

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046001**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.01.31

(21) Номер заявки
202190608

(22) Дата подачи заявки
2019.07.10

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/62 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
A61K 35/17 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(54) ОДНОДОМЕННЫЕ АНТИ-ВСМА АНТИТЕЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201810972054.2

(32) 2018.08.24

(33) CN

(43) 2021.06.01

(86) PCT/CN2019/095507

(87) WO 2020/038147 2020.02.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШЭНЬЧЖЭНЬ ПРЕДЖИН
БАЙОФАРМА КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Чфан Цзихуай, Ли Хунцзянь, Бао
Чаолэман, Цай Цинхуа, Ли Инин, Сун
Цзунпэй, Дин Ицзинь, Цай Чжибо
(CN)**

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

(56) CN-A-106795217
CN-A-107207598
CN-A-107614008
CN-A-109134665
CN-A-105837693
CN-A-105777911
CN-A-105384825
CN-A-106687483

WU, W. et al. "A Novel VHH Antibody Targeting the B Cell-Activating Factor for B-Cell Lymphoma" International Journal of Molecular Sciences, Vol. 15, 28 May 2014 (2014-05-28), pp. 9481-9496

TAI, Y. T. et al. "Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma" Immunotherapy, Vol. 7, No. 11, 31 December 2015 (2015-12-31), pp. 1187-1199

(57) Предложены группа однодоменных анти-ВСМА антител, а также гены однодоменных антител в группе, вектор, содержащий однодоменные антитела в группе, химерный антигенный рецептор и Т-клетка, модифицированная химерным антигенным рецептором, и применение однодоменных антител в группе в обнаружении и лечении. Однодоменные анти-ВСМА антитела обладают высокой активностью, высокой стабильностью, высокой специфичностью и высокой способностью связывания.

B1

046001

046001

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к области биотехнологии. В частности, настоящее изобретение относится к группе однодоменных антител против антигена созревания В-клеток (BCMA) и их применению.

Уровень техники

BCMA (антиген созревания В-клеток, BCMA) является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR), который может связываться с фактором, активирующим В-клетки (BAFF) или стимулятором В-лимфоцитов (BLyS), и лигандом, индуцирующим пролиферацию (APRIL). Сообщается, что в нормальных клетках BCMA в основном экспрессируется плазматическими клетками и некоторыми зрелыми В-клетками, но не экспрессируется в большинстве В-клеток или других органах. Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное новообразование, характеризующееся массивной пролиферацией клональных плазматических клеток. РНК BCMA обычно находят в клетках ММ, и белок BCMA обнаруживается на поверхности плазматических клеток пациента с множественной миеломой. Следовательно, целевой антиген-кандидат для иммунотерапии ММ представляет собой BCMA. В настоящее время лечение ММ может приводить к ремиссии, но в конечном итоге почти у всех пациентов возникает рецидив, и они умирают. Некоторые лекарственные препараты-кандидаты на основе моноклональных антител показали перспективность в лечении ММ в доклинических исследованиях и ранних клинических испытаниях, но не получили всеобщего одобрения на основе консенсуса, и препараты на основе моноклональных антител на рынке отсутствуют. Очевидно, что существует острая необходимость в новой иммунотерапии ММ, и эффективная антигенспецифическая адаптивная Т-клеточная терапия, разработанная для этого заболевания, станет важным прогрессом в исследованиях.

Однодоменное антитело (sdAb), также известное как нанотело, представляет собой антитело из тяжелых цепей, обнаруженное в крови альпака, в котором легкая цепь отсутствует. Используя технологию молекулярной биологии в сочетании с научными данными о наночастицах, бельгийские ученые разработали новый низкомолекулярный фрагмент антитела, который может связываться с антигеном. Он имеет ряд преимуществ, таких как простая структура, высокое проникновение, легкая экспрессия и очистка, высокая аффинность и стабильность, а также отсутствие токсических и побочных реакций и тому подобное. Однодоменные антитела к различным целевым антигенам были исследованы с использованием технологии платформы однодоменных антител, и затем использовались в области биомедицины.

Настоящее изобретение направлено на разработку группы перспективных однодоменных анти-BCMA антител для применения в лекарственных препаратах-кандидатах на основе терапевтических антител и химерного антигенного рецептора Т-клеток, нацеленных на BCMA. Сущность изобретения

Техническая задача, которую требуется решить настоящим изобретением, заключается в обеспечении группы новых однодоменных анти-BCMA антител, обладающих высокими эффектами.

Другая техническая задача, которую требуется решить настоящим изобретением, заключается в разработке различных применений однодоменных анти-BCMA антител.

Для достижения вышеуказанных целей настоящее изобретение обеспечивает решение следующих технических задач.

Настоящее изобретение относится к группе однодоменных анти-BCMA антител, состоящих из кармашковой области и определяющего комплементарность участка, где определяющий комплементарность участок имеет аминокислотную последовательность, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 1-66 (приложение 1: аминокислотные последовательности определяющих комплементарность участков скринированных BCMA-sdAb).

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность определяющего комплементарность участка, имеет более чем 80%, более чем 85%, более чем 90%, более чем 95% или более чем 99% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 1-66.

Предпочтительно, различие между аминокислотами представляет собой консервативную замену.

В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело в группе имеет аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 67-132, или представляет собой аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 67-132 (приложение 2: аминокислотные последовательности определяющих комплементарность участков скринированных BCMA-sdAb).

В некоторых вариантах осуществления аминокислотная последовательность однодоменного антитела имеет более чем 80%, более чем 85%, более чем 90%, более чем 95% или более чем 99% идентичность с аминокислотной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 67-132.

Предпочтительно, различие между аминокислотами представляет собой консервативную замену, более предпочтительно, одну или более консервативных замен.

Настоящее изобретение относится к группе генов однодоменных анти-BCMA антител, имеющих нуклеотидную последовательность, выбранную из последовательностей SEQ ID NO: 133-198 (приложение 3: нуклеотидные последовательности скринированных BCMA-sdAb), или представляет нуклеотидную последовательность из SEQ ID NO: 133-198, или представляет нуклеотидную последовательность, кодирующую вышеуказанные однодоменные антитела.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность однодоменного антитела имеет более чем 80%, более чем 85%, более чем 90%, более чем 95% или более чем 99% идентичность с

нуклеотидной последовательностью, представленной в SEQ ID NO: 133-198.

Предпочтительно, различие между основаниями представляет собой консервативную замену, более предпочтительно, одну или более консервативных замен.

Настоящее изобретение относится к полипептиду, содержащему одно или более однодоменных антител, выбранных из группы однодоменных антител, как описано выше.

Предпочтительно, множество однодоменных антител являются одинаковыми или разными.

Настоящее изобретение относится к экспрессионному вектору, включающему один или более генов, выбранных из группы генов однодоменных антител, как описано выше.

Предпочтительно экспрессионный вектор представляет собой экспрессионный вектор для прокариотических клеток, экспрессионный вектор для эукариотических клеток или экспрессионный вектор для других клеток.

Настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, включающей вышеуказанный экспрессионный вектор.

Предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой прокариотическую экспрессирующую клетку, эукариотическую экспрессирующую клетку, грибковую клетку или дрожжевую клетку, где прокариотическая экспрессирующая клетка предпочтительно представляет собой *Escherichia coli*.

Настоящее изобретение относится к химерному антигенному рецептору, содержащему одно или множество однодоменных антител, выбранных из вышеуказанной группы однодоменных антител.

Предпочтительно множество однодоменных антител является одинаковым или различным.

Настоящее изобретение относится к Т-клетке, модифицированной химерным антигенным рецептором, которая модифицирована вышеуказанным химерным антигенным рецептором.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей одно или более однодоменных антител, выбранных из вышеуказанной группы однодоменных антител в качестве активных ингредиентов.

Настоящее изобретение относится к гуманизированному однодоменному анти-BCMA антителу, которое получено гуманизацией однодоменного антитела, выбранного из вышеуказанной группы однодоменных антител.

Настоящее изобретение относится к применению однодоменного антитела в вышеуказанной группе однодоменных антител в детектировании BCMA.

Настоящее изобретение относится к применению однодоменного антитела в вышеуказанной группе однодоменных антител для блокирования взаимодействия между BAFF и BCMA.

В некоторых вариантах осуществления однодоменное антитело связано с одним или более из цитотоксического агента, фермента, радиоизотопа, флуоресцентного соединения или хемилюминесцентного соединения.

Настоящее изобретение относится к применению однодоменного антитела в вышеуказанной группе однодоменных антител в получении лекарственного средства для лечения заболевания, ассоциированного с аномальной экспрессией BCMA.

Предпочтительно заболевание, ассоциированное с аномальной экспрессией BCMA, представляет собой множественную миелому.

Настоящее изобретение имеет следующие положительные технические эффекты.

В раскрытии проводится скрининг группы однодоменных анти-BCMA антител. По сравнению с имеющимися антителами соответствующие однодоменные анти-BCMA антитела в группе обладают высокой активностью и сильной нейтрализующей или связывающей способностью. Группа однодоменных антител может специфически связываться с человеческими антигенами BCMA или штаммами опухолевых клеток, экспрессирующих BCMA на клеточной поверхности, эффективно блокировать связывание антигена BAFF с BCMA и генерировать соответствующий сигнальный каскадный эффект. Группу однодоменных антител можно использовать для выявления и/или лечения многих заболеваний, связанных с аномальной экспрессией BCMA.

Далее настоящее раскрытие будет подробно описано со ссылкой на сопроводительные чертежи и примеры, но объем настоящего изобретения ими не ограничивается.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана амплификация обычного антитела из тяжелых цепей и генов одноцепочечных антител с помощью ПЦР в первом раунде. При сравнении с (маркером) (1500 п.о., 1000 п.о., 800 п.о., 500 п.о., 250 п.о. и 100 п.о.)₁ продуктов амплификации ПЦР, то имеют место обычные фрагменты амплификации гена тяжелой цепи, имеющие размер более 800 п.о., и фрагменты амплификации гена антитела из тяжелых цепей, имеющих размер ниже 800 п.н. 2 и 3 представляют собой продукты амплификации ПЦР, которые являются фрагментами амплификации гена антитела из тяжелых цепей, имеющих размер только примерно 500 п.н.

На фиг. 2 показан фрагмент целевого гена V_HH, полученный во втором раунде ПЦР-амплификации. Маркер (1500 п.о., 1200 п.о., 1000 п.о., 800 п.о., 700 п.о., 600 п.о., 500 п.о., 250 п.о. и 100 п.о.). 1-12 представляют собой продукты ПЦР-амплификации, которые представляют собой фрагменты амплификации гена V_HH антитела из тяжелых цепей, имеющие размер примерно 500 п.о.

На фиг. 3 показаны результаты SDS-PAGE экспрессированных ВСМА-sdAb до очистки.

На фиг. 4 показаны результаты SDS-PAGE экспрессированных ВСМА-sdAb после очистки на колонке с иммобилизованными ионами никеля.

На фиг. 5 показан градиент концентрации очищенного однодоменного анти-ВСМА антитела, связывающегося с белком ВСМА (ELISA).

На фиг. 6 показано, что однодоменное анти-ВСМА антитело может конкурентно ингибировать связывание белка ВАФФ с белком ВСМА.

На фиг. 7 показана эффективность киллинга опухолевых клеток под действием ВСМА CART.

Подробное описание изобретения

В раскрытии проводится скрининг группы однодоменных анти-ВСМА антител с помощью ряда стадий, которые обладают потенциалом высокой активности и высокой нейтрализующей или связывающей способностью. Эти однодоменные антитела имеют сходные структуры (состоят из каркасной области и определяющего комплементарность участка) и сходные функциональные эффекты. Таким образом, их можно рассматривать в качестве группы однодоменных анти-ВСМА антител, имеющих общую структуру и общие свойства.

В рамках настоящего описания, термин "ВСМА" относится к члену суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR), который может связываться с фактором, активирующим В-клетки или стимулятором В-лимфоцитов и лигандом, индуцирующим пролиферацию (APRIL). Множественная миелома (ММ) представляет собой злокачественное новообразование, характеризующееся массивной пролиферацией клональных плазматических клеток. РНК ВСМА обычно находят в клетках ММ, и белок ВСМА может быть обнаружен на поверхности плазматических клеток у пациента с множественной миеломой.

В рамках настоящего описания, термин "множественная миелома (ММ)" означает злокачественную опухоль, характеризующуюся массивной пролиферацией клональных плазматических клеток. В настоящее время лечение ММ может привести к ремиссии, но в конечном итоге почти у всех пациентов возникает рецидив, и они умирают. Некоторые моноклональные антитела показали перспективность в лечении ММ в доклинических исследованиях и ранних клинических испытаниях, но не получили всеобщего одобрения. Очевидно, что существует острая необходимость в новых антителах и новой иммунотерапии ММ.

