



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112050** (13) **C2**
(51) МПК
C07K 16/36 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 02585	(72) Винахідник(и): Ванг Жуожі (CN/US), Мерфі Джон Е. (US), Пан Джунлянг (US), Джянг Хейян (US), Ліу Бінг (US)
(22) Дата подання заявки: 04.08.2009	(73) Власник(и): БАЄР ХЕЛСКЕР ЛЛСІ, 555 White Plains Road, Tarrytown, NY 10591, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.07.2016	(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/085,980	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 20040171538 A1, 02.11.2004 US 20060246071 A1, 02.11.2006 (Wolberg A S et al: "Mechanisms of autoantibody-induced monocyte tissue factor expression", THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 114, no. 5-6, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 391-396 Welsch D J et al: "Effect of lipoprotein-associated coagulation inhibitor (LACI) on thromboplastin-induced coagulation of normal and hemophiliac plasmas", THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 64, no. 2, 15 October 1991 (1991-10-15), pages 213-222
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.08.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2011, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2016, Бюл.№ 14	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2009/052702, 04.08.2009	

(54) ТЕРАПЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ МОНОКЛОНАЛЬНЕ АНТИТІЛО ПРОТИ ІНГІБІТОРА ШЛЯХУ ТКАНИННОГО ФАКТОРА (TFPI)

(57) Реферат:

Винахід належить до терапевтичної композиції, що містить людське моноклональне антитіло IgG антитіло, що зв'язується специфічно з зв'язувальним сайтом, що включає домени Kunitz 1 s Kunitz 2 інгібітору шляху людського тканинного фактора (TFPI), причому антитіло проявляє більше 50 % інгібування активності інгібітору шляху людського тканинного фактора (TFPI).

UA 112050 C2

Перелік послідовностей

Перелік послідовностей, пов'язаний із цією заявкою, поданий в електронному форматі через EFS-мережу й тим самим включений посиланням у описі повністю.

Назва текстового файлу, що містить Перелік Послідовностей, є
5 MSB7329PCT_Sequence_Listing_ST25.

Галузь винаходу

Винахід стосується ізольованих моноклональних антитіл та їх фрагментів, які зв'язують інгібітор шляху тканинного фактора людини (TFPI), та споріднених винаходів.

Попередній рівень техніки

10 Коагуляція крові - процес, яким кров утворює стабільні згустки, щоб припинити кровотечу. Процес залучає багато проферментів і прокофакторів (або "коагуляційних факторів"), які циркулюють у крові. Такі проферменти й прокофактори взаємодіють через декілька шляхів, через які вони перетворюються послідовно або одночасно на активовану форму. В остаточному підсумку процес приводить до активації протромбіну в тромбін активувальним фактором X (FXa)
15 у присутності Фактора Va, іонів кальцію і тромбоцитів. Активований тромбін у свою чергу індукуює агрегацію тромбоцитів і перетворює фібриноген у фібрин, який стає потім поперечно зшитим за допомогою активованого Фактора XIII (FXIIIa) з утворенням згустку.

Процес, що приводить до активації Фактора X, може бути здійснений двома відмінними шляхами: контактно-активаційним шляхом (раніше відомим як внутрішній шлях) і шляхом
20 тканинного фактора (раніше відомим як зовнішній шлях). Раніше вважалося, що каскад коагуляції складається із двох шляхів однакової важливості, з'єднаних із загальним шляхом. Тепер відомо, що первинний шлях для ініціювання коагуляції крові - шлях тканинного фактора.

Фактор X може бути активований тканинним фактором (TF) у комбінації з активованим фактором VII (FVIIa). Комплекс Фактора VIIa і його есенціального кофактора TF є потужним
25 ініціатором каскаду утворення згустків.

Шляхом тканинного фактора коагуляції негативно управляє інгібітор шляху тканинного фактора ("TFPI"). TFPI є природним, FXa-залежним інгібітором зворотного зв'язку комплексу FVIIa/TF. Це - член полівалентних інгібіторів серинових протеаз Kunitz-типу. Фізіологічно, TFPI зв'язується з активованим фактором X (FXa) з утворенням гетеродимерного комплексу, що
30 згодом взаємодіє з комплексом FVIIa/TF, щоб інгібувати його активність, таким чином закриваючи шлях тканинного фактора коагуляції. У принципі, блокування активності TFPI може відновити активність FXa і FVIIa/TF, таким чином, продовжуючи тривалість дії шляху тканинного фактора і підсилюючи генерування FXa, що є загальним дефектом при гемофілії А й В.

Дійсно, деякі попередні експериментальні дані показали, що блокування активності TFPI антитілами проти TFPI нормалізує тривалий час коагуляції або скорочує час кровотечі. Наприклад, Nordfang та ін. показали, що тривалий час розрідження протромбіну гемофілії плазми був нормалізований після обробки плазми антитілами до TFPI (Thromb. Haemost., 1991,
35 66 (4): 464-467). Аналогічно, Erhardtsen та ін. показав, що час кровотечі при моделі гемофілії у кроликів був значно скорочений анти-TFPI антитілами (Blood Coagulation and Fibrinolysis, 1995, 6: 388-394). Ці дослідження припускають, що інгібування TFPI анти-TFPI антитілами може бути корисним для лікування гемофілії А або В. В цих дослідженнях використовувалося тільки поліклональне анти-TFPI антитіло.

Використовуючи гібридомні методики, моноклональні антитіла проти рекомбінантного людського TFPI (rhTFPI) були одержані та ідентифіковані. Див. Yang і інші, Chin. Med. J., 1998,
45 111(8): 718-721. Був досліджений ефект моноклонального антитіла на подовження протромбінового часу (PT) і часу частково активованого тромбопластину (APTT). Експерименти показали, що анти-TFPI моноклональне антитіло скорочувало подовжений час коагуляції тромбопластину Фактора IX дефіцитної плазми. Припускають, що шлях тканинного фактора відіграє важливу роль не тільки у фізіологічній коагуляції, але також й при геморагії при гемофілії (Yang та інші, Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao, 1997, 22(4): 297-300).
50

Патент США 7,015,194 Kjalke та ін. розкриває композиції, що включають FVIIa й інгібітор TFPI, включаючи поліклональні або моноклональні антитіла або їх фрагмент, для лікування або профілактики геморагічних випадків або коагуляційної терапії. Також описується застосування такої композиції для зменшення часу утворення згустків у нормальній плазмі ссавців. В
55 подальшому припускається, що Фактор VIII або його варіант можуть бути включені в описану композицію FVIIa та інгібітора TFPI. Комбінація FVIII або Фактора IX з моноклональним антитілом TFPI не пропонується.

Крім лікування гемофілії припускалось також, що інгібітори TFPI, включаючи поліклональні або моноклональні антитіла, могли б використовуватися для лікування раку (див. Патент США
60 5,902,582 Hung).

Відповідно, необхідні антитіла, специфічні щодо TFPI, для лікування гематологічних захворювань і раку.

Загалом, терапевтичні антитіла для лікування захворювань у людей одержували, використовуючи генну інженерію, щоб одержати мишачі, химерні, гуманізовані або повністю людські антитіла. Мишачі моноклональні антитіла показали обмежене застосування як терапевтичні агенти через короткий період напіврозпаду у сироватці, нездатність викликати ефекторні функції у людей, і продукування антимишачих антитіл. Brekke and Sandlie, "Therapeutic Antibodies for Human Diseases at the Dawn of the Twenty-first Century", Nature 2, 53, 52-62 (Jan. 2003). Химерні антитіла, як було показано, викликають реакцію на людські антихимерні антитіла. Гуманізовані антитіла, крім того, мінімізують мишачий компонент антитіл. Однак, повністю людське антитіло уникає імуногенності, пов'язаної із мишачими елементами повністю. Таким чином, існує потреба розвинути повністю людські антитіла, щоб уникнути імуногенності, пов'язаної з іншими формами генетично розроблених моноклональних антитіл. Зокрема, тривале профілактичне лікування, яке було б потрібне для лікування гемофілії анти-TFPI моноклональним антитілом, має високий ризик розвитку імунної реакції на терапію, якщо антитіло із мишачим компонентом або мишачим походженням використовується внаслідок частого необхідного дозування й довготривалої терапії. Наприклад, лікування антитілами гемофілії А може вимагати щотижневого дозування протягом цілого життя пацієнта. Це було б безперервним сенсibiliзуванням імунної системи. Таким чином, існує потреба у повністю людських антитілах для терапії гемофілії антитілами та пов'язаних генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції.

Терапевтичні антитіла одержували гібридомними способами, описаними Koehler та Milstein в "Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predetermined Specificity", Nature 256, 495-497 (1975). Повністю людські антитіла можуть також бути одержані рекомбінантно в прокариотах й еукаріотах. Для терапевтичного антитіла переважним вважається рекомбінантне одержання антитіла в клітині хазяїна, а не гібридомне одержання. У рекомбінантного одержання є переваги більшої стабільності продукту, ймовірно більш високого рівня одержання і контролювання виробництва, що мінімізує або усуває присутність протеїнів тваринного походження. Із цих причин бажано мати рекомбінантно одержане моноклональне анти-TFPI антитіло.

Короткий зміст винаходу

Винахід стосується моноклональних антитіл до інгібітора шляху людського тканинного фактора (TFPI). Крім того, винахід стосується виділених молекул нуклеїнової кислоти, що кодує їх. Також винахід охоплює фармацевтичні композиції, що включають анти-TFPI моноклональні антитіла, та способи лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції, таких як гемофілія А й В. Також винахід стосується способів скорочення часу кровотечі шляхом введення анти-TFPI моноклонального антитіла пацієнтові, який потребує цього. Також охоплюються способи одержання моноклональних антитіл, що зв'язують людський TFPI, відповідно до даного винаходу.

Короткий опис фігур

Фіг. 1: Зв'язувальна активність представлених прикладів Fabs, відібраних від пенінгу й скринінгу щодо людського TFPI ("h-TFPI") і мишачого TFPI ("m-TFPI"). Був досліджений контрольний Fab проти Естрадіол-BSA ("EsB") і 12 Fabs (1-4 й 6-13), відібраних від пенінгу TFPI. Вісь Y означає одиниці флуоресценції за результатами ELISA.

Фіг. 2: Дозозалежна функціональна активність *in vitro* чотирьох представлених анти-TFPI антитіл (4B7: TP-4B7, 2A8: TP-2A8, 2G6: TP-2G6, 2G7: TP-2G7), отриманих від пенінгу й скринінгу людської бібліотеки антитіл, як показано їхнім скороченням dPT. Експеримент залучав 0,5 мкг/мл mTFPI, введеного у збіднену плазму плазму TFPI.

Фіг. 3: Функціональна активність *in vitro* анти-TFPI Fab, Fab-2A8 (від TP-2A8), як протестовано у дослідженні ROTEM.

Фіг. 4: Зв'язувальна активність людських TFPI і мишачих TFPI клонів TP-2G6 ("2G6") після перетворення в IgG. Δ: IgG-2G6, що зв'язується з мишачим TFPI; Δ: IgG-2G6, що зв'язується з людським TFPI; ▲: контрольний IgG, що зв'язується з мишачим TFPI; ■: контрольний IgG, що зв'язується з людським IgG.

Фіг. 5: Анти-TFPI антитіла TP-2A8 ("2A8"), TP-3G1 ("3G1"), і TP-3C2 ("3C2"), що скорочували час коагуляції цільної крові при гемофілії А у мишей, як протестовано у дослідженні ROTEM. Кожна крапка представляє одну індивідуальну мишу з гемофілією.

Фіг. 6: вирівнювання амінокислотної послідовності між варіабельними легкими ланцюгами анти-TFPI моноклональних антитіл TP-2A10 (SEQ ID NO: 18), TP-2B1 (SEQ ID NO: 22), TP-2A2 (SEQ ID NO: 2), TP-2G2 (SEQ ID NO: 66), TP-2A5,1 (SEQ ID NO: 6), TP-3A3 (SEQ ID NO: 98), TP-2A8 (SEQ ID NO: 14), TP-2B8 (SEQ ID NO: 34), TP-2G7 (SEQ ID NO: 82), TP-4H8 (SEQ ID NO:

170), TP-2G4 (SEQ ID NO: 70), TP-3F2 (SEQ ID NO: 134), TP-2A6 (SEQ ID NO: 10), TP-3A2 (SEQ ID NO: 94), TP-2C1 (SEQ ID NO: 42), TP-3E1 (SEQ ID NO: 126), TP-3F1 (SEQ ID NO: 130), TP-3D3 (SEQ ID NO: 122), TP-4A7 (SEQ ID NO: 150), TP-4G8 (SEQ ID NO: 166), TP-2B3 (SEQ ID NO: 26), TP-2F9 (SEQ ID NO: 62), TP-2G5 (SEQ ID NO: 74), TP-2G6 (SEQ ID NO: 78), TP-2H10 (SEQ ID NO: 90), TP-2B9 (SEQ ID NO: 38 58), TP-3C3 (SEQ ID NO: 118), TP-3G1 (SEQ ID NO: 138), TP-2D7 (SEQ ID NO: 50), TP-4B7 (SEQ ID NO: 158), TP-2E3 (SEQ ID NO: 54), TP-2G9 (SEQ ID NO: 86), TP-3C1 (SEQ ID NO: 86), TP-3A4 (SEQ ID NO: 102), TP-2B4 (SEQ ID NO: 30), TP-3H2 (SEQ ID NO: 146), TP-4A9 (SEQ ID NO: 154), TP-4E8 (SEQ ID NO: 162), і TP-3B3 (SEQ ID NO: 106).

Фіг. 7: Вирівнювання амінокислотної послідовності між варіабельними важкими ланцюгами анти-TFPI моноклональних антитіл TP-2A10 (SEQ ID NO: 20), TP-3B3 (SEQ ID NO: 108), TP-2G4 (SEQ ID NO: 72), TP-2A5,1 (SEQ ID NO: 8), TP-4A9 (SEQ ID NO: 156), TP-2A8 (SEQ ID NO: 16), TP-2B3 (SEQ ID NO: 28), TP-2B9 (SEQ ID NO: 40), TP-2H10 (SEQ ID NO: 92), TP-3B4 (SEQ ID NO: 112), TP-2C7 (SEQ ID NO: 48), TP-2E3 (SEQ ID NO: 56), TP-3C3 (SEQ ID NO: 120), TP-2G5 (SEQ ID NO: 76), TP-4B7 (SEQ ID NO: 160), TP-2G6 (SEQ ID NO: 80), TP-3C2 (SEQ ID NO: 116), TP-2D7 (SEQ ID NO: 52), TP-3G1 (SEQ ID NO: 140), TP-2E5 (SEQ ID NO: 60), TP-2B8 (SEQ ID NO: 36), TP-3F1 (SEQ ID NO: 132), TP-3A3 (SEQ ID NO: 100), TP-4E8 (SEQ ID NO: 164), TP-4A7 (SEQ ID NO: 152), TP-4H8 (SEQ ID NO: 172 84), TP-3H2 (SEQ ID NO: 148), TP-2A2 (SEQ ID NO: 4), TP-3E1 (SEQ ID NO: 128), TP-2G2 (SEQ ID NO: 68), TP-3D3 (SEQ ID NO: 124), TP-2G9 (SEQ ID NO: 88), TP-2B4 (SEQ ID NO: 32), TP-3A2 (SEQ ID NO: 96), TP-2F9 (SEQ ID NO: 64), TP-3A4 (SEQ ID NO: 104), TP-3C1 (SEQ ID NO: 136), TP-3F2 (SEQ ID NO: 136), і TP-4G8 (SEQ ID NO: 168).

Фіг. 8: Діаграма, що показує виживаність через 24 години після поперечного розрізу вени хвоста мишей, оброблених (1) анти-TFPI антитілом TP-2A8 ("2A8"), (2) 2A8 і рекомбінантним фактором VIII, (3) мишачим IgG, і (4) рекомбінантним фактором VIII.

Фіг. 9: Діаграма, що показує дослідження часу коагуляції і часу утворення згустка у мишей, оброблених анти-TFPI антитілом TP-2A8 ("2A8"), фактором VIIa, і комбінацією 2A8 і фактора VIIa.

Фіг. 10: Діаграма, що показує час коагуляції нормальної людської крові, обробленої інгібітором FVIII з анти-TFPI антитілом TP-2A8 ("2A8") і анти-TFPI антитілом TP-4B7 ("4B7") у порівнянні з одним тільки інгібітором FVIII.

Детальний опис

Визначення

Термін "інгібітор шляху тканинного фактора" або "TFPI", як використовується тут, відноситься до будь-якого варіанта, ізоформи і гомологічних видів людського TFPI, що природно експресується клітинами. У переважному втіленні винаходу зв'язування антитіла винаходу з TFPI зменшує час коагуляції крові.

