Фиг. 28



	Intron A	A10A2.0 chimeric	A10A2.39	A10.0	Химерное A10A2.0 (wt.INF)
EC50	1.134	39843	191631	48556	295.8

	Интрон А	A10.38	A10.38 (wt. IFN)
EC50	1.520	1.431e+006	244.0

Фиг. 29

		CDR1		CDR2
SEQ ID NO: 110	EVQLVQSGAEVKKSGASVKVSCKAS	GYTFTDYYIH	WVRQAPGQGLEWMG	WINPNNGGVTFAQKFQG
SEQ ID NO: 728	.....	.....	....P.....	.....
SEQ ID NO: 729	.....	.....	....P.....	.....
SEQ ID NO: 730	.....	.....	....P.....	.....T.....
SEQ ID NO: 731	.....	.....	....P.....	.....
SEQ ID NO: 736	EVQLVQSGAEVKKSGASVKVSCKAS	GYTFTDYYIH	WVRQAPGQGLEWMG	WINPNNGGVTFAQKFQG
			P	T

		CDR3	
SEQ ID NO: 110	RVTMTRDTSISTAYMDLSSLRSDDTAVYFCAR	DIRMSGWLAPFDY	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 728	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 729	.....Y...	.....	.....
SEQ ID NO: 730	.....	.....	.....
SEQ ID NO: 731	.....	...L.....	.....
SEQ ID NO: 736	RVTMTRDTSISTAYMDLSSLRSDDTAVYFCAR	DIRMSGWLAPFDY	WGQGTLVTVSS
	Y	L	

Фиг. 30