Новые анти-ВСМА антитела являются объектом разработки и, в конечном счете, объектом охраны настоящего изобретения. Объем настоящего изобретения охватывает полученные анти-ВСМА антитела и их различные формы (например, однодоменные антитела), а также вещества, включающие антитело в качестве компонента (например, фармацевтические композиции, наборы, векторы, химерные антигенные рецепторы, Т-клетки, модифицированные химерным рецептором антигена, или т.п.), применения (например, применения для диагностики, лечения или другие применения и т.д.). Однако специалистам в данной области техники должно быть понятно, что объекты охраны настоящего изобретения не ограничиваются этим приведенным в качестве примеров содержанием.

В рамках настоящего описания, термин "однодоменное антитело (sdAb)" относится к фрагменту, содержащему одну варибельную область в антителе, и также известное как нанотело. Как и полное антитело, оно может избирательно связываться со специфическим антигеном. По сравнению с массой полного антитела (150-160 кДа) однодоменное антитело (всего примерно 12-15 кДа) намного меньше. Первое однодоменное антитело было получено из антител из тяжелых цепей альпака средствами генной инженерии, и оно известно как "сегмент VHH". В предпочтительном варианте осуществления в настоящем описании используется однодоменное антитело альпака, однако специалисты в данной области должны понимать, что настоящее изобретение также может охватывать однодоменные антитела, полученные от других видов. Без ограничения, однодоменное антитело по настоящему изобретению представляет собой однодоменное анти-ВСМА антитело.

Термин "каркасная область" также известен как скелетная область. Последовательности примерно из 110 аминокислот рядом с N-концами H-цепи и L-цепи иммуноглобулина сильно различаются, в то время как аминокислотные последовательности в других положениях являются относительно консервативными. Соответственно, легкую цепь и тяжелую цепь можно разделить на варибельную область (V) и константную область (C). Варибельная область содержит HVR (гиперварибельный участок), также известный как определяющий комплементарность участок (CDR), и каркасную область (FR). Варибельность FR ниже, чем у CDR. В целом имеется четыре молекулы FR, то есть FR1, FR2, FR3 и FR4 соответственно. Во время распознавания антитела четыре молекулы FR складываются таким образом, что молекулы CDR становятся близкими друг к другу. Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретной каркасной областью (областями), и специалисты в данной области техники могут выбрать или получить подходящую каркасную область (области) в соответствии с практическими требованиями, не отступая от объема охраны настоящего изобретения.

Термин "определяющий комплементарность участок (CDR)" означает, что всю молекулу антитела можно разделить на константную область и варибельную область. В варибельной области некоторые аминокислотные остатки являются высоковарибельными, и области, в которых состав и порядок расположения аминокислотных остатков варьирует в большей степени, называются гиперварибельными участками. В V-областях L-цепи и H-цепи находятся три гиперварибельных участка (HVR), которые могут

образовывать точную комплементарность с антигенными детерминантами с точки зрения пространственной структуры, и поэтому гипервариабельные участки также называются определяющими комплементарность участками.

В рамках настоящего описания, термин "идентичность" последовательности взаимозаменяемо используется с "гомологией" и относится к степени сходства между последовательностями, измеренной с помощью программ для выравнивания последовательностей, таких как BLAST. Способы и программное обеспечение выравнивания последовательностей хорошо известны специалистам в данной области. Модифицированные нуклеотидные последовательности можно получить заменой, делецией и/или добавлением одной или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или более) аминокислот или оснований в известной последовательности. Например, модифицируя аминокислотную последовательность или нуклеотидную последовательность, приведенную в одной или более последовательностях SEQ ID NO: 1-198 по настоящему изобретению, обычными способами (например, посредством консервативной замены), можно получить последовательности, имеющие более чем 80%, более чем 85%, более чем 90%, более чем 95% или более чем 99% идентичности последовательности с этими последовательностями и обладающие по существу такими же свойствами, которые входят в объем охраны настоящего изобретения. Предпочтительно настоящее изобретение обеспечивает идентичность последовательностей посредством консервативной замены, не ограничиваясь этим.

Термин "аминокислотная последовательность" относится к расположению, в котором аминокислоты связаны друг с другом с образованием пептидной цепи (или полипептида), где аминокислотная последовательность может считываться только в одном направлении. Существует более 100 типов различных аминокислот, из которых обычно используются двадцать аминокислот. В настоящем изобретении не исключается случай, когда другие соединения (например, сахараиды, липиды и другие модификации) присоединены к аминокислотным цепям, и также не ограничивается 20 обычно используемыми аминокислотами.

Термин "нуклеотидная последовательность" относится к расположению оснований в ДНК или РНК, а именно к расположению А, Т, G и С в ДНК или расположению А, U, G и С в мРНК. Он также включает расположение оснований в рРНК, тРНК и мРНК. Следует понимать, что ген антитела по настоящему изобретению также включает, помимо последовательностей ДНК, РНК (рРНК, тРНК и мРНК) и их комплементарные последовательности. Также должно быть понятно, что гены, кодирующие антитела по настоящему изобретению, не эквивалентны последовательностям, представленным в SEQ ID NO: 133-198 по настоящему изобретению, и генам, которые кодируют антитела по настоящему изобретению, но отличаются от нуклеотидных последовательностей, представленных в SEQ ID NO: 133-198, также входят в объем охраны настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления полипептид, фармацевтическая композиция, химерный рецептор антитела или CART по настоящему изобретению содержат одно однодоменное антитело, и следует понимать, что настоящее изобретение этим не ограничивается. Вышеуказанные соединения по настоящему изобретению могут содержать два, три или множество однодоменных антител, где множество однодоменных антител являются одинаковыми или разными. Более того, в дополнение к однодоменным антителам по настоящему изобретению, другие антитела или однодоменные антитела, которые не входят в объем настоящего изобретения, также могут быть включены, не выходя за рамки настоящего изобретения.

Термин "экспрессионные векторы" относится к вектору, который включает элементы экспрессии (такие как промотор, RBS или терминатор) на основе основной цепи клонирующего вектора, так что целевой ген может быть экспрессирован. Экспрессионный вектор состоит из четырех частей: гена-мишени, промотора, терминатора и маркерного гена. Настоящее изобретение включает, не ограничиваясь этим, экспрессионный вектор для прокариотических клеток, экспрессионный вектор для эукариотических клеток или экспрессионные векторы для других клеток.

"Химерный антигенный рецептор (CAR)" является основным компонентом "Т-клеточного химерного антигенного рецептора (CART)", который придает Т-клетке способность распознавать опухолевые антигены независимым образом, так что Т-клетка, модифицированная CAR, способна распознавать более широкий круг мишеней по сравнению с естественным поверхностным рецептором Т-клеток. Базовая конструкция CAR включает опухоль-ассоциированную область связывания антигена, внеклеточную шарнирную область, трансмембранную область и внутриклеточную сигнальную область.

В варианте осуществления настоящего изобретения химерный антигенный рецептор или Т-клеточный химерный антигенный рецептор по настоящему изобретению может содержать одно, два или более однодоменных антител по настоящему изобретению, которые могут быть одинаковыми или разными.

В варианте осуществления настоящего изобретения "фармацевтическая композиция" по настоящему изобретению может содержать одно, два или более однодоменных антител по настоящему изобретению, которые могут быть одинаковыми или разными.

Термин "гуманизованное" антитело относится к антителу, в котором константные области (а именно области CH и CL) антител или полных антител кодируются генами человеческих антител. Гуманизованное антитело может значительно снизить иммунную побочную реакцию гетерологичного ан-

титела в организме человека. Гуманизированное антитело включает несколько типов, в том числе химерные антитела, модифицированные антитела и полные человеческие антитела. Очевидно понятно, что специалисты в данной области могут приготовить подходящие гуманизированные формы однодоменных антител по настоящему изобретению в соответствии с практическими требованиями, которые находятся в объеме настоящего изобретения.

В рамках настоящего описания, термин "лентивирус" представляет собой один род Retroviridae, включающий восемь вирусов, которые могут инфицировать людей и позвоночных, где первичные инфицированные клетки представляют собой в основном лимфоциты и макрофаги, и у инфицированных людей в конечном итоге развиваются заболевания. Типы лентивирусов включают, например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус иммунодефицита обезьян (SIV), вирус инфекционной анемии лошадей (EIA) и вирус иммунодефицита кошек (FIV). Исследования лентивирусных векторов развиваются быстро и интенсивно. Данный вектор может эффективно интегрировать чужеродные гены в хромосомы хозяина для достижения персистентной экспрессии. В отношении инфицирования, то он может эффективно инфицировать нейроны, гепатоциты, кардиомиоциты, опухолевые клетки, эндотелиальные клетки, стволовые клетки и другие типы клеток, что обеспечивает хороший эффект генной терапии. Кроме того, специалисты в данной области могут также выбрать другие подходящие векторы, отличные от лентивируса, которые находятся в пределах объема защиты настоящего изобретения.

Далее настоящее изобретение будет описано подробно со ссылкой на следующие примеры. Однако настоящее изобретение не ограничивается конкретными деталями этих примеров, поскольку специалистам в данной области хорошо известны или очевидны другие варианты согласно прямому раскрытию и прилагаемой формуле изобретения. Следовательно, все технологии, достигнутые на основе вышеприведенного описания настоящего изобретения, попадают в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, то все экспериментальные методы, описанные в следующих примерах, являются обычными методами; и все реагенты и биоматериалы являются коммерчески доступными, если не указано иное.

Пример 1: конструирование библиотеки антигенспецифических однодоменных анти-BCMA антител.

1) Иммунизация альпака антигеном BCMA.

Иммунизацию проводят в соответствии с обычным методом иммунизации. Вкратце, взрослым здоровым альпакам проводили многоточечные подкожные инъекции в шею и спину антигена BCMA (человеческий белок TNFRSF17/BCMA/CD269, полученный из Beijing Yiqiao Shenzhou, продукт № 10620-N15H) с общей массой 2 мг, состоящую из антигена и равного объема адьюванта Фрейнда. Иммунизацию проводили 4-6 раз. Для подтверждения правильной иммунизации наблюдали за всасыванием введенной массы в местах инъекций. Интервал между иммунизациями составлял 7-15 суток. После четвертой иммунизации отбирали кровь и готовили сыворотку для определения иммунного титра на антиген. Когда титр достигал 10000 или выше (метод ELISA), отбирали примерно 100 мл цельной крови, отделяли лимфоциты и хранили при -80°C для последующего использования.

2) Разделение и экстракция РНК из лимфоцитов периферической крови альпака.

Лимфоциты периферической крови альпака отделяли с использованием набора QIAGEN (QIAamp RNA Blood Mini Kit (50), продукт № 52304) в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, к 1 мл цельной крови добавляли 5-10 мл лизата эритроцитов. Смесь равномерно перемешивали и помещали на ледяную баню на 30 мин. Смесь центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин после лизирования эритроцитов. Супернатант отбрасывали и дополнительно добавляли 1-2 мл лизата эритроцитов и равномерно перемешивали. Смесь помещали на ледяную баню на 10 мин для лизиса остаточных эритроцитов, и затем центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 мин. Супернатант отбрасывали и добавляли 0,3 мл лизата для равномерного смешивания с лейкоцитами. Полученную смесь хранили при -80°C для последующего использования.

Очистку РНК проводили с использованием набора QIAGEN (QIAamp RNA Blood Mini Kit (50), продукт № 52304) в соответствии с инструкциями изготовителя. Вкратце, к 0,3 мл отделенных лимфоцитов альпака добавляли 0,3 мл буфера RLT и смесь хорошо перемешивали при встряхивании. Смешанную жидкость с последней стадии переносили в пробирку для сбора, снабженную спин-колонкой (QIAshredder Spin Column), и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 2 мин. Фильтрат из пробирки для сбора переносили в новую центрифужную пробирку. К фильтрату добавляли 0,5 мл 70% этанола и равномерно перемешивали перевертыванием вверх дном. Смесь центрифугировали при 10000 об/мин в течение 15 с, отработанную жидкость в пробирке для сбора сливали, и спин-колонку снова помещали в пробирку для сбора. Спин-колонку переносили в новую пробирку для сбора емкостью 2 мл, добавляли 0,7 мл буфера RW1 и смесь центрифугировали при 10000 об/мин в течение 15 с. Спин-колонку переносили в новую пробирку для сбора на 2 мл, добавляли 0,5 мл буфера RPE и смесь центрифугировали в течение 15 с при 10000 об/мин. Добавляли 0,5 мл буфера RPE, и смесь центрифугировали при 14000 об/мин в течение 3 мин. Спин-колонку переносили в новую центрифужную пробирку на 1,5 мл, и 30-50 мкл воды, не содержащей РНКазы, добавляли по каплям в середину адсорбционной мембраны на воздухе. Смесь выдерживали при комнатной температуре 2-5 мин и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 1 мин. Раствор плазмиды собирали в центрифужную пробирку и измеряли концентрацию РНК. 3) Вариабельная

область-VNH антитела из тяжелых цепей Синтез первой цепи кДНК: использовали набор для синтеза кДНК (MiniBEST Agarose Gel DNA Extraction Kit ver 4.0, TAKARA Company), следуя инструкциям изготовителя. С этой матрицей использовали два набора праймеров для проведения ПЦР-амплификации фрагмента гена VNH антитела из тяжелых цепей. При использовании метода гнездовой ПЦР фрагменты размером более 800 п.о. в первой ПЦР-амплификации являются фрагментами обычного гена тяжелой цепи, и фрагменты размером 800 п.о. и 500 п.о. являются фрагментами гена антитела из тяжелых цепей с делецией легких цепей (см. фиг. 1). Фрагменты гена антител из тяжелых цепей с делецией легкой цепи выделяли разрезанием геля и использовали в качестве матрицы для получения гена-мишени VNH (≥ 500 п.о.) с помощью ПЦР-амплификации с праймерами, специфичными для VNH (см. фиг. 2).