Як використовується тут, "антитіло" відноситься до цілого антитіла та будь-якого антиген-зв'язувального фрагменту (тобто, "антиген-зв'язувальної частини") або його окремого ланцюга. Термін включає молекулу імуноглобуліну повної довжини (наприклад, антитіло IgG), що природно зустрічається, або який утворений рекомбінаторними процесами генних фрагментів нормального імуноглобуліну або імунологічно активною частиною молекули імуноглобуліну, такою як фрагмент антитіла, що зберігає специфічну зв'язувальну активність. Незалежно від структури фрагмент антитіла зв'язується з тим же самим антигеном, що розпізнаний повнорозмірним антитілом. Наприклад, анти-TFPI фрагмент моноклонального антитіла зв'язується з антигенною детермінантою TFPI. Антиген-зв'язуюча функція антитіла може бути здійснена фрагментами повнорозмірного антитіла. Приклади зв'язувальних фрагментів, охоплених терміном "антиген-зв'язувальна частина" антитіла, включають (i) Fab фрагмент, моновалентний фрагмент, що складається з V_L , V_H , C_L та C_{H1} доменів; (ii) $F(ab')_2$ фрагмент, бівалентний фрагмент, що включає два Fab фрагменти, зв'язані дисульфідним містком в шарнірній області; (iii) фрагмент Fd, що складається з V_H та C_{H1} доменів; (iv) фрагмент Fv, що складається з V_L й V_H доменів одноплевого антитіла, (v) фрагмент dAb (Ward та ін., (1989) Nature 341:544-546), що складається з домену V_H ; і (vi) ізольований гіперваріабельний регіон (CDR). Крім того, хоча два домена Fv фрагмента, V_L і V_H , кодуються окремими генами, вони можуть бути з'єднані, використовуючи рекомбінантні способи, синтетичним лінкером, що дозволяє їм бути зробленими як єдиний ланцюг білка в якому V_L і V_H пари доменів утворюють моновалентні молекули (відомий як одиночний ланцюг Fv (scFv); див. наприклад, Bird та ін. (1988) Science 242:423-426; і Huston та інші (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. США 85:5879-5883). Такі одноланцюгові антитіла також охоплюються терміном "антиген-зв'язувальна частина" антитіла. Ці фрагменти антитіла отримують, використовуючи звичайні способи, відомі фахівцям у даній

галузі, і фрагменти піддають скринінгу на корисність тим же самим способом, як інтактні антитіла.

Як використовується тут, терміни "інгібування зв'язування" й "блокування зв'язування" (наприклад, відноситься до інгібування/блокування зв'язування TFPI-ліганда з TFPI) використовуються поперемінно й охоплюють як часткове, так і повне інгібування або блокування. Слід мати на увазі, що інгібування й блокування також включають будь-яке вимірюване зменшення афінності зв'язування TFPI з фізіологічним субстратом у разі контакту з анти-TFPI антитілом, у порівнянні з TFPI за відсутності контакту з анти-TFPI антитілом, наприклад, блокування взаємодії TFPI з фактором Ха або блокування взаємодії комплексу TFPI-фактор Ха з тканинним фактором, фактором VIIa або комплексом фактор/тканинний фактор VIIa принаймні на приблизно 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %.

Терміни "моноклональне антитіло" або "композиція моноклонального антитіла", як використовується тут, відносяться до препарату молекул антитіл єдиного молекулярного складу. Композиція моноклонального антитіла виявляє єдину специфічність зв'язування й афінність щодо специфічної антигенної детермінанти. Відповідно, термін "людське моноклональне антитіло" відноситься до антитіл, що показують єдину специфічність зв'язування, які мають варіабельні й константні регіони, що походять від послідовностей зародкової лінії людських імуноглобулінів. Людські антитіла винаходу можуть включати амінокислотні залишки, не кодовані послідовностями зародкової лінії людських імуноглобулінів (наприклад, мутації, введені випадковим або сайт-специфічним мутагенезом *in vitro* або соматичною мутацією *in vivo*).

Під терміном "ізольоване антитіло", використовуваним тут, мається на увазі антитіло, що істотно вільне від інших антитіл, які мають різні антигенні специфічності (наприклад, ізольоване антитіло, що зв'язується з TFPI, істотно вільне від антитіл, які зв'язують антигени, відмінні від TFPI). Однак, у ізольованого антитіла, що зв'язується з антигенною детермінантою, ізоформом або варіантом людського TFPI, може, бути перехресна реактивність до інших споріднених антигенів, наприклад, від інших видів (наприклад, гомологічні види TFPI). Крім того, ізольоване антитіло може бути істотно вільним від іншого клітинного матеріалу та/або хімікатів.

Як використовується тут, термін "специфічне зв'язування" відноситься до зв'язування антитіла з предетермінованим антигеном. Як правило, антитіло зв'язується з афінністю принаймні приблизно 10^5 M^{-1} і зв'язується з предетермінованим антигеном із афінністю, що є вищою, наприклад, принаймні у 2 рази більшою, ніж афінність зв'язування із стороннім антигеном (наприклад, BSA, казеїн), відмінним від предетермінованого антигену або тісно пов'язаного антигену. Фрази "розпізнавання антигену антитілом" й "специфічне щодо антигену антитіло", використовуються поперемінно тут з терміном "антитіло, що специфічно зв'язується з антигеном".

Як використовується тут, термін "висока афінність" щодо IgG антитіла відноситься до афінності зв'язування принаймні приблизно 10^7 M^{-1} , у деяких втіленнях принаймні приблизно 10^8 M^{-1} , у деяких втіленнях принаймні приблизно 10^9 M^{-1} , 10^{10} M^{-1} , 10^{11} M^{-1} або більше, наприклад, до 10^{13} M^{-1} або більше. Однак, "висока афінність" зв'язування може змінюватися для інших ізотипів антитіл. Наприклад, "висока афінність" зв'язування для ізотипа IgM, відноситься до афінності зв'язування принаймні приблизно $1,0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$. Як використовується тут, "ізотип" відноситься до класу антитіл (наприклад, IgM або IgG1), що кодується генами константного регіону важкого ланцюга.

"Комплементарно-детермінований регіон" або "CDR" відноситься до одного з трьох гіперваріабельних регіонів у межах варіабельного регіону важкого ланцюга або варіабельного регіону легкого ланцюга молекули антитіла, які утворюють N-терміновану антиген-зв'язуючу поверхню, що є комплементарною до тривимірної структури зв'язуваного антигену. Походячи від N-сайту термінації важкого або легкого ланцюга, ці комплементарно-детерміновані регіони позначаються як "CDR1", "CDR2", і "CDR3", відповідно. CDR залучаються у зв'язування антитілом антигену, і CDR3 включає унікальний регіон, специфічний щодо зв'язування антитілом антигену. Антиген-зв'язувальний сайт, таким чином, може включати шість CDR, включаючи регіони CDR від кожного V регіону важкого й легкого ланцюга.

Як використовуються тут, "консервативне заміщення" відноситься до модифікацій поліпептиду, які включають заміну однієї або кількох амінокислот на амінокислоти, що мають подібні біохімічні властивості, які не приводять до втрати біологічної або біохімічної функції поліпептиду. "Консервативне амінокислотне заміщення" є заміщенням, в якому амінокислотний залишок замінюється амінокислотним залишком, що має подібний бічний ланцюг. Родини амінокислотних залишків, що мають подібні бічні ланцюги, були визначені в даній галузі. Ці

родини включають амінокислоти з основними бічними ланцюгами (наприклад, лізин, аргінін, гістидин), кислотними бічними ланцюгами (наприклад, аспарагінова кислота, глутамінова кислота), незаряджені полярні бічні ланцюги (наприклад, гліцин, аспарагін, глутамін, серин, треонін, тірозин, цистеїн), неполярні бічні ланцюги (наприклад, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, пролін, фенілаланін, метіонін, триптофан), бета-розгалужені бічні ланцюги (наприклад, треонін, валін, ізолейцин), та ароматичні бічні ланцюги (наприклад, тірозин, фенілаланін, триптофан, гістидин). Передбачається, що антитіла даного винаходу можуть консервативні амінокислотні заміщення й усе ще зберігати активність.

Для нуклеїнових кислот і поліпептидів, термін "істотна гомологія" вказує, що дві нуклеїнові кислоти або два поліпептиди, або їх визначені послідовності, що оптимально вирівняні та порівняні, є ідентичними, з відповідними нуклеотидними або амінокислотними інсерціями або делеціями, принаймні приблизно у 80 % нуклеотидів або амінокислот, звичайно у принаймні приблизно 85 %, переважно приблизно у 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, або 95 %, більш переважно принаймні приблизно у 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, або 99,5 % нуклеотидів або амінокислот. Альтернативно, істотна гомологія для нуклеїнових кислот існує, коли сегменти гібридизуються при селективних умовах гібридизації з комплементом ланцюга. Винахід включає послідовності нуклеїнової кислоти та поліпептидні послідовності, що мають істотну гомологію щодо певних послідовностей нуклеїнової кислоти та амінокислотних послідовностей, наведених тут.

Відсоток ідентичності між двома послідовностями є функцією числа ідентичних положень, розділених послідовностями (тобто, $\% \text{ гомології} = \# \text{ ідентичних позицій} / \text{загальна кількість} \# \text{ позицій} \times 100$), беручи до уваги число розривів, і довжину кожного розриву, що повинен бути уведений для оптимального вирівнювання цих двох послідовностей. Порівняння послідовностей і визначення відсотка ідентичності між двома послідовностями може бути досягнуте, використовуючи математичний алгоритм, такий як без обмеження AlignX™ модуль VectorNTI™ (Корпорація Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія). Для AlignX™, параметри за замовчуванням багаторазового вирівнювання: штраф за відкритий проміжок: 10; штраф за поширення проміжку: 0,05; діапазон штрафу поділу проміжку: 8; % ідентичності для затримки вирівнювання: 40, (подальші деталі, можуть бути знайдені на <http://www.invitrogen.com/site/us/en/home/LINNEA-Online-Guides/LINNEA-Communities/Vector-NTI-Community/Sequence-analysis-and-data-management-software-for-PCs/AlignX-Module-for-Vector-NTI-Advance.reg.us.html>).

Інший спосіб визначення найкращої загальної сумісності між заявленою послідовністю (послідовністю даного винаходу) і суб'єктною послідовністю, також згадуваний як глобальне вирівнювання послідовності, може бути визначений, використовуючи комп'ютерну програму CLUSTALW (Thompson та ін., Nucleic Acids Research, 1994, 2(22): 4673-4680), яка базується на алгоритмі Higgins та ін., (Computer Applications in the Biosciences (CABIOS), 1992, 8(2): 189-191). У вирівнюванні послідовностей заявлена послідовність і суб'єктна послідовність обидві є ДНК-послідовностями. Результат згадуваного глобального вирівнювання послідовностей становить відсоток ідентичності. Переважними параметрами, використовуваними у вирівнюванні CLUSTALW послідовностей ДНК, для розрахунку відсотка ідентичності через попарні вирівнювання є: Матриця = IUB, k-кортеж = 1, Число Головних Діагоналей = 5, Штраф за проміжок в послідовності = 3, Штраф за відкритий проміжок в послідовності = 10, Штраф за поширення проміжку = 0,1, Для багаторазових вирівнювань переважні наступні параметри CLUSTALW: Штраф за відкритий проміжок в послідовності = 10, Параметр Поширення Проміжку = 0,05; Діапазон Штрафу Поділу Проміжку = 8; % Ідентичності для Затримки Вирівнювання = 40.

Нуклеїнові кислоти можуть бути присутні у цілих клітинах, у клітинному лізаті або в частково очищеній або істотно чистій формі. Нуклеїнова кислота є "ізолюваною" або "істотно чистою", коли вона очищена від інших клітинних компонентів, з якими вона зазвичай зв'язана в природному навколишньому середовищі. Щоб ізолювати нуклеїнову кислоту, можуть використовуватися стандартні способи, такі як наступні: лужна обробка/обробка SDS, CsCl об'єднання, колонкова хроматографія, електрофорез агарозного гелю й інші, відомі в даній галузі.

Моноклональні антитіла

Сорок чотири TFPI-зв'язувальних антитіла були ідентифіковані від пенінгу й скринінгу людських бібліотек антитіл проти людського TFPI. Варіабельний регіон важкого ланцюга і варіабельний регіон легкого ланцюга кожного моноклонального антитіла були впорядковані, та їх CDR регіони були ідентифіковані. Ідентифікаційні номери послідовностей ("SEQ ID NO"), що відповідають цим регіонам кожного моноклонального антитіла, наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Перелік ідентифікаційних номерів послідовностей ("SEQ ID NO") варіабельного регіону важкого ланцюга ("VH") і варіабельного регіону легкого ланцюга ("VL") кожного з TFPI-зв'язувальних моноклональних антитіл. Ідентифікаційні номери послідовностей для регіонів CDR ("CDR1", "CDR2", і "CDR3") кожного важкого і легкого ланцюгів також надані. N.A.: послідовність нуклеїнової кислоти; A.A.: амінокислотна послідовність

Клон	VL		VH		VL			VH		
	N.A.	A.A.	N.A.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A2	1	2	3	4	173	216	259	302	345	388
TP-2A5,1	5	6	7	8	174	217	260	303	346	389
TP-2A6	9	10	11	12	175	218	261	304	347	390
TP-2A8	13	14	15	16	176	219	262	305	348	391
TP-2A10	17	18	19	20	177	220	263	306	349	392
TP-2B1	21	22	23	24	178	221	264	307	350	393
TP-2B3	25	26	27	28	179	222	265	308	351	394
TP-2B4	29	30	31	32	180	223	266	309	352	395
TP-2B8	33	34	35	36	181	224	267	310	353	396
TP-2B9	37	38	39	40	182	225	268	311	354	397
TP-2C1	41	42	43	44	183	226	269	312	355	398
TP-2C7	45	46	47	48	184	227	270	313	356	399
TP-2D7	49	50	51	52	185	228	271	314	357	400
TP-2E3	53	54	55	56	186	229	272	315	358	401
TP-2E5	57	58	59	60	187	230	273	316	359	402
TP-2F9	61	62	63	64	188	231	274	317	360	403
TP-2G2	65	66	67	68	189	232	275	318	361	404
TP-2G4	69	70	71	72	190	233	276	319	362	405
TP-2G5	73	74	75	76	191	234	277	320	363	406
TP-2G6	77	78	79	80	192	235	278	321	364	407
TP-2G7	81	82	83	84	193	236	279	322	365	408
TP-2G9	85	86	87	88	194	237	280	323	366	409
TP-2H10	89	90	91	92	195	238	281	324	367	410
TP-3A2	93	94	95	96	196	239	282	325	368	411
TP-3A3	97	98	99	100	197	240	283	326	369	412
TP-3A4	101	102	103	104	198	241	284	327	370	413
TP-3B3	105	106	107	108	199	242	285	328	371	414
TP-3B4	109	110	111	112	200	243	286	329	372	415
TP-3C2	113	114	115	116	201	244	287	330	373	416
TP-3C3	117	118	119	120	202	245	288	331	374	417
TP-3D3	121	122	123	124	203	246	289	332	375	418
TP-3E1	125	126	127	128	204	247	290	333	376	419
TP-3F1	129	130	131	132	205	248	291	334	377	420
TP-3F2	133	134	135	136	206	249	292	335	378	421
TP-3G1	137	138	139	140	207	250	293	336	379	422
TP-3G3	141	142	143	144	208	251	294	337	380	423
TP-3H2	145	146	147	148	209	252	295	338	381	424
TP-4A7	149	150	151	152	210	253	296	339	382	425
TP-4A9	153	154	155	156	211	254	297	340	383	426
TP-4B7	157	158	159	160	212	255	298	341	384	427
TP-4E8	161	162	163	164	213	256	299	342	385	428
TP-4G8	165	166	167	168	214	257	300	343	386	429
TP-4H8	169	170	171	172	215	258	301	344	387	430
TP-3C1	85	86	135	136	194	237	280	335	378	421

Одне з втілень стосується ізолюваного моноклонального антитіла, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає CDR3, що містить

амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 388-430. Ці CDR3 ідентифіковані з важких ланцюгів антитіл, що ідентифіковані під час пенінгу й скринінгу. У подальшому втіленні це антитіло додатково включає: (a) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 302-344, (b) CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 345-387, або (c) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 302-344, та CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 345-387.

Інше втілення стосується антитіл, які розділяють CDR3 від одного з легких ланцюгів антитіл, ідентифікованих під час пенінгу й скринінгу. Таким чином, даний винахід відноситься до ізольованого моноклонального антитіла, яке зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає CDR3, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 259-301. У подальших втіленнях антитіло додатково включає: (a) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 173-215, (b) CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 216-258, або (c) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 173-215, та CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 216-258.

В іншому втіленні антитіло включає CDR3 від важкого ланцюга та CDR3 від легкого ланцюга антитіл, ідентифікованих від скринінгу й пенінгу. Таким чином, забезпечується антитіло, яке зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає CDR3, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 388-430 та CDR3, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 259-301. У подальшому втіленні антитіло додатково включає: (a) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 302-344, (b) CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 345-387, (c) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 173-215, та/або (d) CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, яка складається з SEQ ID NO: 216-258.

В інших конкретних втіленнях антитіло містить варіабельні регіони важкого й легкого ланцюга, які включають:

(a) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 173, 216 і 259, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 302, 345 й 388;

(b) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 174, 217 і 260, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 303, 346 й 389;

(c) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 175, 218 і 261, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 304, 347 й 390;

(d) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 176, 219 і 262, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 305, 348 й 391;

(e) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 177, 220 і 263, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 306, 349 й 392;

(f) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 178, 221 і 264, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 307, 350 й 393;

(g) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 179, 222 і 265, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 308, 351 й 394;

(h) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 180, 223 і 266, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 309, 352 й 395;

(i) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 181, 224 і 267, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 310, 353 й 396;

- [illegible]

Також винаходом забезпечується ізольоване моноклональне антитіло, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає варіабельний регіон людського важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має принаймні 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, або 99,5 % ідентичності щодо амінокислотної послідовності, вибраної із групи, яка складається з амінокислотних послідовностей, описаних як: SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:72, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:144, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:152, SEQ ID NO:156, SEQ ID NO:160, SEQ ID NO:164, SEQ ID NO:168 SEQ, і SEQ ID NO:172.

Також винаходом забезпечується ізольоване моноклональне антитіло, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає варіабельний регіон людського легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка має принаймні 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, або 99,5 % ідентичності до амінокислотної послідовності, вибраної із групи, що складається з амінокислотних послідовностей, описаних як: SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:62, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:122, SEQ ID NO:126, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:166 SEQ, і SEQ ID NO:170.

На додаток до опису антитіл з використанням ідентифікаторів послідовності, обговорених вище, деякі втілення можуть також бути описані з посиланням на Fab клони, ізольовані в експериментах, описаних тут. У деяких втіленнях рекомбінантні антитіла включають CDR3 важких та/або легких ланцюгів наступних клонів: TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8 або TP-4H8. У деяких втіленнях антитіла додатково можуть включати CDR2 цих антитіл і ще додатково включати CDR1 цих антитіл. В інших втіленнях антитіла можуть додатково включати будь-які комбінації CDR.

Відповідно, в іншому втіленні забезпечуються анти-TFPI антитіла, що включають: (1) каркасний регіон людського важкого ланцюга, CDR1 регіон людського важкого ланцюга, CDR2 регіон людського важкого ланцюга, і CDR3 регіон людського важкого ланцюга, де регіон людського важкого ланцюга CDR3 є важким ланцюгом CDR3 TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8; і (2) каркасний регіон людського легкого ланцюга, CDR1 регіон людського легкого ланцюга, CDR2 регіон людського легкого ланцюга, і CDR3 регіон людського легкого ланцюга, де регіон людського легкого ланцюга CDR3 є легким ланцюгом CDR3 TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8, де антитіло зв'язує TFPI. Антитіло може додатково включати важкий ланцюг CDR2 та/або легкий ланцюг CDR2 TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8. Антитіло може додатково включати важкий ланцюг CDR1 та/або легкий ланцюг CDR1 TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4,

TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8.

CDR1, 2, та/або 3 регіони сконструйованих антитіл, описаних вище, можуть включати точну(і) амінокислотну(і) послідовність(і), як такі: TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8, описані тут.

Однак, фахівець зрозуміє, що деяке відхилення від точних CDR послідовностей TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8 може бути можливим при все ще збереженій здатності антитіла ефективно зв'язувати TFPI. Відповідно, в іншому втіленні сконструйоване антитіло може складатися з одного або кількох CDR, які є, наприклад, принаймні на 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 99,5 % ідентичними одному або більше CDR TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8.

Антитіло може бути будь-яким з різних класів антитіл, таким як, але без обмеження, антитіло: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, секреторні IgA, IgD, і IgE антитіла.

В одному з втілень забезпечується ізольоване повністю людське моноклональне антитіло щодо інгібітора шляху людського тканинного фактору.

В іншому втіленні забезпечується ізольоване повністю людське моноклональне антитіло щодо домену 2 Kunitz інгібітора шляху людського тканинного фактору.

Нуклеїнові кислоти

Також забезпечуються виділені молекули нуклеїнової кислоти, що кодують кожне з моноклональних антитіл, описаних вище.

Способи Одержання Антитіл до TFPI

Моноклональне антитіло може бути одержано рекомбінантно, експресуючи нуклеотидну послідовність, що кодує варіабельні регіони моноклонального антитіла відповідно до втілень винаходу в клітині хазяїна. За допомогою вектора експресії нуклеїнова кислота, що включає нуклеотидну послідовність, може бути трансфєкована і експресована у клітині хазяїна, придатній для продукування. Відповідно, також забезпечується спосіб продукування моноклонального антитіла, що зв'язується з людським TFPI, що включає:

(а) трансфєкцію молекули нуклеїнової кислоти, що кодує моноклональне антитіло винаходу в клітині хазяїна,

(b) культивування клітини хазяїна для експресії моноклонального антитіла в клітині хазяїна, і довільно

(c) виділення й очищення одержаного моноклонального антитіла, де молекула нуклеїнової кислоти включає нуклеотидну послідовність, що кодує моноклональне антитіло даного винаходу.

В одному з прикладів, щоб експресувати антитіла або фрагменти антитіл, ДНК, що кодують часткову або повну довжину легких або важких ланцюгів, отримані стандартними способами молекулярної біології, вставляють у вектори експресії таким чином, що гени оперативно зв'язуються з транскрипційними і трансляційними контрольними послідовностями. У цьому контексті під терміном "оперативно зв'язаний" розуміють, що ген антитіла замикається у вектор таким чином, що транскрипційна і трансляційна контрольні послідовності в межах вектора служать їхній призначеній функції регулювання транскрипції й трансляції гена антитіла. Вектор експресії і контроль експресії послідовностей вибирають, щоб бути сумісними з використовуваною експресованою клітиною хазяїна. Ген легкого ланцюга антитіла й ген важкого ланцюга антитіла можуть бути вставлені в окремі вектори або, більш типово, обидва гени вставлені в той же самий вектор експресії. Гени антитіла вставляють у вектор експресії стандартними способами (наприклад, лігування комплементарних сайтів рестрикції на генному фрагменті антитіла та вектора, або лігування тупих кінців, якщо рестрикційні сайти відсутні). Варіабельні регіони легкого й важкого ланцюга антитіл, описаних тут, можуть використовуватися, щоб створити гени повнорозмірного антитіла будь-якого ізотипу антитіла, вставляючи їх у вектори експресії, що вже кодують константні регіони важкого ланцюга й легкого

ланцюга бажаного ізо типу таким чином, що сегмент V_H є оперативно зв'язаним із сегментом (ами) C_H у межах вектора, і сегмент V_L є оперативно зв'язаний із сегментом C_L у межах вектора. Додатково або альтернативно, рекомбінантний вектор експресії може кодувати сигнальний пептид, що полегшує секрецію ланцюга антитіла з клітини хазяїна. Ген ланцюга антитіла може

бути клонований у вектор таким чином, що сигнальний пептид зв'язаний у каркасі з амінотермінацією ланцюга гена антитіла. Сигнальний пептид може бути імуноглобуліновим сигнальним пептидом або гетерологічним сигнальним пептидом (тобто, сигнальним пептидом від не-імуноглобулінового білка).

На додаток до генів кодування ланцюга антитіла, рекомбінантні вектори експресії винаходу несуть регуляторні послідовності, які контролюють експресію генів ланцюга антитіла в клітині хазяїні. Під терміном "регуляторна послідовність" розуміється, що він включає промотри, підсилювачі та інші елементи контролю експресії (наприклад, поліаденілаційні сигнали), які управляють транскрипцією або трансляцією генів ланцюга антитіла. Такі регулюючі послідовності описані, наприклад, в Goeddel; Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990). Фахівцям буде зрозумілим, що проект вектора експресії, включаючи селекцію регуляторних послідовностей, може залежати від таких факторів, як вибір клітини хазяїна, що буде трансфектована, рівень експресії бажаного білка, і т.д. Приклади регуляторних послідовностей для експресії клітин хазяїна ссавця включають вірусні елементи, які дають високі рівні експресії білка в клітинах ссавця, такі як промотори та/або підсилювачі, одержані від: цитомегаловірусу (CMV), Simian Virus 40 (SV40), аденовірусу (наприклад, аденовірусний головний пізній промотор (AdMLP)) і поліома. Альтернативно, можуть використовуватися невірусні регуляторні послідовності, такі як убіквітиновий промотор або бета-глобіновий промотор.

На додаток до генів ланцюга антитіла та регуляторних послідовностей, рекомбінантні вектори експресії можуть нести додаткові послідовності, такі як послідовності, які регулюють реплікацію вектора в клітинах хазяїна (наприклад, початок реплікації) і здатних до селекції маркерних генів. Здатні до селекції маркерні гени полегшують селекцію клітин хазяїна, у які був уведений вектор (див., наприклад, Патенти США 4,399,216; 4,634,665 та 5,179,017, Axel та ін.). Наприклад, зазвичай здатний до селекції маркерний ген надає резистентності до медикаментів, таких як G418, гігromіцин або метотрексат у клітині хазяїна, у яку був уведений вектор. Приклади здатних до селекції маркерних генів включають ген дигідрофолатредуктази (DHFR) (для використання в dhfr-клітинах хазяїна з селекцією/збільшенням метотрексата) і нео ген (для селекції G418).

Для експресії легких і важких ланцюгів, вектор(и) експресії, що кодує(ють) важкі й легкі ланцюги, трансфектують у клітину хазяїна стандартними способами. Різні форми терміна "трансфекція" призначені, щоб охопити широку розмаїтість способів, звичайно використовуваних для введення екзогенної ДНК у прокаріотичну або еукаріотичну клітину хазяїна, наприклад, електропорація, кальцій-фосфатна преципітація, DEAE-декстранова трансфекція й т.п. Хоча теоретично можливо експресувати антитіла винаходу в прокаріотичних або в еукаріотичних клітинах хазяїна, експресія антитіла в еукаріотичних клітинах, і найбільш переважно в клітинах хазяїна ссавця, є переважною, тому що такі еукаріотичні клітини, і зокрема, клітини ссавця, є більш прийнятними, ніж прокаріотичні клітини у відношенні збирання й властивостей секреції та імунологічної активності антитіла.

Приклади клітин ссавця для експресування рекомбінантних антитіла включають клітини яєчника хом'яка (клітини CHO) (включаючи dhfr-клітини CHO, описані в Urlaub і Chasin, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. США 77:4216-4220, використовувані із маркером селекції DHFR, наприклад, як описано в R. J. Kaufman й P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621), клітини мієломи NSO, COS клітини, клітини HKB11 і клітини SP2. Коли рекомбінантні вектори експресії, що коднують гени антитіла вводять у клітини хазяїна ссавця, антитіла, одержані культивуванням клітин хазяїна протягом достатнього періоду часу, дозволяють експресувати антитіла в клітинах хазяїна або секретувати антитіла в культуральному середовищі, у якому вирощені клітини хазяїна. Антитіла можуть бути виділені з культурального середовища, використовуючи стандартні способи очищення білка, такі як ультрафільтрація, ексклюзійна хроматографія, іонно-обмінна хроматографія й центрифугування.

Використання часткових послідовностей антитіла для експресії інтактних антитіла

Антитіла взаємодіють із антигенами-мішенями переважно через амінокислотні залишки, які розташовані в шести CDR важкого й легкого ланцюга. Тому, амінокислотні послідовності в межах CDR більш різноманітні між індивідуальними антитілами, ніж послідовності за межами CDR. Див., наприклад, Фіг. 6 й 7, у яких CDR регіони ідентифіковані в легких і важких варіабельних ланцюгах моноклонального антитіла відповідно до даного винаходу. Оскільки

послідовності CDR відповідальні за більшість взаємодій антиген-антитіло, можливо експресувати рекомбінантні антитіла, які наслідують властивості специфічних природних антитіл, конструюючи вектори експресії, які включають послідовності CDR від специфічного природного антитіла, пересадженого на каркас послідовності від різних антитіл з різними властивостями (див., наприклад, Riechmann, L. та ін., 1998, *Nature* 332:323-327; Jones, P. та ін., 1986, *Nature* 321:522-525; and Queen, C. та ін., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86:10029-10033). Такі каркасні послідовності можуть бути отримані із суспільних баз даних ДНК, які включають зародкові послідовності гену антитіла. Ці зародкові послідовності будуть відрізнятися від зрілих послідовностей гену антитіла, тому що вони не будуть включати повністю зібрані варіабельні гени, які утворені V (D) J, що приєднуються під час дозрівання В-клітини. Немає необхідності отримувати всю ДНК-послідовність специфічного антитіла, щоб відновити інтактне рекомбінантне антитіло, що має зв'язувальні властивості, подібні до властивостей оригінального антитіла (див. WO 99/45962). Для цієї мети зазвичай достатньою є часткова послідовність важкого й легкого ланцюга, що охоплює регіони CDR. Часткова послідовність використовується, щоб визначити які зародкові варіабельні й з'єднувальні сегменти гена внесені до варіабельних генів рекомбінантних антитіл. Зародкова послідовність потім використовується, щоб заповнити відсутні частини варіабельних регіонів. Лідерні послідовності важкого й легкого ланцюга розколюються під час дозрівання білка й не сприяють властивостям заключного антитіла. З цією метою необхідно використовувати відповідну зародкову лідерну послідовність для експресії конструкту. Щоб додати відсутні послідовності, клоновані кДНК послідовності можуть бути об'єднані із синтетичними олігонуклеотидами лігуванням або ампліфікацією PCR. Альтернативно, повний варіабельний регіон може бути синтезований як ряд коротких перекриваючих олігонуклеотидів та об'єднаний ампліфікацією PCR, щоб створити повністю синтетичний варіабельний клон регіону. У цього процесу є певні переваги, такі як виключення або включення, або специфічна рестрикція сайтів, або оптимізація специфічних кодонів.

Нуклеотидні послідовності транскриптів важкого й легкого ланцюга використовуються для того, щоб проектувати набір перекривання синтетичних олігонуклеотидів, щоб створити синтетичні V послідовності з ідентичною здатністю кодування амінокислотою як і в природних послідовностях. Синтетичні послідовності важкого й каппа ланцюга можуть відрізнятися від природних послідовностей трьома способами: ланцюг повторюваних нуклеотидних основ переривається, щоб полегшити синтез олігонуклеотида й ампліфікацію PCR; оптимальні сайти ініціювання трансляції включають відповідно до правил Kozak's (Kozak, 1991, *J. Biol. Chem.* 266:19867-19870); і сайти HindIII конструюють вище сайтів ініціювання трансляції.

Для варіабельних регіонів як важкого, так і для легкого ланцюга, оптимізованого кодування і відповідного некодування, послідовності ланцюга розламували на 30-50 нуклеотидних частин приблизно в середині відповідного некодованого олігонуклеотиду. Таким чином, для кожного ланцюга, олігонуклеотида можуть бути зібрані в перекриваючі подвійні ланцюгові набори, які охоплюють сегменти з 150-400 нуклеотидів. Об'єднання потім використовують як матриці, щоб одержати продукти ампліфікації PCR 150-400 нуклеотидів. Як правило, єдиний варіабельний регіон олігонуклеотидного набору буде розламаний на два пули, які окремо ампліфікують з утворенням двох перекриваючих продуктів PCR. Ці продукти перекривання потім об'єднують ампліфікацією PCR, щоб утворити повний варіабельний регіон. Може також бути бажаним включати перекриваючий фрагмент константного регіону важкого або легкого ланцюга в ампліфікацію PCR, щоб генерувати фрагменти, які можуть легко бути клоновані в конструкти вектора експресії.

Варіабельні регіони відновленого важкого й легкого ланцюга потім об'єднували із клонуваним промотором, ініціатором трансляції, константним регіоном, 3' нетрансльованою, поліаденілованою і завершеною транскрипційною послідовністю, щоб утворити конструкти вектора експресії. Конструкти експресії важкого й легкого ланцюга можуть бути об'єднані в єдиний вектор, ко-трансфектовані, послідовно трансфектовані або окремо трансфектовані у клітинах хазяїна, які потім сплавляли, щоб утворити клітину хазяїна, що експресує обидва ланцюги.

Таким чином, в іншому аспекті, використовуються структурні особливості людського анти-TFPI антитіла, наприклад, TP2A8, TP2G6, TP2G7, TP4B7, і т.д., щоб створити структурно пов'язані людські анти-TFPI антитіла, які зберігають функцію зв'язування з TFPI. Більш конкретно, один або кілька CDR специфічно ідентифікованих регіонів важкого й легкого ланцюга моноклональних антитіл винаходу можуть бути об'єднані рекомбінантно з відомими людськими каркасними регіонами та CDR, щоб створити додаткові, рекомбінантно-сконструйовані людські анти-TFPI антитіла винаходу.

Відповідно, в іншому втіленні забезпечується спосіб одержання анти-TFPI антитіла, що включає: одержання антитіла, яке містить (1) каркасний регіон людського важкого ланцюга та CDR людського важкого ланцюга, де CDR3 людського важкого ланцюга включають амінокислотну послідовність, вибрану з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 388-430 та/або (2) каркасний регіон людського легкого ланцюга й CDR людського легкого ланцюга, де CDR3 легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, вибрану з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 259-301; де антитіло зберігає здатність зв'язуватися з TFPI. В інших втіленнях спосіб здійснюють, використовуючи інші CDR винаходу.