Синтез праймеров.

Праймер PCRFD5' в первом раунде:

YF-1: CGC CAT CAA GGT ACC AGT TGA (SEQ ID NO: 199)

YF-2: GGG GTA CCT GTC ATC CAC GGA CCA GCT GA (SEQ ID NO: 200)

Праймер Bd3' в первом раунде ПЦР:

YBN: CAG CCG GCC ATG GCC SMK GTR CAG CTG GTG GAK TCT GGG

GGA G (SEQ ID NO: 201)

YV-обратный:

CAT GTG CATGGCCTA GAC TCG CGG CCCAGC CGG CCA

TGG CC (SEQ ID NO: 202)

YV-прямой:

CAT GTG TAG ATT CCT GGC CGG CCT GGC CTG AGG AGA

CGG TGA CCT GG (SEQ ID NO: 203)

4) Лигирование фрагмента VNH и вектора для фагового дисплея и электрическая трансформация компетентных клеток TG1.

После того, как фрагмент VNH и плазмидный вектор pHEN6 были подвергнуты однократному расщеплению Sfi, фрагмент VNH и вектор pHEN6 (Conrath, KEM other. Antimicrob Agents Chemother (Antimicrobial Chemotherapy) 2001, 45: (10) 2807-12, патент Китая ZL20111028003.1) лигировали лигазой, и затем подвергали электрической трансформации в компетентные клетки TG1, которые использовали для покрытия планшета, и детектировали с помощью ПЦР колоний для проверки степени вставки антител. Детектирование эффективности клонирования рекомбинантных генов: планшет LB/Amp покрывали раствором электрически трансформированных бактерий, культивировали в течение ночи при 32°C и на следующие сутки детектировали с помощью ПЦР колоний для проверки эффективности лигирования антител. Эффективность лигирования библиотеки фаг-антитело составляла более 90%. Планшет LB/Amp покрывали раствором электрически трансформированных бактерий и культивировали в течение ночи при 32°C. Культуру промывали культуральной средой 2YT и добавляли 15% глицерин. Смесь хранили при -80°C.

5) Получение библиотеки фаговых антител VNH.

Фаг-хелпер M13K07 (Invitrogen) добавляли в библиотеку антител для спасения: фаговую библиотеку антител получали обычным способом и хранили при -80°C для последующего использования.

Пример 2: получение однодоменного анти-BCMA антитела.

Скрининг BCMA-специфического однодоменного антитела.

Первый раунд: концентрация белка BCMA 150 мкг/мл, 150 мкл/лунку, 1 микропора, инкубирование в течение ночи при 4°C.

Второй раунд: концентрация белка BCMA 10-100 мкг/мл, 150 мкл/лунку, 5 микропор, инкубирование в течение ночи при 4°C.

Третий раунд: концентрация белка BCMA 10-50 мкг/мл, 150 мкл/лунку, 5 микропор, инкубирование в течение ночи при 4°C.

Блокирование: 1% CPBS, 300 мкл/лунку, 37°C, инкубирование в течение 2 ч.

Номер раунда скрининга	Общее количество добавленной фаговой библиотеки антител	Элюирующий раствор+Трис-HCl	Число одиночных колоний	Титр элюирования
Первый раунд	$5,6 \times 10^{11}$	300 мкл+200 мкл	10	50/мкл
Второй раунд	$5,25 \times 10^{11}$	150 мкл/лунку × 5+ 350 мкл	1/4=600 примерно 2400	$2,4 \times 10^4$ /мкл
Третий раунд	$5,32 \times 10^{11}$	150 мкл/лунку × 5+ 350 мкл	1/4=750 примерно 3000	3×10^4 /мкл

2. Отбор положительных клонов с помощью фагового ELISA.

Одиночную колонию произвольно собирали с чашки с агаром, скринированную на наличие выросших колоний в третьем раунде, инокулировали и культивировали в 96-луночном культуральном планшете, содержащем жидкую культуральную среду Amp 2YT, и подвергали суперинфекции фагами-хелперами для индукции экспрессии фагового антитела. Экспрессионный супернатант собирали, и затем проводили анализ ELISA с ВСМА в качестве антигена. Отбирали ВСМА-положительные лунки и подвергли секвенированию ДНК для идентификации генной последовательности клонов однодоменных анти-ВСМА антител. Получали ряд последовательностей генов однодоменных антител, включая последовательности, приведенные в приложении 3, которые использовали для дальнейшей экспрессии и скрининга однодоменных антител с высокой специфичностью и высокой активностью.

Пример 3: конструирование экспрессионной плазмиды для ВСМА-специфического однодоменного антитела.

Ген ВСМА-специфического однодоменного антитела, полученный в примере 3, амплифицировали с использованием ПЦР с получением продуктов ПЦР с сайтами рестрикционных ферментов BbsI и BamHI. Продукты ПЦР и векторы (вектор pSjF2) (kim ls. Biosic Biochem. 2002, 66 (5): 1148-51, патент Китая ZL 201110280031) обрабатывали рестрикционными ферментами BbsI и BamHI соответственно и рекомбинировали лигированием с лигазой T4 с получением плазмиды sdAb-pSjF2, которая может эффективно экспрессироваться в *Escherichia coli*, которая подверглась секвенированию гена для определения правильности его последовательности.

1) Условия амплификации ПЦР, необходимые для получения целевых генов VHH, и состав системы ПЦР на 50 мкл.

МІХ	25 мкл		
Клон положительных колоний	1 мкл		
5'-праймер	1 мкл(1 моль/л)		
3'-праймер	1 мкл (1 моль/л)		
DEPC-обработанная ddH ₂ O	22 мкл		
Общий объем	50 мкл		
Условия реакции ПЦР:			
94°C	3 мин		
94°C	30 с		
55°C	30 с	30 раундов	
72°C	1 мин		

5'-праймер-GAA GAAGAA GAC AA CAG GCC SVK GTG MAG CTG GWG GAK TCT (SEQ ID NO: 204)

3'-праймер-gaagatctccggatccTGAGGAGACGGTGACCTGGGT (SEQ ID NO:205)

2) Целевой ген и вектор расщепляли, лигировали и трансформировали в клетки TG1. Продукты подвергали ПЦР для идентификации клонов, содержащих целевой фрагмент, которые подвергали секвенированию генов, с получением экспрессионной плазмиды для однодоменного анти-ВСМА антитела с правильной последовательностью гена.

Пример 4: экспрессия и очистка однодоменного анти-ВСМА антитела.

Штаммы, содержащие плазмиду ВСMAsdAb-pSjF2 из примера 3, инокулировали в культуральный планшет со средой LB, содержащей ампициллин, при 37°C в течение ночи. Одиночную колонию отбирали и инокулировали в 15 мл раствора среды LB, содержащей ампициллин, и культивировали в шейкере при 37°C в течение ночи. 10 мл культуры переносили в 1 л культурального раствора 2YT, содержащего ампициллин, и культивировали в шейкере при 37°C и 240 об/мин. После достижения значения OD 0,4-0,6 добавляли 0,5-1,0 mM IPTG и дополнительно инкубировали в течение ночи. Вышеуказанный раствор центрифугировали для сбора бактерий. Бактерии лизировали добавлением лизоцима и центрифугировали, и собирали растворимый белок однодоменного антитела в супернатанте. Белок с чистотой более 95% получали методом аффинной хроматографии с иммобилизованными ионами Ni²⁺. На фиг. 3 показан экспрессированный белок однодоменного анти-ВСМА антитела, и на фиг. 4 показаны результаты электрофореза в SDS-PAGE экспрессированных ВСМА-sdAb, очищенных с помощью колонки с иммобилизованными ионами никеля.

Пример 5: анализ аффинности однодоменного анти-ВСМА антитела.

1) Подготовка образца.

Антиген: Bio-ВСМА разводили до 10 мкг/мл 1× динамическим буфером (1× PBS, содержащий 0,05% Твина 20, 0,1% BSA, pH 7,2).

Однодоменное антитело последовательно разбавляли до 400 нМ, 200 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 25 нМ,

12,5 нМ и 6,25 нМ 1× кинетическим буфером.

2) Образец для анализа.

Антиген, предназначенный для анализа, нагружали через сенсор SA.

Антиген разбавляли 5 градиентами, и все однодоменные анти-BCMA антитела имели аффинность 50 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 1 нМ, 0,1 нМ и 0,01 нМ.

Пример 6: тест оценки связывания очищенного однодоменного анти-BCMA антитела и антигена BCMA (ELISA).

Антиген BCMA-FC разбавляли до 1 мкг/мл 0,05 М NaHCO₃ (pH 9,5). 96-луночный планшет покрывали 100 мкл антигена в течение ночи при 4°C. 96-луночный планшет блокировали 300 мкл 0,5% BSA-PBS в течение 2 ч при 37°C. Очищенные однодоменные анти-BCMA антитела с различными концентрациями разведения добавляли из расчета 100 мкл/лунку при 37°C в течение 1 ч. Планшет трижды промывали 0,05% PBST. Мышиные анти-His-HRP антитела, разведенные в соотношении 1:5000, добавляли из расчета 100 мкл/лунку при 37°C в течение 1 ч. Планшет трижды промывали 0,05% PBST. Добавляли 100 мкл ТМВ и выдерживали в темном месте при комнатной температуре в течение 20 мин. Для гашения реакции добавляли 100 мкл 1 моль/л HCl. Значение OD образца при 450 нм измеряли с помощью микропланшетного ридера. На фиг. 5 показан градиент концентрации очищенного однодоменного анти-BCMA антитела, связывающегося с белком BCMA (ELISA). За исключением того, что связывающая способность двух антител B35 (13) и B92 (6-1) с антигеном BCMA была относительно низкой, связывающая способность остальных 11 антител с антигеном BCMA была очень высокой.

Пример 7: анализ конкурентного ингибирования связывания однодоменного анти-BCMA антитела на BAFF и BCMA.

Поскольку BCMA может связываться с BAFF, то функциональное однодоменное анти-BCMA антитело должно быть способным конкурентно ингибировать связывание BAFF с BCMA. Белком BAFF покрывали одноразовый планшет для ELISA из расчета 1 мкг/мл, 100 мкл/лунку и инкубировали в течение ночи при 4°C. Для блокирования добавляли 2% BSA, 300 мкл/лунку, инкубировали при 37°C в течение 2 ч. Однодоменное анти-BCMA антитело разводили до конечной концентрации 10 мкг/мл. Добавляли 100 мкл однодоменного анти-BCMA антитела (10 мкг/мл), в каждую лунку добавляли 2 мкл белка BAFF (5 мкг/мл) для равномерного перемешивания. Козий анти-кроличий IgG HRP разводили (1:5000), 100 мкл/лунку, инкубировали в течение 1 ч при 37°C. Добавляли хромогенный раствор ТМВ, 100 мкл/лунку, и давали возможность реагировать в темноте в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением 2М H₂SO₄ из расчета 50 мкл/ лунку. Значение OD измеряли при 450 нм. На фиг. 6 показано, что однодоменное анти-BCMA антитело может конкурентно ингибировать связывание белка BAFF с белком BCMA. Различные однодоменные анти-BCMA антитела могут конкурентно ингибировать связывание белка BAFF с белком BCMA, и степень ингибирования колеблется от 34 до 92%.

Пример 8: исследование однодоменного анти-BCMA антитела в качестве распознающего антитела, нацеленного на BCMA-специфический антиген на CART-клетке.

1) Конструирование вектора.

Синтезировали ген однодоменного анти-BCMA антитела и ген структуры.

SAR второго поколения. Два гена были сплайсированы с использованием ПЦР с перекрывающимися праймерами с получением гена BCMA SAR. После получения синтетического гена проводили молекулярное клонирование. Сначала получали продукты ПЦР двух фрагментов гена. Затем проводили ПЦР с перекрывающимися праймерами с получением гена SAR BCMA со структурой SAR второго поколения, в которой два фрагмента были связаны. Посредством ферментативного расщепления Pre-вектора и гена BCMA SAR, лигирования, трансформации, клонирования, реконструкции плазмиды и секвенирования получали BCMA SAR-экспрессируемый лентивирусный вектор Pre-Lenti-EF1 BCMA с правильной последовательностью.