Фармацевтичні Композиції

Винахід також охоплює фармацевтичні композиції, що включають терапевтично ефективну кількість анти-TFPI моноклонального антитіла й фармацевтично прийнятний носій. "Фармацевтично прийнятний носій" є речовиною, що може додаватися до активного компонента, щоб допомогти утворити або стабілізувати препарат, й не спричиняє істотних несприятливих токсикологічних ефектів пацієнтові. Приклади таких носіїв відомі фахівцям у даній галузі і включають воду, цукор, такий як мальтоза або сахароза, альбумін, солі, такі як хлорид натрію, і т.д. Інші носії описані наприклад у Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin. Такі композиції будуть містити терапевтично ефективну кількість принаймні одного анти-TFPI моноклонального антитіла.

Фармацевтично прийнятні носії включають стерильні водні розчини або дисперсії та стерильні порошки для екстемпорального виготовлення стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. Використання такого середовища й агентів для фармацевтично активних речовин відомо в даній галузі. Композиція переважно утворена для парентерального введення. Композиція може бути утворена як розчин, мікроемульсія, ліпосома або як інша форма, що прийнятна для високої концентрації лікарської речовини. Носій може бути розчинником або дисперсійним середовищем, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь, і т.п.), та їх прийнятні суміші. У деяких випадках у композицію будуть включені ізотонічні агенти, наприклад, цукри, поліалкоголі, такі як маніт, сорбіт або хлорид натрію.

Стерильні водні розчини можуть бути одержані шляхом введення активної сполуки у необхідній кількості у відповідний розчинник з одним або комбінацією компонентів, перерахованих вище, при необхідності з наступною стерилізацією мікрофільтрацією. Взагалі, дисперсію одержують, включаючи активну сполуку у стерильний носій, що містить основне дисперсійне середовище та необхідні інші компоненти, перераховані вище. У випадку стерильних порошків для одержання стерильних ін'єкційних розчинів деякими способами одержання є вакуумна сушка й сублімаційна сушка (ліофілізація), якими отримують порошок активного компонента плюс будь-який додатковий бажаний компонент із раніше стерильно фільтрованого розчину.

Фармацевтичне застосування

Моноклональне антитіло може використовуватися в терапевтичних цілях для лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції. Наприклад, моноклональні антитіла у втіленнях, описаних вище, можуть використовуватися, щоб блокувати взаємодію TFPI з FXa, або запобігти TFPI-залежному інгібуванню активності TF/FVIIa. Додатково моноклональне антитіло також може використовуватися для відновлення TF/FVIIa-стимульованої генерації FXa, щоб обійти недолік FVIII- або FIX-залежної ампліфікації FXa.

Моноклональні антитіла використовуються для лікування розладів гемостазу, таких як тромбоцитопенія, тромбоцитарні розлади і геморагії (наприклад, гемофілія А і гемофілія В). Такі розлади лікують, призначаючи терапевтично ефективну кількість анти-TFPI моноклонального антитіла пацієнтові, який потребує цього. Моноклональні антитіла також застосовують у лікуванні неконтрольованої геморагії, такої як травма та геморагічний інсульт. Таким чином, також забезпечується спосіб скорочення часу кровотечі, що включає призначення терапевтично ефективної кількості анти-TFPI моноклонального антитіла винаходу пацієнтові, який потребує цього.

Антитіла можуть використовуватися як монотерапія або в комбінації з іншими способами лікування гемостатичних розладів. Наприклад, сумісне призначення одного або більше антитіл винаходу з фактором коагуляції крові, таким як фактор VIIa, фактор VIII або фактор IX, є корисним для лікування гемофілії. В одному з втілень забезпечується спосіб лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції, що включає введення (а) першої кількості моноклонального антитіла, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора та (б) другої кількості фактора VIII або фактора IX, де згадувана перша і друга кількості разом є ефективними для лікування згадуваних дефіцитів або дефектів. В іншому втіленні

забезпечується спосіб лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції, що включає введення (а) першої кількості моноклонального антитіла, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора та (b) другої кількості фактора VIII або фактора IX, де згадувана перша і друга кількості разом є ефективними для лікування згаданих дефіцитів або дефектів, і додатково фактор VII не призначають. Винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість комбінації моноклонального антитіла винаходу та фактора VIII або фактора IX, де композиція не містить фактор VII. "Фактор VII" включає фактор VII і фактор VIIa. Ці комбіновані терапії, ймовірно, зменшать необхідну частоту інфузії фактора коагуляція крові. Сумісне введення або комбінована терапія означає введення двох терапевтичних препаратів, кожен з яких утворений окремо або утворений разом в одній композиції і, коли утворений окремо, вводиться або в приблизно той же самий час, або в різний час, але за той же самий терапевтичний період.

Фармацевтичні композиції можуть вводитися парентерально суб'єктам, які страждають від гемофілії А або В у дозуванні та частоті, що може мінятися залежно від серйозності геморагічного епізоду або, у випадку профілактичної терапії, може мінятися залежно від серйозності дефіциту коагуляції у пацієнта.

Композиції можуть вводитися пацієнтам при необхідності як болюсна або безперервна інфузія. Наприклад, введення болюсу антитіла винаходу, представленого як Fab фрагмент, може бути в кількості від 0,0025 до 100 мг/кг ваги тіла, 0,025-0,25 мг/кг, 0,010-0,10 мг/кг або 0,10-0,50 мг/кг. Для безперервної інфузії антитіла винаходу, представленого як Fab фрагмент, можна вводити 0,001-100 мг/кг/хв, 0,0125 – 1,25 мг/кг/хв, 0,010-0,75 мг/кг/хв, 0,010 – 1,0 мг/кг/хв. або 0,10-0,50 мг/кг/хв протягом 1-24 годин, 1-12 годин, 2-12 годин, 6-12 годин, 2-8 годин, або 1-2 години. Для введення антитіла винаходу, представленого як повнорозмірне антитіло (з повними константними регіонами), кількість дозування може становити приблизно 1-10 мг/кг, 2-8 мг/кг або 5-6 мг/кг. Такі повнорозмірні антитіла повинні зазвичай вводитися інфузією, тривалістю від тридцяти хвилин до трьох годин. Частота призначення може залежати від серйозності стану. Частота може коливатися від трьох разів у тиждень до одного разу кожні два або три тижні.

Додатково, композицію можна вводити пацієнтам підшкірною ін'єкцією. Наприклад, 10-100 мг анти-TFPI антитіла можна вводити пацієнтам підшкірною ін'єкцією щотижня, кожні два тижні або щомісяця.

Як використовується тут, "терапевтично-ефективна кількість" означає кількість анти-TFPI моноклонального антитіла або комбінації такого антитіла та фактора VIII або фактора IX, які є необхідними, щоб ефективно збільшити час коагуляції *in vivo* або інакше викликати *in vivo* переваги пацієнтові, який потребує цього. Точна кількість буде залежати від численних факторів, включаючи, але не обмежуючись ними, компоненти та фізичні особливості терапевтичної композиції, намічену популяції пацієнтів, індивідуальні особливості пацієнтів, і т.п., і може бути визначена фахівцем у даній галузі.

Приклади

Загальні матеріали та способи

Приклад 1. Пенінг і скринінг бібліотеки людських антитіл проти людського TFPI

Пенінг бібліотеки людських антитіл проти TFPI

Анти-TFPI антитіла були вибрані пенінгом фагів, що демонстрували комбінаторні бібліотеки людських антитіл HuCal Gold(Rothe та ін., J. Mol. Biol., 2008, 376: 1182-1200) проти людського TFPI (American Diagnostica). Коротко, 200 мкл TFPI (5 мкл/мл) поміщали в 96-лункові планшети Maxisorp на ніч при 4 °C, і планшети блокували з буфером PBS, що містив 5 % молока. Після промивання планшетів з PBS, що містив 0,01 % Tween-20 (PBST), певну кількість комбінаторної бібліотеки людських антитіл додавали до TFPI-вкритих лунок і культивували протягом 2 годин. Незв'язаний фаг промивали з PBST, і антиген-зв'язаний фаг елюювали з дитіотреїтолом, ініфікували і ампліфікували в *E. coli*, штам TG1. Фаг був урятований фагом-хелпером для наступного циклу пенінгу. У цілому проводилося три цикли пенінгу, і клони від останніх двох циклів піддавали скринінгу проти людського TFPI у дослідженні ELISA.

Скринінг клонів антитіла зв'язуванням антигену в ELISA

Щоб відібрати клони антитіла, які зв'язуються із людським TFPI, Fab гени клонів фага від другого й третього циклів пенінгу субклонували в бактеріальний вектор експресії та експресували в *E. coli*, штам TG1. До лунок людських TFPI-покритих Maxisorp планшетів додавали бактеріальний лізат. Після промивання HRP-кон'юговані козячі анти-людські FAb використовували як антитіла виявлення, і планшети розвивали, додаючи AmplexRed (Invitrogen) з перекисом водню. Сигнал принаймні вп'ятеро вищий, ніж попередній, розглядали як позитивний. Перехресна реактивність антилюдських антитіл TFPI щодо мишачих TFPI була визначена подібно мишачим TFPI-зв'язуючим ELISA. Планшети покривали мишачими TFPI

(R&D System), BSA і лізозимом. Пізніше два антигени використовували як негативний контроль. Представлений набір даних показаний на Фіг. 1.

Послідовності анти-TFPI людських антитіл

- Після пенінгу та скринінгу HuCal Gold бібліотеки людських антитіл проти TFPI, виконували секвенування ДНК на позитивних клонах антитіла, що приводять до 44 унікальних послідовностей антитіла (Таблиця 2). Серед цих послідовностей антитіла, 29 були лямбда-легкими ланцюгами, і 15 були каппа-легкими ланцюгами. Наш аналіз варіабельного регіону важких ланцюгів показує 28-VH3, 14-VH6, 1-VH1 й 1-VH5.

Таблиця 2

Пептидна послідовність варіабельного регіону 44 анти-TFPI антитіл

Клон	VL	VH
TP-2A2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDN RTYYVHWYQQKPGQAPVV VIYGDSKRPSGIPER FSGNSNGNTATLTISGTQAEDEA DYQCQSYDSEADSEVFGG GTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 2)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSNNAMNWVRQAPGKGL EWVSTISYDGSNTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARQAGGWTYSYTDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 4)
TP-2A5,1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSG DNIPEKYVHWYQQKPGQA PVLVIHGDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGTQAEDEADY YCQSFDAAGSYFVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 6)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYGSWVRQAPGKGLE WVSVISGSGSSTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARVNISTHFDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 8)
TP-2A6	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCS GDKIGSKYVYVYQQKPGQAP VLVIYDSNRPSGIPERF SGNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCASYDSIYSYVWVFG GGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 10)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLE WVSSISSSSETYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARLMGYGHYYPFDYWGQ GTLTVTVSS (SEQ ID NO: 12)
TP-2A8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSG DNLNRNYAHWYQQKPGQA PVVVIYDNNRPSGIPER FSGNSGNTATLTISGTQAEDEADYY CQSWDDGVPVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 14)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFRSYGMSWVRQAPG KGLEWVSSIRGSSSSTYYADS VKGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARKYRYW FDYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 16)
TP-2A10	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDK LGKKYVHWYQQKPGQAPV LVIYGDDKRPSGIPER FSGNSGNTATLTISGTQAEDEADYY CQAWGSISR FVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 18)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFTSYSMNWVRQAPGKGLE WVSAISYTGSNTHYADSVKGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARAFLGYKESYFDIWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 20)
TP-2B1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGD NLGNKYAHWYQQKPGQAPVL VIYYDNKRPSGIPERF SGNSGNTATLTISGTQAEDEADY YCQSWTPGSNTMVFGGGTRLTVLGQ (SEQ ID NO: 22)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMSWVRQASGKGLE WVSSIKSGSNTYYADSVKGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARNGGLIDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 24)
TP-2B3	DIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQNIGSNYLAHYQQKPG QAPRLIYGASTRATGVPAR FNGSGSGTDFTLTISLEPED FAVYYCQQLNSIPVTFGQGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 26)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLE WLGMIYYRSKWYNSYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARTMSKYGGPGMDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 28)

TP-2B4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCS GDALGTYAYWYQQKPGQAPV LVIYGDMMNRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQSYDAGVKPAVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 30)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNYSMTWVRQAPGKGLEWV SGISYNGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIYYM NLLA GWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 32)
TP-2B8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSG DNLRGYYASWYQQKPGQAPV LVIYEDNNRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGTQAEDEAD YYCQSWDSPYVHVFGG GTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YTFTGNSMHWVRQAPGQGLEWMGTIF PYDGTTKYAQKFQGRVTMTRDTSISTA YMELSSLRSEDTAVYYCARGVHSYFDY WGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 36)
TP-2B9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCRASQSIRSYLAWYQQKP GKAPKLLIYKASNLSQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPED FAVYYCHQYSDSPVTFGQG TKVEIKRT (SEQ ID NO: 38)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG MIYHRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT SK NQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYSSIGH MDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 40)
TP-2C1	DIELTQPPSVSVAPGQTARIS CSGDSIGSYAHWYQQKPG QAPVLVIYYDSKRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISGTQAEDE ADYYCQAYTGQSISR VFG GGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 42)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSPYVMSWVRQAPGKGLEWVSSISS SSSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGDSYMYD VWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 44)
TP-2C7	DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQDIRNNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLSQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPE DFAVYYCQQRNGFPLTF GQGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 46)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGD SVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGII YYRSKWYNHYAVSVKSRITINPDT SKN QFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSNWSG YFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 48)
TP-2D7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPAS ISCRSSQSLHNSNGYTYLS WYLQKPGQSPQLLIYLG SNRA SGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVG VYYCQQYD NAPITFGQGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 50)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGD SVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGII YYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT SKNQ FSLQLNSVTPEDTAVYYCARFGDTNRN GTDVWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 52)
TP-2E3	DIALTPASVSGSPGQSITIS CTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAP KLMIYGVNYRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSS ADKFTMSIVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 54)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGD SVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGMI YYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT SKNQ FSLQLNSVTPEDTAVYYCARVNQYTSSD YWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 56)
TP-2E5	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQPIYNSLSWYQ QKPGKAPKLLIYGVSNLQSGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFAVYYCLQVDNLPITF GQGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 58)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLEWLG MIFYRSKWNN DYAVSVKSRITINPDT SKNQ FSLQLNSVTPEDTAVYYCARVNANGYY AYVDLWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 60)
TP-2F9	DIVLTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQSVSSQYLAWY QQKPGQAPRLIYAASSRATGV PARFSGSGSGTDFTLTISL EPEDFAVYYCQQDSNLPAT FGQGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 62)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFYKYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIQ YDGSYTYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARYCKVD LWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 64)

TP-2G2	DIELTQPPSVSVAPGQTARIS CSGDNIRKFYVHWYQQKPG QAPVLVIYGTNKRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAE EADYYCQSYDSKFNTVFGGG TKLTVLGQ (SEQ ID NO: 66)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVS AILSDGSSTSYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYP DWGWYTDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 68)
TP-2G4	DIELTQPPSVSVAPGQTARIS CSGDALRKHYVYVYQQKPGQ APVLVIYGDNNRPSGIPE RFSGSNSGNTATLTISGTQAE EADYYCQSYDKPYLPILVFGG GTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 70)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWV SNISYSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARV GYYYGFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 72)
TP-2G5	DIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQNVSSNYLAWYQQK PGQAPRLIYDASNRATGVPA RFSGSGSGTDFTLTISSELEPE DFAVYYCQQFYDSPQTFG QGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 74)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAI SGDSVSSNSAAWSWIRQSPGRGL EWLGFIYYRSKWYNDYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARHNPDLGFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 76)
TP-2G6	DIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQYVTSSYLAWYQQK PGQAPRLIYGSSRATGVPAR FSGSGSGTDFTLTISSELEPED FATYYCQQYSSSPITFGQG TKVEIKRT (SEQ ID NO: 78)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAI SGDSVSSSSAAWSWIRQSPGRGLE WLGIIYYRSKWYNDYAVSVKSRITIN PDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYC ARHSMVGFDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 80)
TP-2G7	DIELTQPPSVSVAPGQTARIS CSGDNLTGYVHWYQQKPG QAPVLVIYGDNNRPSGIPER FSGSNSGNTATLTISGTQAE EADYYCQTYDSNNESIVFGG GTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 82)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWV SNISSNSSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARK GGGEHGFFPSDIWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 84)
TP-2G9	DIALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSDLGGFNTVSWY QQHPGKAPKLMIVSVSSRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQ AEDEADYYCQSYDLNNLVFG GGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFNSYAMTWVRQAPGKGLEWV SAIKSDGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARN DSGWFDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 88)
TP-2H10	DIVLTQSPATLSLSPGERATL SCRASQSVSSFYLAWYQQK PGQAPRLIYGSSSRATGVPA RFSGSGSGTDFTLTISSELEPE DFATYYCQQYDSTPSTFGQ GTKVEIKRT (SEQ ID NO: 90)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSNGAAWGWRQSPGRGLE WLGFIYYRSKWYNSYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARQDGMGGMDSWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 92)
TP-3A2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDN IGSRYAYWYQQKPGQAPV VVIYDDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCAAYTFYARTV FGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 94)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSNYLSWVRQAPGKGLEWV SGISYNGSSTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARM WRYSLGADSWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 96)
TP-3A3	DIELTQPPSVSVAPGQTAR ISCSGDNIGSKYVHWYQ QKPGQAPVVVIYEDSDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQSWDKSEG YVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 98)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFNNAISWVRQAPGKGLEWV SAINSSSSSTSYADSVKGRFTISRDN NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHRG HSWASFIDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 100)

TP-3A4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISC SGDNLRDKYASW YQQKPGQAPVLVIYSKSER PSGIPERFSGSNSGNTATLT ISGTQAEDEADYYCSSYTLNP NLNYVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 102)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYWMHWRQAPGKGLEWVSSIS YDSSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARYGGMD YWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 104)
TP-3B3	DIELTQPASVSVAPGQTARI SCSGDNLRSKYAHW YQQKPGQAPVLVIYGDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATL TISGTQAEDEADYYCSAYAMGS SPVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 106)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYGMHWRQAPGKGLEWV SNISYMGSTNTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGL FPGYFDYWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 108)
TP-3B4	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQNI SNYLNWYQQKP GKAPKLLIYGTSSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFAVYYCQYQYGN PTTFGGGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 110)	QVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAIS GDSVSSNGAAWGWIRQSPGRGLEW LGHIYYRSKWYNSYAVSVKSRTINPD TSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARW GGIHDGDIYFDYWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 112)
TP-3C1	DIALTQPASVSGSPGQ SITISCTGTSSDLGGFNT VSWYQQHPGKAPKLMI YSVSSRPSGVS NRFSGS KSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQS YDLNNLVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYSMHWRQAPGKGLEWV SGISYSSSFTYYADSVKGRFTISRDN SKNT L YLQMNSLRAEDTAVYYCARALGGGV DYWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 136)
TP-3C2	DIQMTQSPSSLSASVGD RVITITCRASQSITNYLN WYQQKPGKAPKLLIYD VSNLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQYSG YPLTFGGGTKVEIKRT (SEQ ID NO: 114)	QVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAI SGDSVSSSSAAWSWIRQSPGRGLE WLGMIYYRSKWYNHYAVSVKSRTI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYY CARGGSGVMDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 116)
TP-3C3	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQSINPYLNW YQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVP SRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFAVYYCQQLDN RSITFGGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 118)	QVQLQQSGPGLVKPSQTL SLTCAI SGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGL EWLGVIYYRSKWYNDYAVSVKSRI TINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAV YYCARARAKKSGGFDYWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 120)
TP-3D3	DIELTQPPSVSVAPGQT ARISCSGDSLGSKFAHWY QQKPGQAPVLVIYDDS NRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAEDEADYYCSTYTSR SHSYVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 122)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYASWVRQAPGKGLEWV SGISGDGSNTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYD NFYFDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 124)
TP-3E1	DIELTQPPSVSVAPGQTARI SCSGDNIGSYAYWY QQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISG TQAEDEADYYCQSYDST GLLVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 126)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSNYAMTWVRQAPGKGLEWV SVISSVGSNTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPTKA GRTWWWGPYMDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 128)
TP-3F1	DIELTQPPSVSVAPGQTARI SCSGDNIGSYFASWYQ QKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIP ERFSGSNSGNTATLTISGT QAEDEADYYCEGSNVF GGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 130)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYSFTDYWIGWVRQMPGKGLEWM GIIQPSDSDTNYSPSFQGGQVTISADKS ISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARFM WWGKYDSGFDVWGQGT LTVSS (SEQ ID NO: 132)

TP-3F2	DIELTQPPSVSVAPGQTARI SCSGDNLPSKSVYWY QQKPGQAPVLVIYGDNNRPSGI PERFSGSNSGNTATLTISGT QAEDEADYYCQSWT SRPMVVFGGGKLTVLGQ (SEQ ID NO: 134)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYSMHVVRQAPGKGL EWVSGISYSSSFTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARALGGGVVDYWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 136)
TP-3G1	DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQGISSYLHW YQQKPGKAPKLLIYGASTLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQQN GYPFTFGGQTKVEIKRT (SEQ ID NO: 138)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSNSGGWGWIRQSPGRGLEW LGLIYYRSKWYNAYAVSVKSRITINPD TSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYL GSNFYVYSDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 140)
TP-3G3	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQNIHSHLNW YQQKPGKAPKLLIYDASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFAVYYCQYYDYPLTFGQ GTKVEIKRT (SEQ ID NO: 142)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWV SSISSSSSNTYYGDSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMHYK GMDIWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 144)
TP-3H2	DIELTQPPSVSVAPGQTA RISCSGDKLGKYYAYW YQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSG IPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSSAA FGSTVFGGKLTVLGQ (SEQ ID NO: 146)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNSYMSWVRQAPGKGLEWVSNI SSSGSNTNYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARVHYGDFW GGGTLTVSS (SEQ ID NO: 148)
TP-4A7	DIELTQPPSVSVAPGQTARI SCSGDALGSKFAHW YQQKPGQAPVLVIYDDSERPSG IPERFSGSNSGNTATLTISGT QAEDEADYYCQAYDSGLLYVFG GGTCLTVLGQ (SEQ ID NO: 150)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFRNYAMNWRQAPGKGLEWV SVISGSSSYTYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARADL PYMVFDDYWGGGTLTVSS (SEQ ID NO: 152)
TP-4A9	DIELTQPPSVSVAPGQTAR ISCSGDALGKYYASW YQQKPGQAPVLVIYGDNKRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISG TQAEDEADYYCQSY TTRSLVFGGKLTVLGQ (SEQ ID NO: 154)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVS LISGVSSSTYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYL YFDVWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 156)
TP-4B7	DIVMTQSPLSLPVTGPGEASI SCRSSQSLVFSNGNTYLNWYLQ KPGQSPQLLIYKGSNRASG VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGYYCQYDSYPL TFGQGTKEIKRT (SEQ ID NO: 158)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS GDSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLE WLGIIYKRSKWYNDYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVY YCARWHSDKHWFYDWGGGTLV TVSS (SEQ ID NO: 160)
TP-4E8	DIELTQPPSVSVAPGQTAR ISCSGDALGSKYVSWYQ QKPGQAPVLVIYGDNKRPS GIPERFSGSNSGNTATLT SGTQAEDEADYYCQSYT YSLNQVFGGKLTVLGQ (SEQ ID NO: 162)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNDYAMSWVRQAPG KGLEWVSLIESVSSSTYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARTIGVLWDDVWGQ GTLTVSS (SEQ ID NO: 164)
TP-4G8	DIELTQPPSVSVAPGQTARI SCSGDKLGSKSVHWY QQKPGQAPVLVIYRDTDRPSG IPERFSGSNSGNTATLTISG TQAEDEADYYCQTYD YILNVFGGKLTVLGQ (SEQ ID NO: 166)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSTYAMHWVRQAPG KGLEWVSTISGYGSFTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARNRKYGQM DNWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO: 168)

TP-4H8	DIELTQPPSVSVAPGQTA RISCSGDSIGKKYVHWY QQKPGQAPVLVIYGDNNRPSG IPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCSTAD SVITYKNVFGGGTKLTVL GQ (SEQ ID NO: 170)	QVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSDHAMHWV RQAPGKGLEWVSVIEYSGSK TNYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARGD YYPYLVFAIWGGQTLTVSS (SEQ ID NO: 172)
--------	--	--

Перехресна реактивність щодо мишачих TFPI

Вищезгадані 44 людські TFPI-зв'язувальні клони тестували на зв'язування з мишачими TFPI в ELISA. Було виявлено, що дев'ятнадцять антитіл є перехресно реактивними щодо мишачих TFPI. Щоб полегшити дослідження, використовуючи модель гемофілії у мишей, ми далі характеризували ці 19 антитіл так само як п'ять антитіл, які були специфічними щодо людських TFPI. Представлений набір даних показаний на Фіг. 1. Жодне з цих антитіл не зв'язувалося з BSA або лізозимом в ELISA.

Приклад 2. Експресія й очищення анти-TFPI антитіл

Анти-TFPI антитіла (як Fab фрагменти) експресували й очищали від бактеріального штаму TG1. Коротко, єдина колонія бактеріального штаму TG1, що містить плазмиду експресії антитіла, була обрана й вирощена протягом ночі в 8 мл 2xYT середовища в присутності 34 мк/мл хлорамфенікола і 1 % глюкози. Об'єм культури 7 мл переносили до 250 мл 2xYT свіжого середовища, що містив 34 мк/мл хлорамфенікола і 0,1 % глюкози. Після 3 годин інкубації додавали 0,5 mM IPTG, щоб індукувати Fab експресію. Культуру витримували протягом ночі при 25 °C. Культуру центрифугували до грудкування бактеріальних клітин. Грудки потім ресуспендували в Bug Buster лізисному буфері (Novagen). Після центрифугування супернатант бактеріального лізису фільтрували. Fab фрагменти афінно-очищали через колонку Ni-NTA (Qiagen) відповідно до інструкції виробника.

Приклад 3. Визначення EC_{50} й зв'язувальної афінності анти-TFPI антитіл.

Очищені Fab антитіла використовувалися для визначення EC_{50} анти-TFPI антитіл до людських або мишачих TFPI. EC_{50} оцінювали в ELISA, так само, як описано вище. Результати аналізували, використовуючи SoftMax. Зв'язувальну афінність анти-TFPI антитіл визначали у дослідженні Біасоре. Коротко, антиген або людські або мишачі TFPI, імобілізували на CM5-чипах, використовуючи аміно-з'єднувальний комплект (GE HealthCare) відповідно до інструкцій виробника. Кількість імобілізованого TFPI коригували до маси антигену, щоб одержати приблизно 300 RU. Антитіла Fabs аналізували в мобільній фазі при принаймні п'яти різних концентраціях (0,1, 0,4, 1,6, 6,4 й 25 нМ) очищених антитіл, використовуваних у дослідженні Біасоре. Кінетика й зв'язувальна афінність обчислювали, використовуючи Біасоре T100 оцінювальне програмне забезпечення.

Як показано в Таблиці 3, 24 анти-TFPI Fabs показали різні EC_{50} щодо людських TFPI (0,09 до 792 нМ) і мишачих TFPI (0,06-1035 нМ) і афінність, визначена Біасоре, була відповідно різною щодо людських TFPI (1,25-1140 нМ). У дослідженні Біасоре Fabs щодо мишачих TFPI, варіація афінності була меншою (3,08 до 51,8 нМ).

Таблиця 3

Зв'язувальна активність 24 антитіл проти людських або мишачих TFPI, як визначено ELISA та Біасоре (hTFPI: людські TFPI; mTFPI: мишачі TFPI; Neg.(негативний): сигнал був меншим в два рази, ніж фоновий; ND - не наданий)

Клони антитіла	Зв'язування EC_{50} (нМ)		Афінність (нМ)	
	hTFPI	mTFPI	hTFPI	mTFPI
TP-2A2	0,62	1035,88	6,57	29,8
TP-2A5	28,64	14,54	35,4	19,6
TP-2A8	0,09	0,06	1,25	3,08
TP-2B11	11,52	0,52	21,5	16,3
TP-2B3	0,84	20,18	7,40	27,0
TP-2C1	0,40	Негативний	2,64	Негативний
TP-2C7	0,60	0,60	2,01	9,33
TP-2E5	791,60	202,28	115	25,2
TP-2G5	342,52	871,34	42,1	16,1
TP-2G6	0,48	5,18	5,06	46,1

TP-2G7	23,48	Негативний	26,9	Негативний
TP-2G9	10,80	194,42	48,5	35,7
TP-2H10	2,18	32,40	10,2	11,5
TP-3A4	42,84	326,58	21,6	23,7
TP-3B4	35,76	34,62	14,1	20,4
TP-3C1	32,80	108,40	21,6	33,6
TP-3C2	59,00	956,68	17,1	28,5
TP-3G1	74,40	8,68	1140	49,1
TP-3G3	33,60	47,06	16,0	25,7
TP-4A9	0,17	117,68	7,60	Негативний
TP-4B7	0,74	2,64	15,8	51,8
TP-4E8	36,94	Негативний	35,9	ND
TP-4G8	846,92	Негативний	25,2	ND
TP-4H8	72,50	Негативний	32,2	ND

Приклад 4. Перетворення анти-TFPI Fab до IgG

Всі ідентифіковані анти-TFPI антитіла є повністю людськими Fabs, що можуть бути здійснено перетворені у людські IgG як терапевтичний агент. У цьому прикладі, однак, вибрані Fabs перетворювали у химерні антитіла, що містили мишачий константний регіон IgG, таким чином вони є більше прийнятними для тестування в мишачій моделі. Варіабельний регіон вибраних антитіл пересаджували у ссавцевий вектор експресії, що містив мишачі константні регіони. Повністю зібрану молекулу IgG потім трансфектували і експресували в клітинах НКВ11 (Mei та ін., Mol. Biotechnol., 2006, 34: 165-178). Супернатантну культуру збирали та концентрували. Молекули анти-TFPI IgG афінно очищували через колонку Hitrap Protein G (GE HealthCare), супроводжувану інструкцією виробника.

Приклад 5 Селекція анти-TFPI нейтралізуючих антитіл

Анти-TFPI нейтралізуючі антитіла вибирали на основі їх інгібувальної активності TFPI за трьома експериментальними умовами. Активність TFPI вимірювали, використовуючи ACTICHROME® TFPI дослідження активності (American Diagnostica Inc, Stamford, CT), три стадії хромогенного дослідження для вимірювання здатності TFPI інгібувати каталітичну активність комплексу TF/FVIIa, щоб активувати фактор X до фактора Xa. Активність нейтралізації анти-TFPI антитіла є пропорційною кількості відновленої генерації FXa. На першому етапі очищені анти-TFPI антитіла культивували з людським або мишачим рекомбінантним TFPI (R&D System) при визначених концентраціях. Після інкубації зразки змішували з TF/FVIIa й FX, і потім вимірювали залишкову активність комплексу TF/FVIIa, використовуючи SPECTROZYME® FXa, високоспецифічний fXa хромогенний субстрат. Цей субстрат розщеплювали тільки за допомогою FXa, генерованого у дослідженні, вивільняючи p-нітроаніліновий (pNA) хромофор, який вимірювали при 405 нм. Активність TFPI, представлену у зразку, інтерполювали від каліброваної кривої, побудованої з використанням відомих рівней активності TFPI. Дослідження виконували способом граничних точок. У двох інших параметрах настроювання, анти-TFPI антитіла вводили в нормальну людську плазму або гемофільну плазму, і відновлену генерацію FXa вимірювали.

Приклад 6. Дослідження скорочення часу коагуляції при подовженому протромбіновому часі (dPT) анти-TFPI антитілами

Дослідження подовження протромбінового часу виконували, власне кажучи, як описане Welsch та ін., Thrombosis Res., 1991, 64(2): 213-222. Коротко, людську нормальну плазму (FACT, George King Biomedical), людську TFPI збіднену плазму American Diagnostica) або гемофільну А плазму (George King Biomedical) одержували, змішуючи плазму з 0,1 об'ємами контрольного буфера або анти-TFPI антитілами. Після інкубації протягом 30 хвилин при 25 °C зразки плазми (100 мкл) об'єднували з 200 мкл відповідно розбавленого (1:500 розбавлення) Simplastin (Biometieux) як джерела тромбопластину, і час коагуляції визначали, використовуючи фібротест STA4 (Stago). Тромбопластин розбавляли з PBS або 0,05 М Трис буфером (pH 7,5), що містив: 0,1 М хлориду натрію, 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну та 20 мкМ хлориду кальцію.

Приклад 7. Скорочення часу коагуляції крові у дослідженні ROTEM анти-TFPI антитілами, самостійно або в комбінації з рекомбінантним фактором VIII або фактором IX.

Система ROTEM (Pentapharm Gmb) включала інструмент із чотирма каналами, комп'ютер, стандартні плазми, активатори і доступні чашки та голки. Тромбеластографічні параметри гемостатичної системи ROTEM включали: Час коагуляції (CT), що відбиває час реакції (час, необхідний, щоб одержати 2-мм амплітуду після ініціювання збору даних), необхідний для початку коагуляції крові; час утворення згустка (CFT) і альфа-кут, щоб відбити поширення

коагуляції, та максимальну амплітуду й максимальний пружний модуль, щоб відбити твердість згустка. У дослідженні ROTEM оцінювали 300 мкл свіжої цитратної цільної крові або плазми. Усі компоненти відтворювали й змішували відповідно до інструкцій виробника, зі збором даних для періоду часу, необхідного для кожної системи. Коротко, зразки змішували

5 видаленням/розподілом 300 мкл крові або плазми автоматизованою піпеткою в чаші ROTEM з 20 мкл CaCl_2 (200 ммоль), з наступним негайним змішуванням зразка та ініціюванням збору даних. Дані збирали протягом 2 годин, використовуючи керовану комп'ютером (версія 2,96 програмного забезпечення) систему ROTEM.