2) Упаковка лентивируса.

За сутки до упаковки вируса клетки 293Т переваривали трипсином и помещали на культуральную чашку 150 см. Клетки инкубировали в культуральном боксе с 5% CO₂ в течение 8-24 ч. Когда прикрепленные клетки достигли 80% общей площади культуральной чашки, клетки 293Т трансфектировали. Pre-Lenti-EF1 BCMA SAR:psPAX2:pMD2G=4:3:1 котрансфектировали с липофектаминоом 2000. Супернатант с вирусом собирали через 48 ч и центрифугировали при 4°C при 1250 об/мин в течение 5 мин для удаления мертвых клеток 293Т и клеточного дроба. Затем супернатант вируса фильтровали, концентрировали, упаковывали и хранили в холодильнике при -80°C.

3) Получение CART-клеток.

10 мл свежей крови отбирали у здоровых добровольцев. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли с помощью раствора для выделения лимфоцитов, и затем выделяли Т-клетки и очищали с помощью магнитных шариков. 2×10⁶ Т-клеток/ лунку высевали в 6-луночный планшет, культивировали в культуральной среде x-vivo 15, содержащей IL-2 (1000 Ед/мл), и стимулировали анти-CD3 в течение 24 ч. Через 24 ч стимуляции добавляли вирусный раствор BCMA и инфицировали в течение ночи. На вторые сутки добавляли 2 мл культуральной среды. Через 6-7 суток инфицирования экспрессию

CAR оценивали с помощью проточной цитометрии. Положительный уровень экспрессии анти-BCMA-CAR трансфектированными Т-клетками анализировали с использованием биотинилированного BCMA проточной цитометрией.

4) Определение киллингового эффекта.

В тесте оценки киллингового эффекта использовали набор для определения LDH (Promega). Клетки CART/Т-клетки: клетки-мишени использовали с четырьмя градиентами, которые составляли 0,5:1, 1:1, 2:1 и 4:1 соответственно. Клетки Daudi использовали из расчета 3×10^4 /лунку, и в остальные лунки добавляли 200 мкл культуральной среды, содержащей X-VIVO/культуральной среды 1640. 96-луночный планшет культивировали в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. Через 17 ч в лунку с максимальным высвобождением добавляли 20 мкл лизата и клетки равномерно перемешивали до полного разрушения. 96-луночный планшет инкубировали в CO₂-инкубаторе в течение 2 ч. Через два часа оценивали лунки с максимальным высвобождением. После полного лизирования клеток-мишеней 50 мкл супернатанта отсасывали из каждой лунки и переносили в 96-луночный планшет с плоским дном, и затем в каждую лунку добавляли 50 мкл раствора субстрата, проявление проводили в течение 30 мин в темноте. Через 30 мин смесь оценивали в отношении изменения цвета, где цвета лунки с максимальным высвобождением MM.1S и лунки с клеткой CART должны быть темнее. Микропланшетный ридер использовали для измерения при длине волны 490 нм. Результаты оценки киллинга приведены на фиг. 7. Т-клетки, модифицированные химерным антигенным рецептором BCMA, могут специфически индуцировать гибель BCMA-положительных клеток с очень высокой киллинговой активностью, более 20%, и не оказывают киллингового эффекта на BCMA-отрицательные клетки.

Приложение 1.

После дова- тель- ность	CDR1	CDR2	CDR3	Группа клонов
1	TYFMA	GGIRWSDGVPHYADSVKG	CASRGIADGSDFGS	G3
2	IKAMA	AYIRSGGTTNYADSVKG	CNADYSPPGSRFPDLGP	G1
3	ANTM	ARTSTDGRTNYADSVKG	CNANWLSKFDY	NG7
4	VNAVA	AYIRRSRGSTNYADSVKG	CNADF ^o GSDYVVLGS	G5
5	IKALA	AYITSGGNTNYADSVRG	CNADFGE ^o GTIIISLGP	G9
6	INAMA	AALTSGGNTNYADSVKG	CNADF ^o GTAGLVVLGP	G7
7	INAMA	AYIRSNGRNTNYADSVKG	CNADY ^o GGPPVSI ^o GP	G6-2
8	IKAMA	AAVTSGGSTHYLDSVKG	CNADF ^o GTDYVDLGP	G10
9	INAMG	AAITKSNINNYADSVKG-	CNGFFALPGYSSEFGP	G2
10	MNRMG	ADIRDGGSTIYSDSVKG	CNAGRTGDRFNLVAY	G8
11	GYAMA	AAITSSSSNSAPYYANSVKG	CAARYG ^o TKRYVAREYDS	G17
12	INGMG	ARIDSRGSAYYADFVEG	CFAWQGAETY	G25
13	TYAMA	AYITNGGSTBYAASVKG	CNGATRGAQLVFD	NG1
14	NYAMA	AAISVSANSAPYYANSVKG	CAARYG ^o TKRYVAREYDS	NG20
15	LNAMG	ARIAADGSTHYADSVEG	CFAWLGTDTY	NG21
16	NNAMG	ARIDSGGITRYADSLKG	CFAHVGGTI	G14
17	INSMG	ASITGGGSSRYADSVKG	CNTIPPARTQSDHGWEYDY	NGS1
18	IN-MS	ATTRHDS ^o THYSDSVKG	CSGFFLDGSTWHPY	G12
19	INAMA	AYIRSNGSTNYADSVKG	CNGFFTLPGYSSEFGP	G6
20	INAMG	AGITKGGRTNYADSVKG	CNGLCSGRECYGDSLFAA	G22#
21	INAMA	AYIRSNGRNTNYADSVKG	CSGFFLDGSTWHPY	G6-1
22	DYAIG	SCITSSSDGSTHYADSVKG	CATPWVTYCPENLLFSY	G13#
23	DYAIG	SCITSSSDGSTYYADSVKG	CATPWVTYCPENLLFSY	G13-2#

046001

24	IKAMG	AAITSGGSTNYADSVKG	CNGFFEYRGLQLGP	G31
25	IRAMT	AVLTSAGKPMYADSVKG	CNADFGTGPGSVVLGP	G4
26	IEAMG	AAITSGDSTNYADSVKG	CNALMVVVRAGSNPEIGP	NG2
27	DYAIG	SCITSSSDGSTYYADSVKG	CATPWVTYCPENLLFSY	G13-3#
28	LDAVG	ARIDRRGSTYYAVSVEG	CFAWQGAETH	G20
29	FNDMG	AAITSSRNTLYVDSVKG	CNPYPSPNNY	NG3
30	INAMG	AAITRSGKTNADSVKG	CNGFYGSEFGP	NG4
31	RYAVG	ASITWSGDYTYKDSVKG	CAADKSSFRLRGPGLYDY	NG5
32	YYAIG	SCITSSRDGTTHYADSVKG	CATPWVTYCPENLLFSY	++
33	YYAIG	SAISNIDDDTYEDSVKG	CAADKDVVVVRTGLSESDY	NG8
34	INAMA	AVITSGGRTMYAESVKG	CNGDWGSEGRVDLGP	NG9
35	IGDME	ASISAGPEMRSAGTPTYAKSV EG	CNADVLTYNGRYSRDVY	NG10
36	INMS	ATITRHDSTHYSDSVKG	CSGFFLDGSTWRPY	G12-1
37	GYAVA	AAITSSDNSSPYANVVKG	CAARYGTKRYVAREYDS	
38	INAMA	AYIRSSGTTMYADSVKG	CNGDYSPPGSTYDPLGP	NG11
39	DYAIG/YCPENLLFS Y	SCITSSDGSTYYADSVKG/ AAIRWSDGVPHYTDSVKG	CATPWVN/CASRGIADGSDFG SY	G15 (bi)
40	ATTMA	ALITSDWHITKYADSVKD	CYARQAFSEPR	G11
41	IDAMG	ARLGSNGFTQYDTSVEG	CFAWLGQDTV	NG12
42	NYAMG	ASVTRSGDNTYYKDSAKG	CAADKSSFRLRGPVYDY	NG14
43	VMLMG	ASITSADYTTYAESVEG	CKVIAATVWGQETQVRQLF	NG13
44	ARSMT	AVIMGGSTMYADSVKG	CNADWGEVGFNLGP	G21
45	TYAIG	AAISRRGNKTDYAESVKG	CAASARNFIGTQPLDYDY	NG23
46	NYALG	AAIDWRHSSYYADSVKG	CAASSLPSSAPRQYDY	NG15
47	NYAMG	AAIVCGSDSTRYADSVKG	CASSSDPRVYIASTLDY	NG16
48	MFIMG	AAISRNLSLTYFQSVKG	CNADYGPPVSI GP	G23
49	IKAMG	AGIVSSGNTNYADSVKG	CNALVVVTSASGP ELAS	NG17
50	TYFMA	CNADYSPPGSRFPDLGP	AGIVSSGNTNYADSVKG	G1-3

046001

51	NYAIA	SSTGSDGNLYTPSVRG	CVAGKRPVITTWIALDA	NG18
52	IDSMR	AHITSTGRTNYADAVKG	CNMVTTTPYMH	NG24
53	ENAMG	AAITSSRSTLYIDSVKG	CNPYPSPNSY	NG25
54	ANKMG	ARISTDGRNTYADSVKG	CNANWLDKYDY	NG19
55	ARSMT	AVITSGGSTMYADSVKG	CNADWGEVGFVNLGP	NG26 (G21-1)
56	FNGVA	AVIRSGGNTLYADSVKG	CNVDYSPPGSLVPLGP	G18
57	INAMG	AAITRGGSTNYADSVKG	CNGLCSDDRCYGDSL FAP	G16
58	LDAVG	ARIDSRGSAYYADSVKG	CFAYYGAQISFGP	G24
59	LDAMG	AHIDDDRGTAYYADFVKG	CFAWQGAETY	G19
60	VNAVA	AYIRRSRGSTNYADSVKG	CNAGRTGDRFNLVAY	G5-1
61	TYFMA	GGIRWSDGVPHYADSVKG	CNADYSPPGSRFPDLGP	G26
62	IKAMA	AYIRSGGTNYADSVKG	CASRGIADGSDFGS	G27
63	LYAMG	AYIRSGGTTNYADSVKG	CNADYSPPGSRFPDLGP	G1-2
64	TYAMG	AAISRRGNKTDYAESVKG	CAASARNFIGTQPLDYDY	G28
65	GYFMA	GGIRWSDGVPHYADSK	CASRGIADGSDFGS	G29
66	INAMG	AAITKSNININADSBKG	CNGFFTLPGYSSEEFGP	G2-1

Приложение 2.

После дова тель ность	Аминокислотная последовательность	Группа клонов
67	EVQLQASGGGLAQAGGSLRLSCTASGRFTFSTYFMAWFRQPPGKEREYVGGIRWSDGVPHYADS VKGRFTISRDNAKNTVYVYLMNSLKSEDTAVYFCASRGIDGSDFGSYGQGTQVTVSS	G3
68	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSIAKAMAWYRQAPGKQRELVAIIRSGGTTNYADSV KGRFTISRDI AKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNADYSPPGSRFPDLGPWGQGTQVTVSS	G1
69	QVKLEESGGGLAQPGGSLRLSCAASGLVFSANTMAWYRRAPGKQRELVARISTDGRTNYADSV KGRFTISRDNREKTVFLQMNRLNPDDTAVYYCNANWLSKFDYWGQGTQVTVSS	NG7
70	DVQLQASGGGLVQAGGSLRLSCVASGSIFSVNAVAVYRQAPGKQRELVAIIRSGSTNYADSV KGRFTISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNADFGSDYVVLGSGWGQGTQVTVSS	G5
71	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSIAKALAWYRQAPGKQRELVAIITSGGNTNYADSV RGRFTISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNADFGEGTIISLGPWGQGTQVTVSS	G9
72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSEFSINAMAWYRQAPGKQRELVAALTSGGNTHYADSV KGRFTISRDNAKNTWYVYLMNSLKPEDTAVYYCNADFGTAGLVVLGPWGQGTQVTVSS	G7
73	EVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINAMAWYRQAPGKQRELVAIIRSNGRNTNYADSV KGRFTISRDNAKNTVYVYLMNSLKLEDTAVYYCNADYGPVSI GPWGQGTQVTVSS	G6-2
74	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVVSGLLSIAKAMAWFRQPPGKQRELVAAVTSGGSTHYLDSV KGRFTISRDNANTVHLQMNSLKPEDTAVYYCNADFGTDYVDLGPWGQGTQVTVSS	G10
75	DVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCAVSISFSINAMGWYRQAPGKQRELVAITKSNINNYADSV KGRFTISTDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNGFFALPGYSSEEFGPWGQGTQVTVSS	G2
76	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGNIFDMNRMGWYRQPPGKQRELVAIDIRGGSTIYSDSV KGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPDDTAVYYCNAGRTGDRFNLAAYWGQGTQVTVSS	G8
77	DVQLQASGGGLVQHGGSLRLSCEASGRFTFSGYAMAWFRQAPGKEHEFVAATSSSSNSAPYYAN SVKGRFTISRDNAKNTVYVYLMNQLQTEDTAVYYCAARYGTRKYVAREYDSWGQGTQVTVSS	G17
78	DVQLQASGGGVVQAGGSLRLSCTASGSI RSINGMGWSRVAPGKQRDFVARIDSRGSAYYADSV EGRFTISRDNAKNTVYVYLVDTLKPEDTAVYYCFAWQGAETYWGLGTQVTVSS	G25
79	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIGDTYAMAWYRQAPGKQRDLVAIITNGGSTDYAASV KGRFTISRDNAKNTVYVYLMNSLKPEDTAVYYCNGATRGAQLVFDWGQGTQVTVSS	NG1