Зразковий результат дослідження ROTEM у виявленні впливу анти-TFPI антитіл на час скорочення коагуляції крові показаний на Фіг. 3 та 5. Фіг. 3 показує, що TP-2A8-Fab скорочував час коагуляції у людській гемофільній А плазмі або мишачій гемофільній А цільній крові, самотійно або в комбінації з рекомбінантним FVIII, коли система ROTEM була ініційована NATEM. Фіг. 5 показує, що анти-TFPI антитіла у форматі IgG (TP-2A8, TP-3G1, і TP-3C2) скорочують час коагуляції крові у порівнянні з негативним контролем мишачого антитіла IgG.

15 Базуючись на цих результатах і розумінні в цій галузі, фахівець очікував би, що ці анти-TFPI антитіла також скорочують час коагуляції у комбінації з рекомбінантним FIX у порівнянні з одними тільки цими антитілами.

Приклад 8. In vitro функціональна активність анти-TFPI антитіл

20 Щоб досліджувати антитіла TFPI у блокуванні функції TFPI використовували як хромогенне дослідження ACTICHROME, так і подовжений протромбіновий час (dPT), щоб перевірити функціональну активність антитіл, отриманих від пенінгу й скринінгу В обох дослідженнях моноклональні щурячі анти-TFPI антитіла (R&D System) використовували як позитивний контроль, і людські поліклональні Fab використовували як негативний контроль У хромогенному дослідженні вісім з антитіл інгібували більше, ніж 50 % активності TFPI у порівнянні з

25 моноклональним антитілом пацюка (Таблиця 4). У дослідженні dPT всі ці вісім анти-TFPI Fabs показали високий інгібувальний ефект, скорочуючи час коагуляції менше 80 секунд, і чотири з восьми Fabs скорочували dPT менше 70 секунд Залежність дози чотирьох із представлених клонів у скороченні dPT показано на Фіг. 2 Однак, інші людські анти-TFPI Fabs з низькою або відсутньою інгібувальною активністю TFPI також скорочували час коагуляції у dPT Наприклад,

30 TP-3B4 і TP-2C7, показуючи менше, ніж 25 % інгібувальну активність, могли скоротити dPT до менше, ніж 70 секунд Простий аналіз лінійної регресії інгібувальної активності та dPT пропонує істотну кореляцію ($p=0,0095$), але велике розходження (R квадрат = 0,258).

Таблиця 4

Функціональна активність анти-TFPI антитіл in vitro, визначена за їх інгібувальною активністю в дослідженні людських TFPI і дослідженні dPT

Клон	% інгібувальної активності hTFPI	dPT в гемо А плазмі (сек.)
анти-TFPI	100 %	63,5
TP-2B3	100 %	74,0
TP-4B7	100 %	53,9
TP-3G1	93 %	75,1
TP-3C2	92 %	68,9
TP-2G6	86 %	62,8
TP-2A8	100 %	57,9
TP-2H10	63 %	79,5
TP-2G7	55 %	72,2
TP-4G8	39 %	73,9
TP-2G5	36 %	73,2
TP-2A5	30 %	70,8
TP-4E8	29 %	71,9
TP-4H8	28 %	76,5
TP-3B4	25 %	69,1
TP-2A2	23 %	70,9
TP-2C1	21 %	70,9
TP-3G3	15 %	70,7
TP-2E5	0 %	79,0
TP-3A4	0 %	72,3

TP-3C1	0 %	72,3
TP-2B11	0 %	82,6
TP-2C7	0 %	62,5
TP-2G9	0 %	82,7
Необроб.	0 %	92,9

Один з анти-TFPI Fab, Fab-2A8, також тестували у дослідженні ROTEM, у якому використовували людську гемофільну А плазму з низьким рівнем фактора VIII або гемофільну А мишачу цільну кров. Як показано на Фіг. 3, порівнюючи поліклональне кроляче анти-TFPI антитіло, Fab-2A8, показав подібну активність у людській гемофільній А плазмі, зменшуючи час коагуляції (СТ) з 2200 секунд до приблизно 1700 сек. Коли використовувалася гемофільна А мишача цільна кров, кроляче контрольне анти-TFPI антитіло скорочувало СТ від 2700 секунд до 1000 секунд, тоді як Fab-2A8 скорочують СТ від 2650 секунд до секунд 1700. Ці результати вказують, що Fab-2A8 може значно скоротити час коагуляції в людській плазмі й у крові миші ($p=0,03$).

Приклад 9. Функції анти-TFPI антитіл після перетворення у химерний IgG

In vitro дослідження фактора генерації Ха і подовжений час протромбіну вказує, що принаймні шість із 24 анти-TFPI Fabs, TP-2A8, TP-2B3, TP-2G6, TP-3C2, TP-3G1 й TP-4B7, можуть блокувати функцію TFPI. Щоб полегшити in vivo дослідження, використовуючи гемофілію А миші, ми перетворили ці шість анти-TFPI людських Fabs у химерний IgG, використовуючи щурячий ізотип IgG1. Вектор експресії IgG був трансформований у клітини НКВ11 і експресоване антитіло було зібрано у супернатантній культурі й очищене на колонці Protein G. Коли представлений 2G6-Fab клон перетворювали до IgG, 2G6-IgG показав двократне збільшення зв'язування EC_{50} з людським TFPI (від 0,48 нМ до 0,22 нМ) і 10-кратне збільшення мишачих TFPI (від 5,18 нМ до 0,51 нМ). Результати зв'язування IgG-2G6 з людськими й мишачими TFPI, показані на Фіг. 4.

Приклад 10. Ефекти на ступінь виживання при моделі гемофілії А (HemA) у мишей з поперечним розрізом вени хвоста

Модель поперечного розрізу вени хвоста миші була встановлена для фармакологічної оцінки. Ця модель моделює широкий діапазон фенотипів геморагій, спостережуваних між нормальними індивідуумами й індивідуумами з серйозною гемофілією. Для цих досліджень використовували самців мишей з гемофілією А (8 тижнів й 20-26 грамів). Миші були дозовані через інфузію вени хвоста анти-TFPI моноклональним антитілом (40 мкг/миша), самостійно або разом з фактором коагуляції крові, таким як FVIII (0,1 МО/миша) перед пошкодженням. На 24 годину після дозування ліва вена хвоста в 2,7 мм від верхівки (у діаметрі) була розсічена. Виживання спостерігалось більше, ніж 24 години після поперечного розрізу. Виживаність була продемонстрована, як залежна від дози, коли вводять з рекомбінантним FVIII (дані не показані). Дані, показані на Фіг. 8, були від двох окремих досліджень ($n=15$ й $n=10$, відповідно). Результати показали, що TP-2A8-IgG значно продовжив виживання мишей з гемофілією А, порівняно з контрольним мишачим IgG; і, у комбінації з рекомбінантним FVIII, показав кращу виживаність, чим тільки будь-який агент самостійно.

Приклад 11. Додаткове скорочення часу коагуляції і час утворення згустка комбінацією анти-TFPI антитіла з рекомбінантним фактором VIIa

Комбіновані ефекти анти-TFPI антитіла й рекомбінантного FVIIa (Novo Nordisk) оцінювали у системі ROTEM, використовуючи EXTEM (1:1000 розбавлення) і мишачу цільну гемофільну А кров. Вказане кількість анти-TFPI антитіла, TP-2A8-IgG ("2A8"), і рекомбінантний FVIIa ("FVIIa") додавали у 300 мкл цитратної мишачої цільної гемофільної А крові, і коагуляцію крові ініціювали, використовуючи систему EXTEM. Фіг. 9 показує що додавання TP-2A8-IgG або рекомбінантної FVIIa мишачої гемофільної А цільної крові скорочує час коагуляції і час утворення згустка, відповідно. Комбінація TP-2A8-IgG і рекомбінантного FVIIa ("2A8+FVIIa") додатково скорочує час коагуляції і час утворення згустка, вказуючи, що комбінація анти-TFPI антитіла з рекомбінантним FVIIa корисна в лікуванні пацієнтів з гемофілією з або без інгібіторів.

Приклад 12. Скорочення часу коагуляції анти-TFPI антитілами в FVIII індукованій інгібітором людській гемофільній крові.

Вибрані анти-TFPI антитіла, 2A8 й 4B7 були також протестовані у дослідженні ROTEM, використовуючи нейтралізуючі антитіла FVIII, щоб індукувати гемофілію в цільній крові від не-гемофільних пацієнтів. Фіг. 10 показує, що нормальна людська крові має час коагуляції приблизно 1000 секунд. У присутності FVIII нейтралізуючих антитіл (PAH, 100 мкг/мл) час коагуляції був продовжений приблизно до 5200 секунд. Тривалий час коагуляції був значно

скорочений додаванням анти-TFPI антитіла, 2A8 або 4B7, що вказує, що анти-TFPI антитіло корисно в лікуванні пацієнтів з гемофілією інгібіторами.

Приклад 13. Зв'язування інгібіторними анти-TFPI антитілами Kunitz домена 2 людських TFPI Вестерн-блотинг й ELISA використовувалися, щоб визначити, який домен (и) зв'язують TFPI інгібувальні антитіла. Рекombінантний повної довжини людський TFPI або TFPI домен використовували для цих досліджень. ELISA дослідження було подібне до Прикладу 3. У Вестерн-блотингу людські TFPI або домени додатково включали 4-12 % Bis-Tris SDS PAGE рухливий буфер MES (Invitrogen, Carlsbad, CA) і потім переносили на мембрану целюлози. Після інкубації із інгібувальними антитілами протягом 10 хвилин мембрану промивали три рази, використовуючи систему SNAPid (Millipore, Billerica, MA). HRP кон'юговані віслюкові анти-мишачі антитіла (Pierce, Rockford, IL) в 1-10 000 розбавленні культивували з мембраною 10 хв. Після подібного кроку промивання мембрана була розвинена, використовуючи субстрат SuperSignal (Pierce, Rockford, IL). Беручи до уваги, що контрольний анти-Kunitz домен 1 антитіла зв'язується з повною довжиною TFPI, усічений TFPI й домени, інгібувальні анти-TFPI антитіла тільки зв'язуються з TFPI, що містить домен Kunitz 2. Це вказує, що зв'язування з Kunitz доменом 2 необхідно для інгібувальної функції антитіла.

Таблиця 5

Домени, зв'язані антитілами, як визначено Вестерн-блоттингом й ELISA

	Анти-K1	mIgG	TP-2A8	TP-2B3	TP-2G6	TP-3C2	TP-3G1	TP-4B7
Повна довжина	+	-	+	+	+	+	+	+
K1+K2+K3	+	-	+	+	+	+	+	+
K1+K2	+	-	+	+	+	+	+	+
K1	+	-	-	-	-	-	-	-

У той час як даний винахід був описаний відносно певних втілень і прикладів, потрібно мати на увазі, що різні модифікації й зміни можуть бути зроблені і замінені еквівалентними, не відступаючи від суті й змісту винаходу. Опис й приклади повинні, відповідно, бути розцінені як ілюстративні, ніж такі, що обмежують обсяг винаходу. Крім того, всі статті, книги, заявки на патент й патенти, згадані тут, включені посиланням у всій повноті.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Баєр Хелскер ЛЛСi
 ВАНГ Жуожі
 МЕРФІ Джон
 ПАН Джунлянг
 ДЖЯНГ Хейян
 ЛІУ Бінг

<120> МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА ПРОТИ ІНГІБІТОРА ШЛЯХУ ТКАНИННОГО ФАКТОРА (TFPI)

<130> MSB-7329 PCT

<150> US 61/085,980

<151> 2008-08-04

<160> 430

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 1

gatatcgaac	tgacccagcc	gccttcagtg	agcgttgcac	caggtcagac	cgcgcgtatc	60
tcgtgtagcg	gcgataatat	tcgtacttat	tatgttcatt	ggtagcagca	gaaacccggg	120
caggcgccag	ttgttgat	ttatggtgat	tctaagcgtc	cctcaggcat	cccggaacgc	180
tttagcgcat	ccaacagcgg	caacacgcgg	accctgacca	ttagcggcac	tcaggcgga	240
gacgaagcgg	attattattg	ccagtcttat	gattctgagg	ctgattctga	ggtgtttggc	300
ggcggcacga	agttaaccgt	tcttgccag				330

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> Людина

<400> 2

Asp	Ile	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Thr	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Ile	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Val
			20					25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Val	Val	Ile	Tyr
		35					40				45				
Gly	Asp	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55				60					
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu
65				70					75					80	
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Glu	Ala	Asp	Ser
			85					90					95		
Glu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln		
			100					105					110		

<210> 3

<211> 365

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 3

cagggtgcaat	tggtggaaag	cggcggcggc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cctccggatt	taccttttct	aataatgcta	tgaattgggt	gcgccaaacc	120

```
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcact atctcttatg atggtagcaa tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgccc gcgtcaggct 300
ggtggttgga cttattctta tactgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc 360
tcagc 365
```

<210> 4
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 4

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Asn
20          25          30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Gln Ala Gly Gly Trp Thr Tyr Ser Tyr Thr Asp Val Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120
```

<210> 5
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 5

```
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tcctgagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaaccgagg 120
caggcgccag ttcttgatgat tcatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gatgctggtt cttattttgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327
```

<210> 6
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 6

```
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Glu Lys Tyr Val
20          25          30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile His
35          40          45
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ala Gly Ser Tyr Phe
85          90          95
```

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 7
<211> 353
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 7
caggtgcaat tgggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgggt cttgggtgcg ccaagccct 120
gggaagggtc tcgagtgggt gagcgttate tctggttctg gtagctctac ctattatgcg 180
gatagcgtga aaggcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tgtaaatatt 300
tctactcatt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> Людина

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
35 40 45
Val Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Val Asn Ile Ser Thr His Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 9
gatatacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgctatc 60
tcgtgtagcg gcgataagat tggttctaag tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatgattct aatcgccct caggcatccc ggaacgcttt 180
agcggatcca acagcggcaa caccgcgacc ctgaccatta gcggcactca ggcggaagac 240
gaagcggatt attattgcgc ttcttatgat tctatttatt cttattgggt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 10
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Lys Ile Gly Ser Lys Tyr Val
20 25 30

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

<210> 11
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 11
 caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgccggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct cgttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atcatttctt cttctagcga gacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcttatg 300
 gggtatggtc attattatcc ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 360
 tcagc 365

<210> 12
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 12

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ile Ser Ser Ser Ser Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Met Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 13
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 13
 gatatacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tcgtaattat tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttgttgatgatt ttattatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtccttg gatgatgggtg ttctgtgtt tggcgccggc 300
 acgaagttaa ccgttcttg ccag 324

<210> 14

<211> 108
<212> PRT
<213> Людина

<400> 14

Asp	Ile	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Thr	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Leu	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Ala
			20					25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Val	Val	Ile	Tyr
		35					40					45			
Tyr	Asp	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu
65					70					75					80
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Cys	Gln	Ser	Trp	Asp	Asp	Gly	Val	Pro	Val	
			85					90					95		
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln				
			100					105							

<210> 15
<211> 353
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 15

caggtgcaat	tggtggaag	cggcggcggc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cctccggatt	tacctttcgt	tcttatggta	tgtcttgggt	gcgccaagcc	120
cctgggaagg	gtctcgagtg	ggtgagctct	atccgtgggt	cttctagctc	tacctattat	180
gcggatagcg	tgaaaggccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtaagtat	300
cgttattggt	ttgattattg	gggccaaggc	accctgggtg	cggttagctc	agc	353

<210> 16
<211> 117
<212> PRT
<213> Людина

<400> 16

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Arg	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		
Ala	Arg	Lys	Tyr	Arg	Tyr	Trp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 17
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 17

```

gatatcgaaac tgacccagcc gccttcagtg agcggttgac caggtcagac cgcgcgatc      60
tcgtgtagcg gcgataagct tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgatg ttatggatg gataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg ggttctattt ctcgttttgt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                     327

```

<210> 18
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 18

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Lys Tyr Val
20     25     30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35     40     45
Gly Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50     55     60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65     70     75     80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Gly Ser Ile Ser Arg Phe
85     90     95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100    105

```

<210> 19
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 19

```

cagggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttattcta tgaattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtc atctcttata ctggtagcaa taccattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtgctttt      300
cttggttata aggagtctta ttttgatatt tggggccaag gcaccctggt gacggttagc      360
tcagc                                     365

```

<210> 20
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 20

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20     25     30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45
Ser Ala Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50     55     60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65     70     75     80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Ala Phe Leu Gly Tyr Lys Glu Ser Tyr Phe Asp Ile Trp Gly

```

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 21
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

 <400> 21
 gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcggttgcaac cagggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcgc gcgataatct tggtaataag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttattatgat aataagcgctc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgc caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgc attattattg ccagtcttgg actcctgggtt ctaatactat ggtgtttggc 300
 ggcggcacga ggttaaccgt tcttggccag 330

 <210> 22
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Людина

 <400> 22

 Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr Ala
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Pro Gly Ser Asn Thr
 85 90 95
 Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

 <210> 23
 <211> 350
 <212> ДНК
 <213> Людина

 <400> 23
 cagggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcgc ctggtgcaac cgggcgggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgcg cctccggatt taccttttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 tctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atcaagggtt ctggtagcaa tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtaatggt 300
 ggtcttattg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgc ttagctcagc 350

 <210> 24
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Людина

 <400> 24

 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Lys Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Gly Gly Leu Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 25

gatatcgtgc	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctgt	ctccggggcga	acgtgcgacc	60
ctgagctgca	gagcgagcca	gaatattggg	tctaattatc	tggtcttggt	ccagcagaaa	120
ccaggtcaag	caccgcgtct	attaatttat	ggtgcttcta	ctcgtgcaac	tggggtcccc	180
gcgcgtttta	acggctctgg	atccggcacg	gattttaccc	tgaccattag	cagcctggaa	240
cctgaagact	ttgcggttta	ttattgccag	cagcttaatt	ctattcctgt	tacctttggc	300
caggttacga	aagttgaaat	taaacgtacg				330

<210> 26

<211> 110

<212> PRT

<213> Людина

<400> 26

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Asn
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Ile Pro
 85 90 95
 Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

<210> 27

<211> 374

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 27

caggtgcaat	tgcaacagtc	tggtccgggc	ctggtgaaac	cgagccaaac	cctgagcctg	60
acctgtgcga	tttccggaga	tagcgtgagc	tctaattctg	ctgcttgggg	ttggattcgc	120
cagtctcctg	ggcgtggcct	cgagtggctg	ggcatgatct	attatcgtag	caagtgggtat	180
aactcttatg	cggtgagcgt	gaaaagccgg	attaccatca	acccggatac	ttcgaaaaac	240
cagtttagcc	tgcaactgaa	cagcgtgacc	ccggaagata	cggccgtgta	ttattgcgcg	300
cgtactatgt	ctaagtatgg	tggtcctggg	atggatgttt	ggggccaagg	caccctgggtg	360
acggtttagct	cagc					374

<210> 28

<211> 124

<212> PRT

<213> Людина

<400> 28

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20      25      30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35      40      45
Trp Leu Gly Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50      55      60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65      70      75      80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85      90      95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Met Ser Lys Tyr Gly Gly Pro Gly Met Asp
100     105     110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115     120

```

<210> 29

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 29

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggtacttat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat atgaatcgct cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gatgctggtg ttaagcctgc tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330

```

<210> 30

<211> 110

<212> PRT

<213> Людина

<400> 30

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ala Leu Gly Thr Tyr Tyr Ala
20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35      40      45
Gly Asp Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Val Lys Pro
85      90      95
Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100     105     110

```

<210> 31

<211> 355

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 31

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cgggcgggcg cttggtgcacc gggcgggcagc ctgcgtctga 60
gctgcgcggc ctccggattt accttttcta attattctat gacttgggtg cgccaagccc 120

```

```

ctgggaaggg tctcgagtgg gtgagcggta tctcttataa tggtagcaat acctattatg 180
cggtatagcgt gaaaggccgt tttaccattt cacgtgataa ttcgaaaaac acctgtatc 240
tgcaaatgaa cagcctgcgt gcggaagata cggcgtgta ttattgcgcg cgtatttatt 300
atatgaatct tcttgctggg tggggccaag gcaccctggg gacggttagc tcagc 355

```

<210> 32
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 32

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
      20      25      30
Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Ile Tyr Tyr Met Asn Leu Leu Ala Gly Trp Gly Gln Gly Thr
      100      105      110
Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 33
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 33
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgataatct tcgtgggttat tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatgaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gattctcctt atgttcattg gtttggcggg 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

```

<210> 34
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 34

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Glu Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Ser Pro Tyr Val His
      85      90      95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

```

100 105

<210> 35
 <211> 353
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 35
 caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cctccgata tacctttact ggtaattcta tgcattgggt ccgccaagcc 120
 cctgggcagg gtctcgagt gatgggcact atctttccgt atgatggcac tacgaagtac 180
 gcgcagaagt tttagggccg ggtgacctg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
 atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggtgt 300
 cattcttatt ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 36
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 36

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 Gly Asn
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Thr Ile Phe Pro Tyr Asp Gly Thr Thr Lys Tyr 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 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Val His Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 37
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 37
 gatattcaga tgacctcagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gtctattcgt tcttatctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaactatt aatttataag gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgctcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgggtttatta ttgccatcag tattctgatt ctcctgttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 38
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 38

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
 20 25 30

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

<210> 39
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 39
 cagggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctgggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgaga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctctctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattgatc atcatcgtag caagtgggtat 180
 aacgattatg cggtagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgttattctt ctattgggtca tatggattat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 360
 tcagc 365

<210> 40
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 40
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Met Ile Tyr His Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ser Ser Ile Gly His Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 41
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 41
 gatatacgaac tgaccacagcc gccttcagtg agcgttgacac caggctcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgattctat tggttcttat tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgat ttattatgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccaggcttat actggtcagt ctatttctcg tgtgtttggc 300
 ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag 330

<210> 42
 <211> 110
 <212> PRT

<213> Людина

<400> 42

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala
      20      25      30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Thr Gly Gln Ser Ile Ser
      85      90      95
Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
      100      105      110

```

<210> 43

<211> 353

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 43

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct ccttatgtta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggtgat      300
tcttatatgt atgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc      353

```

<210> 44

<211> 117

<212> PRT

<213> Людина

<400> 44

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr
      20      25      30
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Gly Asp Ser Tyr Met Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100      105      110
Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 45

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 45

```

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60

```

```

attacctgca gagcgagcca ggatattcgt aataatctgg cttggtacca gcagaaacca 120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggttttatta ttgccagcag cgtaatgggt ttcctcttac ctttggccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

```

<210> 46

<211> 109

<212> PRT

<213> Людина

<400> 46

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asn
20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Gly Phe Pro Leu
85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100          105

```

<210> 47

<211> 365

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 47

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtcgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtgggat 180
aaccattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgttctaatt ggtctggtta ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggttagc 360
tcagc 365

```

<210> 48

<211> 121

<212> PRT

<213> Людина

<400> 48

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20          25          30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35          40          45
Trp Leu Gly Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala
50          55          60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65          70          75          80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85          90          95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asn Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

```

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 49
 <211> 342
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 49
 gatatcgtga tgaccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcca gcctgcgagc 60
 attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaattg gctatactta tctgtcttgg 120
 taccttcaaa aaccagggtca aagcccgag ctattaattt atcttggttc taatcgtgcc 180
 agtgggggtcc cggatcggtt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240
 agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga taatgctcct 300
 attacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

<210> 50
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 50
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 85 90 95
 Asp Asn Ala Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr

<210> 51
 <211> 371
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 51
 cagggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctgggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga ttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct attatcgtag caagtgggtat 180
 aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggcgtgta ttattgcgcg 300
 cgttttgggtg atactaatcg taatggtact gatgtttggg gccaaaggcac cctgggtgacg 360
 gttagctcag c 371

<210> 52
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 52
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln


```

1           5           10           15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
                20           25           30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
                35           40           45
Trp Leu Gly Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
                50           55           60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
                65           70           75           80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
                85           90           95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Asp Thr Asn Arg Asn Gly Thr Asp Val
                100           105           110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                115           120

```

<210> 53
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 53
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc      60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggg gggtataatt atgtgtcttg gtaccagcag      120
catcccgagg aggcgcccga acttatgatt tatggtgtta attatcgtec ctcaggcggtg      180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg      240
caagcggaa acgaagcggg ttattattgc tcttctgctg ataagtttac tatgtctatt      300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccag      339

```

<210> 54
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 54

```

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1           5           10           15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
                20           25           30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
                35           40           45
Met Ile Tyr Gly Val Asn Tyr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
                50           55           60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
                65           70           75           80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Ala Asp Lys Phe
                85           90           95
Thr Met Ser Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
                100           105           110
Gln

```

<210> 55
 <211> 306
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 55
gacctgtgag atttccggag atagcgtgag ctctaattct gctgcttggg gttggattcg      60
ccagtctect gggcgtggcc tcgagtggct gggcatgac tattatcgta gcaagtggta      120
taacgattat gcggtgagcg tgaaaagccg gattaccatc aaccgggata cttcgaaaaa      180
ccagtttagc ctgcaactga acagcgtgac cccggaagat acggccgtgt attattgcgc      240

```

gcgtgttaat cagtatactt cttctgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacgggttag 300
ctcagc 306

<210> 56
<211> 121
<212> PRT
<213> Людина

<400> 56

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Ser	Ala	Ala	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Tyr	Asn	Asp	Tyr	Ala
	50					55					60				
Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
65					70					75				80	
Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
			85						90					95	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Val	Asn	Gln	Tyr	Thr	Ser	Ser	Asp	Tyr	Trp	Gly
		100					105						110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 57
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 57

gatatccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcga	gcgtgggtga	tcgtgtgacc	60
attacctgca	gagcgagcca	gcctatttat	aattctctgt	cttggtacca	gcagaaacca	120
ggtaaagcac	cgaactatt	aatttatgg	gtttctaatt	tgcaaagcgg	ggccccgtcc	180
cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	ttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct	240
gaagactttg	cggtttatta	ttgccttcag	gttgataatc	ttcctattac	ctttggccag	300
ggtacgaaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

<210> 58
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 58

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Pro	Ile	Tyr	Asn	Ser
			20					25					30		
Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	Val	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Val	Asp	Asn	Leu	Pro	Ile
			85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr			
		100					105								

<210> 59
 <211> 374
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 59
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattgatc tttatcgtag caagtgggaat 180
 aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtgttaatg ctaatggtta ttatgcttat gttgatcttt ggggccaaagg caccctggtg 360
 acggttagct cagc 374

<210> 60
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 60
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Met Ile Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Asn Asn Asp Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Asn Ala Asn Gly Tyr Tyr Ala Tyr Val Asp
 100 105 110
 Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 61
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 61
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccggggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctcagtatc tggcttggtg ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatat gctgcttctt ctgctgcaac tgggggtcccg 180
 gcgcgtttta gcggtcttg atccggcacg gattttacc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag caggattcta atcttctctg tacctttggc 300
 caggggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 62
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 62
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gln
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro
85 90 95
Ala Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 63
<211> 351
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 63
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttat aagtatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctggggaagg gtctcgagt ggtgagcgg atccagtatg atggtagcta tacctattat 180
gcg gatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgttattat 300
tgtaagtgtg ttgatctttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> Людина

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Lys Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gln Tyr Asp Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Cys Lys Cys Val Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 65
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tcgtaagttt tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtact aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctaagt ttaatactgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 66
<211> 109
<212> PRT

<213> Людина

<400> 66

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Arg Lys Phe Tyr Val
           20           25           30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
           35           40           45
Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
           50           55           60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65           70           75           80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Lys Phe Asn Thr
           85           90           95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
           100           105

```

<210> 67

<211> 359

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 67

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgaattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcctttctg atggtagctc tacctcttat      180
gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcgtgt attattgcgc gcgttatcct      300
gattgggggtt ggtatactga tgtttggggc caaggcacc cgggtgacggt tagctcagc      359

```

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Людина

<400> 68

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
           20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ser Ala Ile Leu Ser Asp Gly Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Tyr Pro Asp Trp Gly Trp Tyr Thr Asp Val Trp Gly Gln Gly
           100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 69

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 69

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc      60

```

```

tcgtgtagcg gcgatgctct tcgtaagcat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca tttagcgggcac tcaggcgga      240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataagcctt atcctattct tgtgtttggc      300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag      330

```

<210> 70
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Людина

```

<400> 70
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ala Leu Arg Lys His Tyr Val
20     25     30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35     40     45
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50     55     60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65     70     75     80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Tyr Pro Ile
85     90     95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100    105    110

```

<210> 71
 <211> 356
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 71
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttatt ctggtagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgttggt      300
tattattatg gttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacgggttag ctcagc      356

```

<210> 72
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Людина

```

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20     25     30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35     40     45
Ser Asn Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50     55     60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65     70     75     80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100    105    110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 73
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 73
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gaatgtttct tctaattatc tggcttggtg ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat gatgcttcta atcgtgcaac tgggggtccc 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagttttatg attctcctca gacctttggc 300
 caggggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 74
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 74
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro
 85 90 95
 Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105 110

<210> 75
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 75
 caggtgcaat tgcaacagtc tggtcggggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggctttatct attatcgtag caagtgggtat 180
 aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtcataatc ctgatcttgg ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 360
 tcagc 365

<210> 76
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 76
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Gly Phe Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg His Asn Pro Asp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 77
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 77
gatatcgtagc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcca acgtgagacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gtatgttact tcttcttacc tggcttggtgta ccagcagaaa 120
ccaggtcaag caccgctctc attaatattat gggtcttctc gtgcaactgg ggtcccgagg 180
cgtttttagcg gctctggatc cggcacggat tttaccctga ccattagcag cctggaacct 240
gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattcttctt ctctattac ctttgccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 78
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 78
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Thr Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 79
<211> 362
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 79
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
cagtcctctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtggat 180
aacgattatg cggtagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttgaaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtcattcta tgggtggttt tgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
gc 362

<210> 80
<211> 120

<212> PRT

<213> Людина

<400> 80

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser
20          25          30
Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35          40          45
Trp Leu Gly Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50          55          60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65          70          75          80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85          90          95
Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ser Met Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
100         105         110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

<210> 81

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 81

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgacac cagggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgataatct tggacttat tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattctaata atgagtctat tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag 330

```

<210> 82

<211> 110

<212> PRT

<213> Людина

<400> 82

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Thr Tyr Tyr Val
20          25          30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35          40          45
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Ser Asn Asn Glu Ser
85          90          95
Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100         105         110

```

<210> 83

<211> 368

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 83

```

cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttatgcta tgtcttggt gcgccaagcc 120

```

```

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttcta attctagcaa tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagggt 300
ggtggtgagc atggtttttt tccttctgat atttggggcc aaggcaccct ggtgacggtt 360
agctcagc 368

```

```

<210> 84
<211> 122
<212> PRT
<213> Людина

```

```
<400> 84
```

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20          25          30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Asn Ile Ser Ser Asn Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Lys Gly Gly Gly Glu His Gly Phe Phe Pro Ser Asp Ile Trp
100          105          110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

```

<210> 85
<211> 333
<212> ДНК
<213> Людина

```

```

<400> 85
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatcttggt ggttttaata ctgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgagg aggcgccgaa acttatgatt tattctgttt cttctcgtec ctcaggcgtg 180
agcaaccggt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atcttaataa tcttgtgttt 300
ggcggcgga cgaagttaac cgttcttggc cag 333

```

```

<210> 86
<211> 111
<212> PRT
<213> Людина

```

```
<400> 86
```

```

Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1          5          10          15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Phe
20          25          30
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35          40          45
Met Ile Tyr Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50          55          60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65          70          75          80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Leu Asn
85          90          95

```

Asn Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 87
<211> 353
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 87
caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcgggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcaagtctg atggtagcaa tacctattat 180
gcggatagcg tgaagggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatgat 300
tctggttggt ttgatgtttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agc 353

<210> 88
<211> 117
<212> PRT
<213> Людина

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Lys Ser Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Asp Ser Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 330
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 89
gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctttttatc tggcttggtgta ccagcagaaa 120
ccaggtcaag caccgcgtctc attaatattt ggttcttctt ctctgtgcaac tgggggtccc 180
gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtatgatt ctactccttc tacctttggc 300
cagggtagca aagttgaaat taaacgtacg 330

<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> Людина

<400> 90
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe
20 25 30

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

<210> 91
<211> 365
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 91
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tctaattggtg ctgcttgggg ttggattcgc 120
cagtcctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggctttatct atcgtcgtag caagtgggtat 180
aactcttatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac 240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
cgtcaggatg gtatgggtgg tatggattct tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 360
tcagc 365

<210> 92
<211> 121
<212> PRT
<213> Людина

<400> 92
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Gly Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Phe Ile Tyr Arg Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Asp Gly Met Gly Gly Met Asp Ser Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 93
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggttctcgt tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttgttgtgat ttatgatgat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg cgctgcttat actttttatg ctctgtactgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 94
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 94

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Arg Tyr Ala
          20           25           30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
          35           40           45
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50           55           60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65           70           75           80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Thr Phe Tyr Ala Arg Thr
          85           90           95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
          100           105

```

<210> 95
<211> 359
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 95

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattattatc tttcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggg atctcttata atggtagctc taccaattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtatgtgg      300
cgttattctc ttggtgctga ttcttggggc caaggcaccc tggtgacggt tagctcagc      359

```

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> Людина

<400> 96

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
          20           25           30
Tyr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Gly Ile Ser Tyr Asn Gly Ser Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Met Trp Arg Tyr Ser Leu Gly Ala Asp Ser Trp Gly Gln Gly
          100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 97
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

```

<400> 97
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttcgac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttgttgtgat ttatgaggat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttg gataagtctg agggttatgt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                     327

```