80	QVKLEESGGGLVQHGGSLRLSCAASGGTFSNYAMAWFRQAPGKEREFVAAISVSANSAPYYAN SVKGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKTEDTAVYYCAARYGTKRYVAREYDSWGQGTQVTVSS	NG20
81	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSVSLNAMGWSRVQPGSTRDFVARIAADGSTHYADSV EGRFTISGDAARNTVYLMNSLKPEDTAVYYCFAWLGTDTYWQGTQVTVSS	NG21
82	DVQLQASGGGLVQAGGSLTLSCAASGSIQDNNAMGWSRTPPGKQREFVARIDSGGITRYADSL KGRFTVSRDTGKNTVSLQMNSLKAEDTGVIYCFYHVGGTIWGQGTQVTVSS	G14
83	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLPSGGIFTINSMGWYRQAPGKQRELVASITGGGSSRYADSV KGRFTIMSRDNANKNMVYLMNSLKPEDTAVYYCNTIPPARTQSDHGEWYDYWGQGTQVTVSS	NGS1
84	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASSSIFSIINMSWYRQAPGNERELVATITRHDSTHYSDSVK GRFTISRDDDKNTIYLMNSLKPEDTAVYYCSGFFLDGSTWHPYWGQGTQVTVSS	G12
85	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIIVSINAMAWYRQAPGKQRELVAYIRSNGSTNYADSV KGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKLEDTAVYYCNGFFTLPGYSSEEFPGWQGTQVTVSS	G6
86	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASESIFSIINAMGWYRQAPGKQREYVAGITKGGRTNYADSV KGRFTISRDDAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNGLCSGRECYGDSLFAAWGQGTQVTVSS	G22#
87	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIIVSINAMAWYRQAPGKQRELVAYIRSNGRNTNYADSV KGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKLEDTAVYYCSGFFLDGSTWHPYWGQGTQVTVSS	G6-1
88	EVQLVESGGGLAQAGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCITSSSDGSTHYADS VKGRFTISRDNARNTVTLQINSLKPEDTAVYYCATPWVITYCPENLLFSYWQGTQVTVSS	G13#
89	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCITSSSDGSTYYADS VKGRFTISRDNANNTVHLQISNLKPEDTAVYYCATPWVITYCPENLLFSYWQGTQVTVSS	G13-#
90	EVQLVESGGGLVQAGGSLTLSCAVSGSSFSIKAMGWYRLAPGKQRELVAAITSGGSTNYADSV KGRFTISRDSAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNGFFEYRGLLEQLGPWQGTQVTVSS	G31
91	DVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIIVGIRAMTWYRQAPGKQRELVAVLTSAGKPMYADSV KGRFTISRDNANKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNADFGTPGSVVLGPWQGTQVTVSS	G4
92	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIILSIEAMGWYRQTLGKQRELVAAITSGDSTNYADSV KGRFTISRDKAKNMVYLMNSLKPEDTAVYYFCNALMVVRAGSNPEIGPWQGTQVTVSS	NG2
93	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEREGVSCITSSSDGSTYYADS VKGRFTISRDNANNTVHLQISNLKPEDTAVYYCATPWVITYCPENLLFSYWQGTQVTVSS	G13-#
94	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSARGVSLDAVGSRVAPGKQRDFVARIDRRGSTYYAVSV G20	G20

	EGRSTISRDNAKNTVYLQLDYLKPEDTAVYYCFAWQGAETHWGLGTQVTVSS	
95	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSHFSFNDMGWYRQDPWKGRDLVAAITSSRNTLYVDSV KGRFTISRDDAKNTVYLMNMLKPEDTAVYYCNPYPSPNNYWGQGTQVTVSS	NG3
96	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSPFTINAMGWYRQAPGKQRELVAAITRSCKTNYADSV KGRFTISGDNALTTVYLMNMLKPEDTAVYYCNGFYGSEFGPWGQGTQVTVSS	NG4
97	QVKLEESGGGLVQAGGSATLSCSAPGDTLSRYAVGWFRQPGQERDFVASITWSDYTYKDS VKGRFTISRDSVNNMVYLRMNSLKPEDTALYYCAADKSSFRLRGPGLYDYRGQGTQVTVSS	NG5
98	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYAIGWFRQAPGKEREGVSCISSRDGTHYADS VKGRFTISRDNAKNTVYLQIDSLKPEDTAVYYCATPWVTYCPENLLFSYWGQGTQVTVSS	NG6#
99	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLHYAIGWFRQAPGKEREWVSAISNIDDDTYEDS VKGRFTISRDNAKNTAYLQMNMLKPEDTAVYYCAADKDVVVVRTGLSESDYWGQGTQVTVSS	NG8
100	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSI FGINAMAWYRQAPGKQRELVAVITSGGRTMYAESV KGRFAISRDAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNGDWGSEGRVDLGPWGQGTQVTVSS	NG9
101	QVKLEESGGGLVQPGGTLRLSCAASGSI RSI GDMEWYRQAPGQRELVASISAGPEMRSAGTP TYAKSVEGRFTISRDNIKNMWVLMNSLRPEDTAVYSCNADVLTYNGRYSRDVYWGQGTQVT VSS	NG10
102	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASSI FSI NMSWYRQAPGNERELVATITRHDSTHYSDSVK GRFAISRDDDKNTIYLMNSLKPEDTAVYYCSGFFLDGSTWRPYWGQGTQVTVSS	G12-1
103	DVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCAASGRITLSGYAVAWFRQAPGKEREFVAAISSSDNSSPYAN VVKGRFTISRDNAKNTVYLMNSLQTEDTALYYCAARYGTRKYVAREYDSWGQGTQVTVSS	G17-1
104	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSI FSI NAMAWYRQAPGKQRELVAVIRSSGTTMYADSV KGRFTISRDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNGDYSPPGSTYPDLGPWGQGTQVTVSS	NG11
105	EVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDYYAIGWFRQAPGKEREGVSCITSSDGSTYYADS VKGRFTISRDNANNTVHLQISNLKPEDTAVYYCATPWVNYCPENLLFSYWGQGTQVTVSSQAQ VQLVESGGGLAQAGGSLRLSCTASGRTPSTYFMA WFRQPPGKEREYVGGIRWSDGVPHYTDSVKGRFTISRDNAKNTVYLMNSLKSEDVAVYFCAS RGIADGSDFGSYGQGTQVTVSS	G15 (b i)
106	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCGASGII FSAITMAWYRQAPGKQRELVALITSDWHTKYADSV KDRFSISRDNAKSTVHLQMNLSRSEDVAVYFCYARQAFSEPRWGQGTQVTVSS	G11

107	QVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGSSGRIDAMGWSRVAPGKQRDFVARLGSNGFTQYDISV EGRFTISGDVAKNTIYLQMDLKPEDTAVYYCFAWLGGDTVWGQGTQVTVSS	NG12
108	QVQLVDSGGGLVKAGASLRLSCAASGDALFNAMGWFRQGGPKERDFVASVTRSGDNTYYKDS AKGRFTISRDDAKNTVYLLQMNLSLKPEDTAVYFCAADKSSFRLRCPGVYDYRGQGTQVTVSS	NG14
109	DVQLVDSGGGLVQAGGSLRLSCAVSGSDGRVMLMGWYRQAPGQQRDLVASITSADYTTAIESV EGRFTISTDNNKNTVYLLQMNLSLKPEDTAVYFCVIAATVWGQETQVRQGLTFWGQGTQVTVSS	NG13
110	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGSISSARSMTWYRQALGKQRELVAIVMGGGSTMVADSV KGRFTISRDNKNTVYLLQMNLSLKPEDTAVYYCNADWGGVGFNLPWPWGQGTQVTVSS	G21
111	DVQLQASGGGLVQIGDSVRLSCIASGGTFRTYATIGWFRQAPGAEREFVAATISRRGNKYAESV KGRFTVSRDNAENTVYLLQMNLSLKPDDMGVYYCAASARNFIGTQPLDYDYWGQGTQVTVSS	NG23
112	QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGWNLGNYALGWFRQAPGKEREFVAATDWRHSSYYADSV KGRFTISRDNKNTVYLLQMSLKLIEDTRLYYCAASSLFPSSAPRQYDYWGQGTQVTVSS	NG15
113	DVQLVDSGGGLVQAGGSLRLSCVASGRTFESNYAMGWYRRRPGLEREFVAATVSGDSTRYADS VKGRFTISRDNKNTVYLLQMNLSLKPEDTAVYYCASSDPRVYIASTLDYWGQGTQVTVSS	NG16
114	QVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSMFIMGWFRQAPGKERELVAATSRNSNLTYFFQS VKGRFTISRDNKNTVYLLQMNLSLKLIEDTAVYYCNADYGPVSIQPWGQGTQVTVSS	G23
115	QVKLEESGGGWVQPGGSLRLSCVVSGRILSIKAMGWYRQAPGKQREYVAGIVSSGNTNYADFV KGRFTISGDNAKNTVFLQMNLSLKPEDTAVYYCNALVVVTSASGPELASWGQGTQVTVSS	NG17
116	DVQLVDSGGGLAQAGGSLRLSCTASGRTFSTYFMAWFRQPPGKQRELVAIVRSGGTTNYADSV KGRFTISRDJAKNTVYLLQMNLSLKPEDTAVYYCNADYSPPGSRFPDLGPWGQGTQVTVSS	G1-3
117	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLDNYAIAWFRQAPGREREWVSSGSDGNLYTPSVR GRFTISRDNKNTVYLLQMNLSLKPEDTAVYYCVAGKRPVITTWIALDAWGQGTQVTVSS	NG18
118	DVQLVDSGGGLVQAGGSLRLSCAASGTFSSIDSMRWFRRAPGKEREFVAHITSTGRNTYADAV KGRFTISRDNKNTVWLLQMDNLKPDDTAVYYCNMVTTPYMHWGQGTQVTVSS	NG24
119	QVKLEESGGGLVQAGGSLKLSVAVSGSRFSENAMGWYHQAPDKQRTLVAATSSRSTLYIDSV KGRFTISRDNKNTVYLLQMNLSLKPEDTGYYCNPYPSPNSYWGQGTQVTVSS	NG25
120	QVKLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLVFSANKMGWYRQAPGKQRELVAIVSTDGRNTYADSV KGRFTISRDNKNTVFLQMNLSLNPDDTAVYYCNANWLDKYDYWGQGTQVTVSS	NG19
121	QVKLEESGGGLVEPGGSLRLSCVASGSISSARSMTWYRQAHGKQRELVAIVTSGGSTMVADSV	NG26 (

046001

	KGRFTISRDSAKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNADWGEVGFVNLGPWGQGTQVTVSS	G21-1)
122	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSI FGFNGVAWFRQAPGKQRELVAVIRSGGNTYADSVK GRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNVDYSPPGSLVPDLGPWGQGTQVTVSS	G18
123	EVQLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIASINAMGWYRQAPGKQRELVAAITRGGSTNYADSV KGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNGLCSDDRCYGDSLFPWPWPGTQVTVSS	G16#
124	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCLVSGRGSVSLDAVGSRVAPGKQRDFVARIDSRGSAYYADSV EGRFTISRDNKNTVYLLQVDTLKPEDTAVYYCFAYYGAQISFGPWGQGTQVTVSS	G24
125	DVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCVVSGRGVNLDAMGWSRVAPGKQRDFVAHIDDRGTAYYADFV KGRSTISRDNKNTVYLLQVDTLKPEDTAVYYCFAWQGAETYWGLGTRVTVSS	G19
126	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGSIFSVNAVAVYRQAPGKQRELVAYIRRSGSTNYADSV KGRFTISRDNKNTLYLLQMNSLKPDDTAVYYCNAGRTGDRFNLVAYWGQGTQVTVSS	G5-1
127	EVQLVESGGGLAQAGGSLRLSCTASGRTPSTYFMWFRQPPGKEREYVGGIRWSDGVPHYADS VKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNADYSPPGSRFPDLGPWGQGTQVTVSS	G26
128	EVQLQASGGGLVQPGGSLRLSCVASGSIFSIKAMAWYRQAPGKQRELVAYIRSGGTTNYADSV KGRFTISRDLAKNTVYLLQMNSLKSEDTAVYFCASRGIADGSDFGSYGQGTQVTVSS	G27
129	EVQLVESGGGLVQAGASVRLSCAASGRANSLYAMGWFRQAPGKQRELVAYIRSGGTTNYADSV KGRFTISRDLAKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNADYSPPGSRFPDLGPWGQGTQVTVSS	G1-2
130	EVQLVESGGGLVQIGDSVRLSCIASGGTFRTYAMGWFRQAPGAEREFVAATISRRGNKTDYAES VKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPDDMGVYYCAASARNFIGTQPLDYDYWGQGTQVTVSS	G28
131	QVKLEESGGGMVQAGGSLRLSCVASGRSFGYFMWFRQPPGKEREYVGGIRWSDGVPHYADS VKGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKSEDTAVYFCASRGIADGSDFGSYGQGTQVTVSS	G29
132	QVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIPTSTNAMGWYRQAPGKQRELVAATTKSNNTNYADSV KGRFTISRDNKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCNGFFTLPGYSSEEFGPWGQGTQVTVSS	G2-1

Приложение 3.

Последовательность	Нуклеотидная последовательность	Группа клонов
133	GAGGTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGATTGGCGCAGGCTGGGGGCTCTCTGAGACTCTCC TGACAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTACCTATTTTCATGGCCTGGTCCGCCAGCCTCCAGGG AAAGAGCGTGAATACGTAGGCGGTATTAGGTGGAGTGATGGTGTCCACACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATTTGCAAATGAAC AGCCTGAAATCTGAGGACACGGCCGTTTATTTTGTGCATCACGGGGTATTGCGGATGGATCT GACTTTGGTTCCCTACGGCCAGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G3
134	GAGGTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGATTGGCGCAGGCTGGGGGCTCTCTGAGACTCTCC TGACAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTACCTATTTTCATGGCCTGGTCCGCCAGCCTCCAGGG AAAGAGCGTGAATACGTAGGCGGTATTAGGTGGAGTGATGGTGTCCACACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATTTGCAAATGAAC AGCCTGAAATCTGAGGACACGGCCGTTTATTTTGTGCATCACGGGGTATTGCGGATGGATCT GACTTTGGTTCCCTACGGCCAGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G1
135	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTAAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGACTCGTCTTCAGTGCCAATACCATGGCCTGGTACCGCCGGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCGCACGTATTAGCACTGACGGACGTACAAACTACGCGGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCGAGAAGACGGTGTCTGCAAATGAACAGG CTGAAACCCTGACGACACGGCCGCTATTACTGTAATGCAAAC'TGGCTCAGTAAATTTGACTAC TGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG7
136	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTGCAATGCCGTGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAACAGCGCGAGTTGGTCGCATATATACGTCGTAGTGGTAGCACAACACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCCTGAGGACACAGCCGCTATTACTGTAATGCAGATTCGGTAGCGACTATGTCGTC CTCGGTTCTGGGGCCAGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G5

137	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAAAGCCTTGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCATATATTACTAGTGGTGGTAACACAACTATGCAGACTCCGTG AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTATATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACAGCCGTCTATTACTGTAATGCAGATTTCCGAGAAGGGACTATCATA TCCCTTGGACCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G9
138	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCAATTCAGTATCAATGCCATGGCGTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGCACTTACTAGTGGTGGTAACACTCACTATGCGGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTAATGCAGATTTCCGAACTGCGGGTTTGGTA GTGCTGGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G7
139	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGTCAGTATCAATGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCATATATTCGTAGTAATGGCCGCACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACTTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTAATGCAGACTACGGGCCCTCCAGTATCCATT GGTCTTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G6-2
140	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGTCTCTGGAAGTCTCCTCAGTATCAAAGCCATGGCCTGGTTCGCCAGCCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGCTTACTAGTGGTGGGAGCACACTATTTAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAACACGGTGCATCTGCAAAATGAACAGCCTG AAACCTGAGGACACAGCTGTCTATTACTGTAATGCAGATTTCCGTAAGTACTGACTATGTCGACTTA GGGCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G10
141	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGTCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAACAGCGGAGTTGGTCGCAGCTATTACTAAAAGTAATAACATAAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCACAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTAATGGATTCTTCGCTTGGCTGGGTACAGT	G2

	AGTGAAGAATTGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
142	GAGGTACAGCTGGTGAATCTGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAACATCTTCGATATGAAATCGGATGGGCTGGTACCGCCAGCCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGATATTCGTGATGGCGGTTCTACAATTTATTCAGATCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGCACACAGCGGTATTATTGTAATGCGGGGCGACAGGGGATCGTTTAAAT TTGGTGGCGTATTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G8
143	GATGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGAGGCTTGGTGCAGCACGGGGCTCTCTGAGACTCTCC TGTGAAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTGGCTATGCCATGGCCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGAACATGAATTTGTAGCAGCTATTAGCTCAAGTAGTAAATAGTGCCCCATACTATGCAAAT TCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACAACGGTTTATCTACAAATG AACAACTACAAACTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCCCGGTACGGTACGAAACGG TACGTGCCCCGGGAGTATGACTCGTGGGGCCAAGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G17
144	GATGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGAGGCGTCGTGCAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGACAGCCTCTGGAAGCATCCGCAGTATCAATGGCATGGGCTGGTCCCGGCTGGTCCAGGG AAGCAGCGGACTTCGTCGCAGTATTGATAGTAGGGTAGCGCATACTAATGCAGACTCCGTA GAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAGTGGACACG CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTATTATTGCTTTGCGTGGCAGGGTGCGGAAACATATTGG GGCCTGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G25
145	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGCGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGGCGATACCTATGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGACTTGGTCGCATATATTACTAATGGTGGTAGCACGGACTACGCAGCCTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTACTACTGTAAATGGAGCTACCGTGGTGCACAGTTAGTC TTCGACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG1

146	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGCACGGGGGCTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAGGCACGTTTCACTAATAATGCCATGGGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGAGCGTGAATTTGTAGCAGCTATTAGCGTGAGTGCTAATAGTGCCCCATACTATGCAAAT TCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTTTATCTGCAAATG AACAGCCTAAAACTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCCCGGTACGGTACGAAACGA TACGTCGCCCGGAGTATGACTCGTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	NG20
147	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGCGACTCTCC TGCGCAGCCTCTGGAAGTAGCGTCAGTCTCAATGCCATGGGCTGGTCCGCCGTGCAACCAGGA AGTACGCGGACTTCGTTCGCACGGATTGCTGCCGATGGTAGCACTACTATGCAGACTCCGTG AGGGCCGGTTACCATCTCCGGGACGCCGCCAGGAACACGGTGTATCTACAAATGGATTCCG TGAAACCCGAAGACACGGCCGTCTATTACTGTTTTGCGTGGCTGGGTACGGACACGTAAGGG GCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	NG21
148	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGACACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGCGGATAACAATGCCATGGGCTGGTCCGCCACGCCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTTCGTTCGCACGTATAGATAGTGGGGGGATCACACGCTATGCAGACTCCCTG AAGGGCCGATTCACTGTCTCCAGAGACACCGCAAGAACACGGTGTCTCTGCAAATGAACAGC CTGAAAGCTGAGGACACAGGCGTCTATTACTGTTTTGCACATGTCCGGTGGTACTATCTGGGGC CAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	G14
149	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTTTACCCTCTGGAGGCATCTTCACTATCAATAGCATGGGCTGGTATCGGCAGGCTCCAGGG AAACAGCGGAGTTGGTTCGCAAGTATCACTGGTGGTGGTAGTTCACGTTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCAATCATGTCCAGAGACAACGCCAAGAACATGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTATTACTGTAATACAATCCCCCGGCCCGGACCCAAAGC GATCATGGGGAGTGGTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	NGS1
150	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGAGGGTCTCTGAGACTCTCC TGCGCAGCCTCTAGCAGCATCTTCACTAATAATGAGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAC GAGCGCGAGTTGGTTCGCAACTATTACACGGCATGATAGCACACACTATTCAGACTCCGTGAAG GGCCGATTACCATCTCCAGAGACGACGACAAGAACACGATATATCTGCAAATGAACAGCCTG AAACCTGAGGACACGGCCGCTATTACTGTTCTGGGTTTTTCTGGACGGTAGTACCTGGCAC</p>	G12

	CCATATTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
151	GAGGTACAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGTCAGTATCAATGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCCGATATATTCTAGTAATGGCAGCACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCAATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTCTACCTGCAAATGAACAGC CTGAAACTTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTAATGGATTCTTCACTTTGCCTTGGGTACAGT AGTGAAGAATTTGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G6
152	GAGGTACAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGAGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGAGAGCATCTTCAGTATCAACGCCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTATGTCGAGGCATTACTAAGGGTGGGCTACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACGACGCCAAGAATACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAAGACACGGCCGTCTATTACTGTAATGGTTTGTGCTCAGGCAGAGAGTGTAT GGGGACTCCCTTTTTGCCGCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCAGGATCCGAA CAAAAACGATCAGCGAAGAAGATCTGAACCATCACCATCACCATTAGTGA	G22#
153	GAGGTACAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGTCAGTATCAATGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCCGATATATTCTAGTAATGGCCGCACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCAATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACTTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTTCTGGGTTTTTCTGGACGGTAGTACCTGG CACCCATATTGGGGCCAGGGCACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G6-1
154	GAGGTACAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAGGATTGGCGCAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACATTTCCGATGATTATGCCATAGGCTGGTFCGCCAGGCCCCAGGG AAGGAGCGTGAGGGGTCTCATGTATTAGTAGTAGTATGGTAGCACACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAGGAACACGGTACTCTGCAAATAAAC AGCCTGAAACCTGAGGATACGGCCGTTTATTACTGTGCGACCCCTGGGTGACCTATTGCCCC GAGAACCCTTCTGTTTAGTTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G13#

155	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCGATGATTATGCCATAGGCTGGTCCGCCAGGCCCCAGGG AAGGAGCGCGAGGGGTCTCATGTATTACGAGTAGTGATGGTAGCACATACTATGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAACACACGGTGCATCTGCAAATAAGC AACCTAAAACCTGAGGATACGGCCGTTTATTACTGTGCGACCCCTGGGTGACCTACTGCCCC GAGAACCTTCTGTTTAGTTACTGGGGCCAGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	G13-2#
156	<p>GAGGTACAGCTGGTGAATCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGTCTCTGGAAGCAGCTTCAGTATCAAGCCATGGGCTGGTACCGCTGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCGCAGCAATTACTAGTGGTGGTAGCACGAACTATGCCGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAGCGCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACAGCCGCTATTACTGTAAATGGTFTTTTCGAGTATAGGGGTCTTGAA CAATTGGGCCCTGGGGCCAGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	G31
157	<p>GATGTGCAGCTGCAGCCGCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGTCGGTATCCGTGCCATGACGTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCGCAGTCTTACTAGTGTGGTAAACCTATGTATGCCGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAGCCAAAGAACACGGTATATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTATTACTGTAAACGAGATTTCCGGACTCCGGGTTCAGTA GTACTGGTCCCTGGGGCCAGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	G4
158	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCCTCAGTATCGAGGCCATGGGCTGGTACCGCCAGACTCTTGGG AAGCAGCGCGAATTGGTCGCAGCTATTACTAGTGGTGTAGCACAACTATGCAGACTTCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAGCCAAAGACATGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTATTCTGTAAATGCCCTAATGGTAGTTAGGGCTGGCTCG AATCCCAGAAATGGTCCCTGGGGCCAGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	NG2
159	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCGATGATTATGCCATAGGCTGGTCCGCCAGGCCCCAGGG AAGGAGCGTGAGGGGTCTCATGTATTAGTAGTAGTGATGGTAGCACATACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATAAAC AGCCTGAAACCTGAGGATACGGCCGTTTATTACTGTGCGACCCCTGGGTGACCTACTGCCCC</p>	G13-3#

	GAGAACCTTCTGTTTAGTTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
160	GAGGTACAGCTGGTGAATCTGGGGAGGATTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTGTCC TGTGTAGTCTCTGCAAGGGCGTCAGTCTCGATGCCGTGGGTGGTCGCGCGTGGCTCCAGGG AAGCAGCGGACTTCGTCGCAGTATTGATCGAAGGGGTAGTACATACTATGCAGTGTCCGTA GAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAACTGGACACG CTGAAACCTGAGGACACGGCGTCTATTATTGTTTTGCATGGCAGGGTGGGAAACACATTGG GGCCTGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G20
161	CAGGTAAAGCTGGAGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGACCCCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAGCCACTTCAGTTTCAATGACATGGGCTGGTATCGCCAGGATCCGTGG AAGGGCGGACTTGGTCGCGGCTATTACTAGTAGTCGTAACACACTTTATGTAGACTCCGTG AAGGGCCGTTACCATCTCCAGAGACGACGCCAAGAACACGGTGTATCTACAAATGAACAAC CTGAAACCTGAGGACACAGCGTCTATTACTGTAACCCGTACCCTTCCCCAAATAACTACTGG GGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG3
162	CAGGTAAAGCTGGAGGAGTCTGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCCCTTCACGATCAATGCCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGAGCAATTACTCGTAGTGGTAAGACGAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCGAGACAACGCCCTGACCACGGTGTATCTGCAAAATGAACAAC CTGCAACCTGAAGACACGGCGTCTATTACTGTAATGGGTTCTACGGGTCTGAATTTGGGCC TGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG4
163	CAGGTAAAGCTGGAGGAGTCTGGGGAGGATTGGTCCAGGCTGGGGGTCTGCGACGCTCTCC TGTTTCAGCCCCTGGAGACACCTTAAGTAGATACGCCGTGGGCTGGTTCCGCCAGGGGCCAGGG CAGGAGCGTGATTTGTAGCATCCATTACCTGGAGTGGTATTACACATACTATAAAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAGTGTCAACAACATGGTGTATCTGCGAATGAAC AGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCCTGTATTACTGTGCAGCCGATAAGAGTTCCCTTAGACTC CGAGGCCCTGGATTAATGACTACAGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG5

164	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTGATTATTATGCCATAGGCTGGTCCGCCAGGCCCCAGGG AAGGAGCGGAGGGGGTCTCATGTATTAGTAGTAGGGATGGTACCACCCACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATAGAC AGCCTGAAACCTGAGGATACGGCCGTTTATTACTGTGCGACCCCTGGGTGACCTACTGCCCC GAGAACCTTCTGTTTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	NG6#
165	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTCGTACAGCCTGGGGGGTCACTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCGGGATTCACTTTGCATTATTATGCCATAGGCTGGTCCGCCAGGCCCCAGGG AAGGAGCGGAGTGGGTCTCTGCCATTAGTAATATTGATGATGACACATACTATGAAGACTCC GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGGTGTATCTGCAAAATGAAC AACCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCAGCAGATAAGGATGTAGTGGTAGTG CGTACGGGTCTCAGCGAGTCTGACTATTGGGGCCAGGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	NG8
166	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCGGTATCAATGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAACTGGTCGAGTTATTACCAGTGGTGGACGCACAATGTATGCAGAGTCCGTG AAGGGCCGATTGCCATCTCCAGAGACGTCGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAAGACACAGCCGCTATTACTGTAATGGAGACTGGGGGTCCGAGGGTAGGGTG GACCTTGGACCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTACCCGTCTCCTCA</p>	NG9
167	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGGACGCTGAGACTCTCC TGTGCCGCCTCGGAAGCATTCGCAGTATCGGCGACATGGAGTGGTACCGCCAGGCTCCAGGA CAGCAGCGGAGTTGGTCGCAAGTATTAGTGTGGCCCTGAGATGCGTAGTGTGTTACCCCA ACTTATGCAAAGTCCGTGGAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACATCAAGAACATGATG TGGCTGCAAAATGAACAGCCTGAGACCTGAAGACACGGCCGCTATTCTCTGTAATGCCGACGTT CTGACGTACTATAATGGTAGATACTCCCGAGATGTCTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTACCC GTCTCCTCA</p>	NG10
168	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGGCAGCCTCTAGCAGCATCTTCAGTATCAATATGAGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGGAAC GAGCGGAGTTGGTCGCAACTATTACACGACATGATAGTACACACTATTCAGACTCCGTGAAG GGCCGATTCCGCATCTCCAGAGACGACGACAAGAACACGATATATCTGCAAAATGAACAGCCTG</p>	G12-1

	AAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTTCTGGATTTTTCTGGACGGTAGTACCTGGGG CCATATTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
169	GATGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGACGCACCCCTCAGTGGCTATGCCGTGGCCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGA AAGGAGCGTGAGTTGTAGCAGCCATTAGCTCGAGTGATAATAGTAGCCCATATTATGCAAAT GTCTGTAAGGGTCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTTTATCTGCAAATG AACAGCCTGCAAACCTGAGGACACGGCCCTTTATTACTGTGCAGCCCGGTACGGTACGAAACGG TACGTCGCCCCGGGAGTATGACTCGTGGGGTCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G17 1
170	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTAGAAGCATCTTCAGTATCAATGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCCATATATTCGTAGTAGTGGTACCACAATGTATGCGGATTCCTGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTAACGGAGATTACTCCCCCGCCGAGCAGC TACCCTGACTTAGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG11
171	GAGGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATGCCATAGGCTGGTCCGCCAGGCCCCAGGG AAGGAGCGGAGGGGGTCTCATGTATTACGAGTAGTGATGGTAGCACATACTATGCAGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCTCTAGAGACAATGCCAACAACACGGTGCATCTGCAAATAAGC AACCTAAAACCTGAGGATACGGCCGTTTATTACTGTGCGACCCCTGGGTGAACTACTGCCCC GAGAACCTTCTGTTTAGTTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCACAGGCCAG GTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGATGGCCGAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGT ACAGCCTCTGGACGCACCTTACGTACCTATTTTCATGGCCTGGTCCGCCAGCCTCCAGGGAAA GAGCGTGAATACGTAGGCGGTATTAGGTGGAGTGATGGTGTCCACACTATACAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATTGCAAATGAACAGC CTGAAATCTGAGGACACGGCCGTTTATTTTGTGCATCACGGGTATTGCGGATGGATCTGAC TTTGGTTCTACGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCAGGATCCGAACAAAACTGATC AGCGAAGAAGATCTGAACCATCACCATCACCATTAGTGA	G15 (b1)

046001

172	CAGGTAAGCTGGAGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGGAGCATCTGGAATTATTTTAGTGCCACTACCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCACTGATTACTAGTGATTGGCACACAAAGTATGCAGACTCCGTG AAGGACCGATTCTCCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAGCACGGTGCACCTGCAAAATGAACAGC CTGAGATCTGAAGACACAGCAGTCTATTTTGTATGCCCCCAAGCCTTCAGTGAGCCTCGT TGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G11
173	CAGGTACAGCTGGTGGATTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGATTGTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCAGCGGCAGAATCGATGCCATGGGCTGGTCGCGGTGGCTCCAGGG AAGCAGCGGACTTCGTGCACTCTTGGCAGTAATGGATTACACAGTATGACATCTCCGTG GAGGGCCGATTACCATCTCCGGGACGTGCGCAAGAATACGATATATCTGCAAAATGGACAG CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTTTGGCTGGCTGGGGCAAGATACCGTGTGG GGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG12
174	CAGGTACAGCTGGTGGATTCTGGGGGAGGATTGGTAAAGGCTGGGGCATCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAGACGCCTTATTTAACTAGCCATGGGCTGGTTTCGCCAGGGGCCAGGG AAGGAGCGTGACTTTGTAGCATCTGTTACCAGGAGTGGTGATAATACATACTATAAAGACTCC GCCAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACGACGCCAAGAACACGGTATATCTGCAAAATGAAC AGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTTCTGTGCAGCAGATAAGAGTTCCTTTAGGCTC CGAGGCCCTGGAGTATATGACTACAGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG14
175	CAGGTACAGCTGGTGGATTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGTCTCTGGAAGCGACGGCCGAGTCATGCTCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG CAGCAGCGGACCTGGTCGATCTATTACTAGTGCAGATTACACAACCTATGCAGAATCCGTG GAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACAACAAGAACACAGTGTATCTACAAATGAACAGC CTGAAGCCTGAAGACACAGCCGTCTATTTTGTAAAGTAATTGGGGGACGGTCTGGGGCCAG GAGACCCAGGTCAGGCAGGGTTTGACATTCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG13
176	GAGGTACAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAGCATCTCCAGTGCCAGATCCATGACCTGGTACCGCCAGGCTCTAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCACTGATTATGGGTGGCGGTAGCACGATGTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTACAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTAATGCAGACTGGGGGGAGTCGGGTTCCG	G21

	AACCTAGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
177	GATGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGAGGATTGGTGCAAATGGGGACTCTGTGAGACTCTCC TGTATAGCCTCTGGAGGCACCTTCAGAACTTATGCTATCGGTTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGG GCTGAGCGTGAATTTGTAGCTGCCATTAGCCGGCGCGTAATAAGACAGATTATGCAGAGTCC GTGAAGGGCCGATTACAGTCTCCAGAGACAACGCCGAGAATACGGTGTATTTGCAAATGAAC AGCCTGAAACCTGATGACATGGGCGTTTATTACTGTGCAGCGTCCGGCGTAATTCATCGGC ACCCAGCCACTTGATTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG23
178	CAGGTAAAGCTGGAGGAGTCTGGGGAGGATTGGTACAGGCTGGGGGCTCTGTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATGGAACCTTGTAATTATGCCTTGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGAGCGTGAGTTGTAGCAGCTATCGACTGGCGTCATAGTTCATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACACCAAGAACAATGGTGTATCTGCAAATGAGCAGC CTGAAACTTGAGGACACGGCCTTTATTACTGTGCAGCATCAAGCCTATTCCTAGTAGTGCT CCCCGTCAGTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG15
179	CAGGTACAGCTGGTGGATTCTGGGGAGGATTGGTGACAGGCTGGGGGCTCTGTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTAATTATGCCATGGGCTGGTACCGCCGACGTCCAGGG CTGGAGCGTGAATTTGTAGCAGCTATTGTTGGGAGTGGTATAGCACAAGGTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAAC ACGCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGTCACTCCGACCCGCGGGTTAT ATAGCAAGTACTCTCGATTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG16
180	CAGGTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGAGGATTGGTGACAGGCTGGGGGCTCTGTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTATGTTTATCATGGGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGAGCGTGAATTAGTAGCAGCTATTAGCCGGAATAGTAATCTCACATACTATTTTCAGTCC GTGAAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATTTGCAAATGAAC AGCCTGAAACTTGAGGACACGGCCGTTTATTACTGTAATGCAGACTACGGGCCTCCAGTATCC ATTGGTCCCTTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G23

181	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTGGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGTCTCTGGAAGGATCCTCAGTATCAAGGCCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCTGGG AAGCAGCGCGAGTACGTCGCAGGTATTGTTAGCAGTGGTAATACAACTATGCAGACTTCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCGAGACACGCCAAGAACACGGTGTTCCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAAACACAGGCCGCTATTACTGTAATGCCCTAGTGGTCGTTACTAGTGCCTCG GGTCCCAGTTGGCTTCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	NG17
182	<p>GATGTACAGCTGGTGGATTCTGGGGGAGGATTGGCGCAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTACAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTACCTATTTCAATGGCTGGTTCCGCCAGCCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCGCATACATTCCGTAGTGGTGGTACGACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACATCGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACAGGCCGCTATTACTGCAATGCAGATTACTCCCCGCCCGCAGCCGG TTCCCTGACTTAGGTCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	G1-3
183	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTGGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGCGCAGCCTCTGGATTACCTTGATAAATTATGCCATAGCGTGGTTCCGCCAGGCCCCAGGG AGGGAGCGCGAGTGGTCTCATCAACTGGTAGTGATGGTAACCTTATATACACCGTCCGTGAGG GGCCGATTACCATTTCCAGAGACACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTG AAACCTGAGGACACAGGCCGTTATATTGTGTAGCAGGGAAGAGACCGTAATTACTACATGG ATTGCTTTGGACGCATGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	NG18
184	<p>GATGTACAGCTGGTGGATTCTGGGGGAGGCTGGGTGCAGGCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAACAATCTCCAGTATCGATTCATGCGCTGGTTCCGGCGGGCTCCAGGA AAGGAGCGGAATTTGTGCGACATATTACTAGCACGGTAGGACAACTATGCAGACGCCGTG AAGGGCCGATTTACCATCTCTAGAGACACGCCAAGAACACGATGTGGCTGCAAAATGGACAAC CTGAAACCTGACGACAGGCCGCTATTATTGCAATATGGTGACGACTCCTTATATGCAGTGG GGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA</p>	NG24
185	<p>CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTGGGTGCAGGCTGGGGGTCTCTGAAACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAGCCGCTTCAGTGAAAATGCCATGGGCTGGTATCACCAGGCTCCAGAC AAACAGCGCACCTTGGTCGCAGCTATTACTAGTAGTCGTAGCACTCTTTATATAGACTCCGTG AAGGGCCGCTTCACCATCTCCAGAGACACGCCAAGAACACGGTATATCTGCAAAATGAGCAAC CTGAAACCTGAGGACACAGGCCGCTATTACTGTAACCCGTAACCTTCCCCAAATTCCTACTGG</p>	NG25

	GGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
186	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTAAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGACTCGTCTTCAGTGCCAATAAGATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGTATTAGCAC'TGACGGACGTACAAACTATGCGGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCGAGAAGACGGTGTTCCTGCAAAATGAACAGC CTGAATCCTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTAATGCAAACCTGGCTCGATAAAATGACTAC TGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG19
187	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGGAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTGGCCTCTGGAAGCATCTCCAGTGCCAGATCCATGACCTGGTACCGCCAGGCTCACGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGTATTACTAGTGCCGTAGCACAATGTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAGCGCAAGAACACGGTGTATCTACAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTAATGCAGACTGGGGGAAGTCGGGTTGTG AACTTAGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	NG26 (G 21-1)
188	GAGGTACAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCGGTTCAATGGCGTGGCCTGGTTCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGTATTTCGTAGTGGTGGTAACACCGTCTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGTAATGTAGATTACTCCCCGCCCGGTAGTCTG GTTCTGACTTAGGTCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G18
189	GAGGTACAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCGCCAGTATCAATGCCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCGCAGTATTACTAGAGGTGGTAGCACAACACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTATATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCGGAGGACACGGCCGTCTATTTCATGTAATGGTTGTGCTCAGACGATCGGTGTTAT GGGGACTCCCTTTTTGCCCCCTGGGGCCCGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G16#

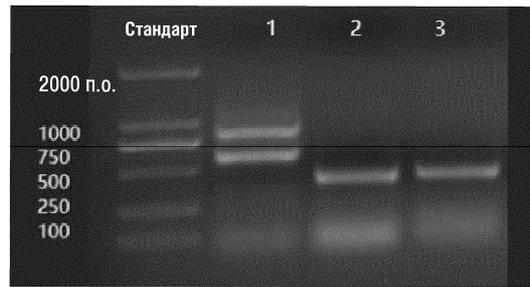
190	GAGGTACAGCTGGTGGAACTGGGGGAGGATTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTGTCC TGTCTAGTCTCTGGAAGGGGCGTCAGTCTCGATGCCGTGGGCTGGTCGCGGTGGCTCCAGGG AAGCAGCGGACTTCGTGCGACGTATTGATAGTAGGGGTAGCGCATACTATGCAGACTCCGTA GAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAGTGGACACG CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTTTTGCGTACTACGGGGCTCAAATATCTTTT GGTCCGTGGGGCCAGGGACCCAGGTCACCGTCTCTTCA	G24
191	GATGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGGAGGATTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTGTCC TGTGTAGTCTCTGGAAGGGGCGTCAATCTCGATGCCATGGGCTGGTCGCGGTGGCTCCAGGG AAGCAGCGGACTTCGTGCGACATATTGATGATAGGGGTACCGCATACTATGCAGACTTCGTA AAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAGTGGACACG CTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGCTTTGCGTGGCAGGGTCCGAAACATATTGG GGCTGGGGACCCGGTCAACGCTCTCCTCAGGATCCGAACCAAACTGATCAACGAAGAACAT CTGAACCATCACCATCACCATTATTGA	G19
192	GAGGTACAGCTGGTGGAACTGGGGGAGGCTGGTGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTGTCAATGCCGTGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAACAGCGGAGTTGGTCCGATATACGTCGTAGTGGTAGCACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGC CTGAAACCTGACGACACAGCCGTGATTATTGTAATGCGGGGGGACAGGGGATCGTTTAAAT TTGGTGGCGTATTGGGGCCAGGGACCCAGGTCACCGTCTCTCA	G5-1
193	GAGGTACAGCTGGTGGAACTGGGGGAGGATTGGCGCAGGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTACAGCCTCTGGACGCACCTTCAGTACCTATTTTCATGGCCTGGTCCGCCAGCCTCCAGGG AAAGAGCGTGAATACGTAGGCGGTATTAGGTGGAGTGATGGTGTCCACACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATTTGCAAAATGAAC AGCCTGAAACCTGAGGACACGGCCGTCTATTACTGCAATGCAGATTACTCCCCGCCGGCAGC CGGTTCCCTGACTTAGGTCCCTGGGGCCAGGGACCCAGGTCACCGTCTCTCA	G26
194	GAGGTGCAGCTGCAGGCGTCTGGGGGAGGCTGGTGCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAAAGCCATGGCCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGGAGTTGGTCCGATACATTCGTAGTGGTGGTACGACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACATCGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGC	G27

	CTGAAATCTGAGGACACGGCCGTTTATTTTTGTGCATCACGGGGTATTGCGGATGGATCTGCT TTGGTTCCCTACGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	
195	GAGGTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGGCTGGGGCTCCGTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGACGCGCCAACAGTTTGTATGCCATGGGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAGTTGGTCGCATACATTCGTAGTGGTGGTACGACAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACATCGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTATTACTGCAATGCAGATTACTCCCCGCCCGGACGCCGG TTCCCTGACTTAGGTCCCTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G1-2
196	GAGGTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGATGGTGCAAAATGGGGACTCTGTGAGACTCTCC TGTATAGCCTCTGGAGGCACCTTCAGAACTTATGCTATGGGTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGG GCTGAGCGTGAATTTGTAGCTGCCATTAGCCGGCGCGTAATAAGACAGATTATGCAGAGTCC GTGAAGGGCCGATTCACAGTCTCCAGAGACAACGCCGAGAATACGGTGTATTTGCAAATGAAC AGCCTGAAACCTGATGACATGGGCGTTTATTACTGTGCAGCGTCGGCGCGTAATTTTCATCGGC ACCCAGCCACTTGATTATGACTACTGGGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G28
197	CAGGTAAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGGAATGGTGCAGGCTGGGGCTCTCTGAGACTCTCC TGTGTAGCCTCTGGACGCTCCTTCGTTGGCTATTTTCATGGCTGGTTCCGCCAGCCTCCAGGG AAAGAGCGTGAATACGTAGGCGGTATTAGGTGGAGTGATGGTGTCCCACTATGCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATTTGCAAATGAAC AGCCTGAAATCTGAGGACACGGCCGTTTATTTTTGTGCATCACGGGGTATTGCGGATGGATCT GACTTTGGTTCCCTACGGCCAGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G29
198	GAGGTACAGCTGGTGGAACTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGGGGTCTCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGAAGCATCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGTACCGCCAGGCTCCAGGG AAGCAGCGCGAATTTGGTCGCAGCTATTACTAAAAGTAATAACATAAACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAAACCTGAGGACACGGCCGCTATTATTGTAATGGATTCTTCACTTTGCCTGGGTACAGT AGTGAAGAATTTGGTCCCTGGGGCCTGGGGACCCAGGTCACCGTCTCCTCA	G2-1

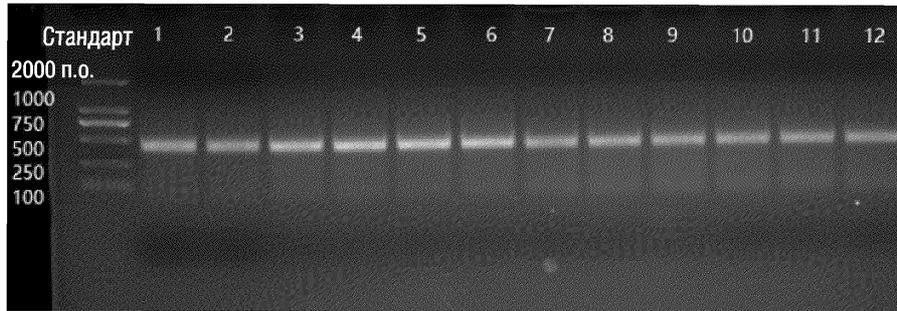
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Однодоменное анти-BCMA антитело, где указанное однодоменное антитело содержит CDR1, CDR2 и CDR3 варибельной области с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67.
2. Однодоменное анти-BCMA антитело по п.1, где указанное однодоменное антитело имеет аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67.
3. Однодоменное анти-BCMA антитело по п.1, где однодоменное антитело является гуманизированным.
4. Способ профилактики или лечения заболевания, связанного с патологической экспрессией BCMA, включающий введение пациенту указанного однодоменного антитела по любому из пп.1-3.
5. Способ по п.4, где заболеванием, связанным с патологической экспрессией BCMA, является множественная миелома.
6. Способ по п.4, где указанное однодоменное антитело может детектировать BCMA.
7. Способ по п.4, где указанное однодоменное антитело может блокировать взаимодействие BAFF и BCMA.
8. Способ по п.7, где указанное однодоменное антитело связано с одним или несколькими цитотоксическими агентами, ферментами, радиоизотопами, флуоресцентными соединениями или хемилюминесцентными соединениями.

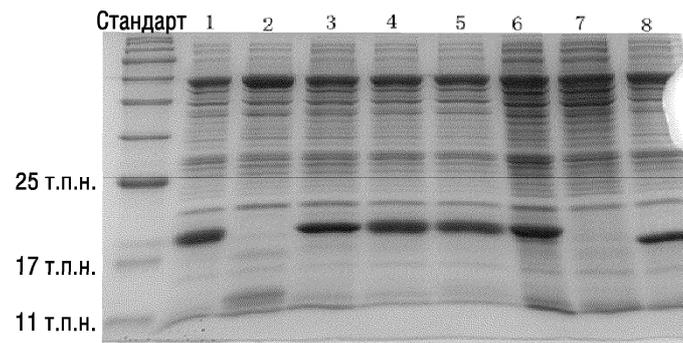
046001



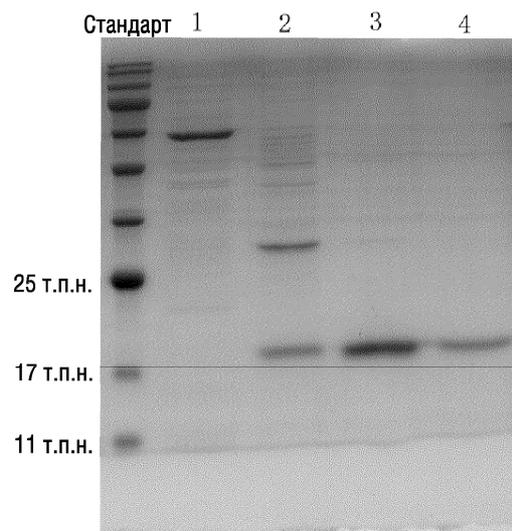
Фиг. 1



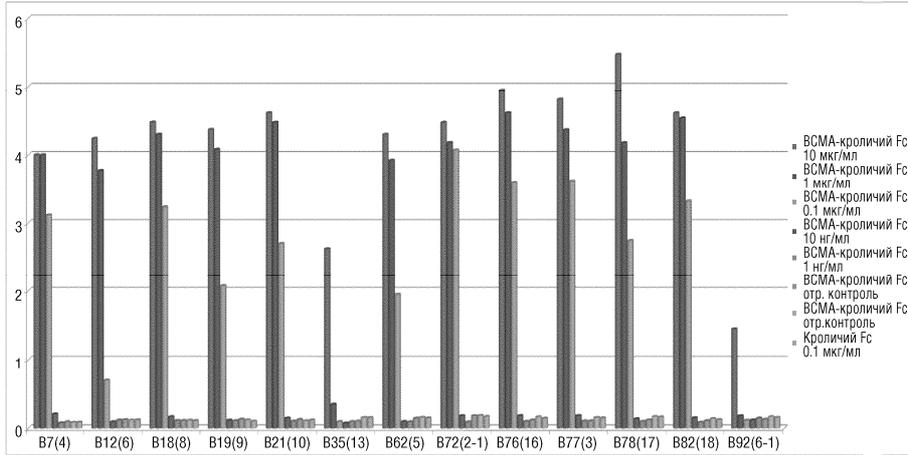
Фиг. 2



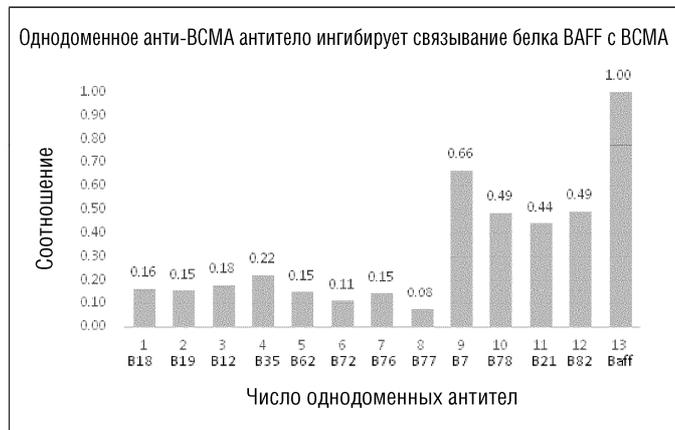
Фиг. 3



Фиг. 4

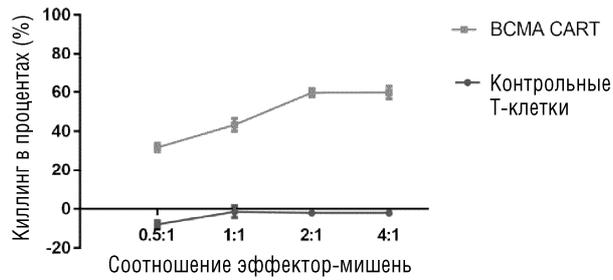


Фиг. 5



Фиг. 6

Киллинговый эффект ВСМА CART на клетках Daudi



Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2