```

<210> 98
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

```

```

<400> 98
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val
20           25           30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Ile Tyr
35           40           45
Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50           55           60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65           70           75           80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr
85           90           95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100           105

```

```

<210> 99
<211> 371
<212> ДНК
<213> Людина

```

```

<400> 99
cagggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat aataatgcta tttcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcaattctt cttctagctc tacctcttat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcgcgtg attattgcgc gcgtggtcac      300
catcgtggtc attcttgggc ttcttttatt gattattggg gccaaaggcac cctggtgacg      360
gtagctcag c                                     371

```

```

<210> 100
<211> 123
<212> PRT
<213> Людина

```

```

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Asn
20           25           30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35           40           45
Ser Ala Ile Asn Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

```

				85						90					95				
Ala	Arg	Gly	His	His	Arg	Gly	His	Ser	Trp	Ala	Ser	Phe	Ile	Asp	Tyr				
			100					105					110						
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115					120												

<210> 101
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 101																			
gatatcgaac	tgaccagcc	gccttcagtg	agcggtgcac	caggtcagac	cgcgcgatc													60	
tcgtgtagcg	gcgataatct	tcgtgataag	tatgcttctt	ggtaccagca	gaaacccggg													120	
caggcgccag	ttcttgatg	ttattctaag	tctgagcgtc	cctcaggcat	cccggaaacgc													180	
tttagcggat	ccaacagcgg	caacacgcgg	accctgacca	ttagcggcac	tcaggcgga													240	
gacgaagcgg	attattattg	ctcttcttat	actcttaatc	ctaattctaa	ttatgtgttt													300	
ggcgggcgga	cgaagttaac	cgctcttggc	cag															333	

<210> 102
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 102

Asp	Ile	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gln				
1				5					10					15					
Thr	Ala	Arg	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Asp	Asn	Leu	Arg	Asp	Lys	Tyr	Ala				
			20					25					30						
Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr				
		35					40					45							
Ser	Lys	Ser	Glu	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser				
	50					55					60								
Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Glu				
65					70					75					80				
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Ser	Tyr	Thr	Leu	Asn	Pro	Asn	Leu				
			85						90					95					
Asn	Tyr	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln					
		100						105					110						

<210> 103
 <211> 347
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 103																			
cagggtgcaat	tggtggaag	cggcggcggc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg													60	
agctgcgcgg	cctccggatt	taccttttct	tcttattgga	tgcatgggt	gcgccaagcc													120	
cctgggaagg	gtctcgagt	ggtgagctct	atctcttatg	attctagcaa	tacctattat													180	
gcgtagagcg	tgaaaggccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat													240	
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgttatggt													300	
ggtatggatt	attggggcca	aggcaccctg	gtgacgggta	gctcagc														347	

<210> 104
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 104

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

```

1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                20           25           30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                35           40           45
Ser Ser Ile Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
                50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85           90           95
Ala Arg Tyr Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
                100           105           110
Val Ser Ser
                115

```

```

<210> 105
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

```

```

<400> 105
gatatcgaac tgaccagcc ggettcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatct tcgttctaag tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgggtgat aataatcgtc cctcaggcat ccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga      240
gacgaagcgg attattattg ctctgcttat gctatgggtt cttctcctgt gtttgcgggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                     327

```

```

<210> 106
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

```

```

<400> 106

```

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala
                20           25           30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
                35           40           45
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
                50           55           60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65           70           75           80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Tyr Ala Met Gly Ser Ser Pro
                85           90           95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
                100           105

```

```

<210> 107
<211> 356
<212> ДНК
<213> Людина

```

```

<400> 107
caggtgcaat tgggtgaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatggta tgcattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttata tgggtagcaa taccaattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggtctt      300
tttcttggtt attttgatta ttggggccaa ggaccctggt tgacgggttag ctacgc      356

```


<210> 108
<211> 118
<212> PRT
<213> Людина

<400> 108

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Asn Ile Ser Tyr Met Gly Ser Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Gly Leu Phe Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
```

<210> 109
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 109

```
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcgga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagcgagcca gaatatttct aattatctga attggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgctcc      180
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tatggtaata atcctactac ctttgccag      300
ggtacgaaaag ttgaaattaa acgtacg      327
```

<210> 110
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 110

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asn Tyr
20          25          30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr
85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100          105
```

<210> 111
<211> 377
<212> ДНК

<213> Людина

<400> 111

```

cagggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tctaattggtg ctgcttgggg ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccatatct attatcgtag caagtgggat      180
aactcttatg cgtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggcctgta ttattgcgcg      300
cgttggggtg gtattcatga tggatgatt tattttgatt attggggcca aggcacctg      360
gtgacgggta gctcagc                                     377

```

<210> 112

<211> 125

<212> PRT

<213> Людина

<400> 112

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20          25          30
Gly Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35          40          45
Trp Leu Gly His Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50          55          60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65          70          75          80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85          90          95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Gly Ile His Asp Gly Asp Ile Tyr Phe
100         105         110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115         120         125

```

<210> 113

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 113

```

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagcgagcca gtctattact aattatctga attggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaactatt aatttatgat gtttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgctc      180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttacctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattctggtt atcctcttac ctttggccag      300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg                                     327

```

<210> 114

<211> 109

<212> PRT

<213> Людина

<400> 114

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Asn Tyr
20          25          30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Asp Val Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

```

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

<210> 115
 <211> 362
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 115
 caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg 60
 acctgtgcga ttcccgaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc 120
 cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattgatc attatcgtag caagtggat 180
 aaccattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtacac ttcgaaaaac 240
 cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg 300
 cgtgggtggt ctggtgttat ggatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
 gc 362

<210> 116
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 116
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ser Gly Val Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 117
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 117
 gatattccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gtctattaat ccttatctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttctaatt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgggtttatta ttgccagcag cttgataatc gttctattac ctttgccag 300
 ggtacgaaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 118
 <211> 109
 <212> PRT

<213> Людина

<400> 118

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Pro Tyr
20     25     30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Asn Arg Ser Ile
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100    105

```

<210> 119

<211> 371

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 119

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga ttcccgagaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcgttatct attatcgtag caagtgggat      180
aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgtgctcgtg ctaagaagtc tgggtggtttt gattattggg gcccaaggcac cctggtgacg      360
gtagctcag c                                     371

```

<210> 120

<211> 123

<212> PRT

<213> Людина

<400> 120

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1      5      10      15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20     25     30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35     40     45
Trp Leu Gly Val Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50     55     60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65     70     75     80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85     90     95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Arg Ala Lys Lys Ser Gly Gly Phe Asp Tyr
100    105    110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115    120

```

<210> 121

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 121

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc      60

```

```
tcgtgtagcg gcgattctct tggttctaag tttgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
cagggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatacgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ctctacttat acttctcggt ctcattctta tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag 330
```

<210> 122
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 122

```
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Phe Ala
      20      25      30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Tyr Thr Ser Arg Ser His Ser
      85      90      95
Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
      100      105      110
```

<210> 123
 <211> 350
 <212> ДНК
 <213> Людина

```
<400> 123
caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgctt cttgggtgcy ccaagcccct 120
gggaagggtc tcgagtgggt gagcggatc tctggtgatg gtagcaatac ccattatgcg 180
gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttatgataat 300
ttttattttg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc 350
```

<210> 124
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 124

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20      25      30
Ala Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
      35      40      45
Gly Ile Ser Gly Asp Gly Ser Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
      50      55      60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65      70      75      80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
      85      90      95
Arg Tyr Asp Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      100      105      110
Thr Val Ser Ser
      115
```

<210> 125
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 125
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggttcttat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatgatgat tctaategtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gattctactg gtcttcttgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 126
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 126
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Thr Gly Leu Leu
85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 127
<211> 377
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 127
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatgcta tgacttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctcttctg ttggtagcaa tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtcctact 300
aaggctggtc gtacttggtg gtgggtcct tatatggatg tttggggcca aggcaccctg 360
gtgacggtta gctcagc 377

<210> 128
<211> 125
<212> PRT
<213> Людина

<400> 128
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```

          35          40          45
Ser Val Ile Ser Ser Val Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
   50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
   65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Pro Thr Lys Ala Gly Arg Thr Trp Trp Trp Gly Pro Tyr Met
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125

```

<210> 129
 <211> 312
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 129
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgacac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcgc gcgataatat tggttcttat tttgcttctt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatacgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg cgagggttct aatgtgtttg gcggcggcac gaagttaacc      300
gttcttgccc ag                                     312

```

<210> 130
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Людина

```

<400> 130
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ala
          20          25          30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
          35          40          45
Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
          65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Gly Ser Asn Val Phe Gly Gly Gly
          85          90          95
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
          100

```

<210> 131
 <211> 368
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 131
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcggaag gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcttttact gattattgga ttggttgagg ggcgcagatg      120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atccagccgt ctgatagcga taccaattat      180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgaagcgt acggccatgt attattgcgc gcgttttatg      300
tggtggggta agtatgattc tggttttgat gtttgggggc aaggcaccct ggtgacgggt      360
agctcagc                                     368

```

<210> 132
 <211> 122

<212> PRT

<213> Людина

<400> 132

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1      5      10      15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20      25      30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35      40      45
Gly Ile Ile Gln Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50      55      60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Phe Met Trp Trp Gly Lys Tyr Asp Ser Gly Phe Asp Val Trp
100     105     110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115     120

```

<210> 133

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 133

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatct tccttctaag tctgtttatt ggtaccagca gaaaccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg acttctcgtc ctatggttgt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                327

```

<210> 134

<211> 109

<212> PRT

<213> Людина

<400> 134

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ser Lys Ser Val
20      25      30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35      40      45
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Ser Arg Pro Met Val
85      90      95
Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100     105

```

<210> 135

<211> 353

<212> ДНК

<213> Людина

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (156)..(156)
 <223> n is a, c, g, or t

<400> 135
 caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcgccg ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgg atctcntatt cttctagctt tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctctt 300
 ggtggtggtg ttgattattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

<210> 136
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 136
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Leu Gly Gly Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 137
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 137
 gatattccaga tgacctcagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatatttct tcttatctgc attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttctactt tgcaaagcgg ggtcccgtec 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cagaatgggt atcctttttac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 138
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 138
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```

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

```

<210> 139
 <211> 374
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 139
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga ttcccgaga tagcgtgagc tctaattctg gtggttgggg ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggccttatct attatcgtag caagtgggat      180
aacgcttatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtacac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgttatcttg gttctaattt ttatgtttat tctgatgttt ggggcccaagg caccctgggtg      360
acggttagct cagc                                     374

```

<210> 140
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Людина

```

<400> 140
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1              5              10              15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
      20              25              30
Ser Gly Gly Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
      35              40              45
Trp Leu Gly Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala
      50              55              60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65              70              75              80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
      85              90              95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Leu Gly Ser Asn Phe Tyr Val Tyr Ser Asp
      100              105              110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115              120

```

<210> 141
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 141
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagegagcca gaatattcat tctcatctga attggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgat gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc      180
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt atcctcttac ctttggccag      300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg                                     327

```

<210> 142
 <211> 109

<212> PRT
 <213> Людина

<400> 142

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile His Ser His
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Leu
          85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
          100          105

```

<210> 143
 <211> 353
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 143
caggtgcaat tgggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa tacctattat      180
ggggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtatgcat      300
tataagggta tggatatattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc      353

```

<210> 144
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 144

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Met His Tyr Lys Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
          100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 145
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 145

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataagct tggtaagtat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ctcttctgct gcttttggtt ctactgtgtt tggcggcggc      300
acgaagttaa ccgttcttgg ccag                                     324

```

<210> 146
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 146

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1           5           10           15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala
          20           25           30
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
          35           40           45
Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50           55           60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65           70           75           80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Ala Ala Phe Gly Ser Thr Val
          85           90           95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
          100           105

```

<210> 147
 <211> 350
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 147
cagggtgcaat tgggtggaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttattata tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttctt ctggtagcaa taccaattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtgttcat      300
tatggttttg atttttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc                                     350

```

<210> 148
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 148

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
          20           25           30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Asn Ile Ser Ser Ser Gly Ser Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Val His Tyr Gly Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100           105           110

```

Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 149
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag ttgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatgatgat tctgagcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttat gattctggtc ttctttatgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

<210> 150
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

<400> 150
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Phe Ala
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Asp Asp Ser Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Asp Ser Gly Leu Leu Tyr
85 90 95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 151
<211> 359
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 151
cagggtgcaat tgggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttcgt aattatgcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctctggtt cttctagcta tacctattat 180
gcgcatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgat 300
cttccttata tgggttttga ttattggggc caaggcacc cgggtgacgt tagctcagc 359

<210> 152
<211> 119
<212> PRT
<213> Людина

<400> 152
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```

      35              40              45
Ser Val Ile Ser Gly Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50              55              60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65              70              75              80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Ala Asp Leu Pro Tyr Met Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
      100              105              110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 153
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 153
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgacac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggtaagtat tatgcttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat aataagcgct cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcctat actactcggt ctcttggtt tggcgggcgc 300
acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

```

<210> 154
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 154

```

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1      5      10      15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ala Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala
      20      25      30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Leu Val
      85      90      95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
      100      105

```

<210> 155
 <211> 353
 <212> ДНК
 <213> Людина

```

<400> 155
caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatggta tgccttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcctt atctctggtg tttctagctc tacctattat 180
gcgtagacgc tgaagggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcgcgtg attattgcgc gcgttcttat 300
cttggttatt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc 353

```

<210> 156
 <211> 117

<212> PRT
<213> Людина

<400> 156

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20          25          30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45
Ser Leu Ile Ser Gly Val Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Ser Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
115
```

<210> 157
<211> 342
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 157

```
gatatcgtga tgaccagag ccactgagc ctgccagtga ctccgggcga gcctgcgagc      60
attagctgca gaagcagcca aagcctggtt tttctgatg gcaataactta tctgaattgg      120
taccttcaaa aaccaggtca aagcccgcag ctattaattt ataagggttc taatcgtgcc      180
agtgggggtcc cggatcggtt tagcggctct ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt      240
agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga ttcttatect      300
cttacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg                        342
```

<210> 158
<211> 114
<212> PRT
<213> Людина

<400> 158

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1          5          10          15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Phe Ser
20          25          30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35          40          45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50          55          60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65          70          75          80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85          90          95
Asp Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105          110
Arg Thr
```

<210> 159
<211> 371
<212> ДНК
<213> Людина

```

<400> 159
caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct ataagcgtag caagtggtat      180
aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggcctgtga ttattgcgcg      300
cgttggcatt ctgataagca ttgggggtttt gattattggg gccaaaggcac cctggtgacg      360
gttagctcag c                                     371

```

```

<210> 160
<211> 123
<212> PRT
<213> Людина

```

```

<400> 160
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
          20          25          30
Ser Ala Ala Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
          35          40          45
Trp Leu Gly Ile Ile Tyr Lys Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
          50          55          60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
          65          70          75          80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
          85          90          95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp His Ser Asp Lys His Trp Gly Phe Asp Tyr
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

```

<210> 161
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

```

```

<400> 161
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttat acttattctc ttaatcaggt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                     327

```

```

<210> 162
<211> 109
<212> PRT
<213> Людина

```

```

<400> 162
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1          5          10          15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Tyr Val
          20          25          30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
          35          40          45
Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
          50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu

```


65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Thr Tyr Ser Leu Asn Gln
 85 90 95
 Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105

<210> 163
 <211> 356
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 163
 caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcggc ctgggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcctt atcgagtcgt tttctagctc tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactatt 300
 ggtgttcttt gggatgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc 356

<210> 164
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 164

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Leu Ile Glu Ser Val Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Ile Gly Val Leu Trp Asp Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 165
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 165
 gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataagct tggttctaag tctgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgcagc ttcttgtgat ttatcgtgat actgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcgat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattatattc ttaatgtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

<210> 166
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 166

Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Arg Asp Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Tyr Ile Leu Asn Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 100 105

<210> 167
 <211> 359
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 167
 caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcgggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt taccttttct acttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcact atctctggtt atggtagctt tacctattat 180
 gcggatagcg tgaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatggt 300
 cgtaagtatg gtcagatgga taattggggc caaggcaccg tggtagcggg tagctcagc 359

<210> 168
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Gly Arg Lys Tyr Gly Gln Met Asp Asn Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 169
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 169
 gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgattctat tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240

gaagaagcgg attattattg ctctactgct gattctgtta ttacttataa gaatgtgttt 300
ggcggcgcca cgaagttaac cgttcttgcc cag 333

<210> 170
<211> 111
<212> PRT
<213> Людина

<400> 170
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Ile Gly Lys Lys Tyr Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Ala Asp Ser Val Ile Thr Tyr
85 90 95
Lys Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 171
<211> 362
<212> ДНК
<213> Людина

<400> 171
caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcgcc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gatcatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atcgagtatt ctggtagcaa gaccaattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg tttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgat 300
tattatcctt atcttgtttt tgcattttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca 360
gc 362

<210> 172
<211> 120
<212> PRT
<213> Людина

<400> 172
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Glu Tyr Ser Gly Ser Lys Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Pro Tyr Leu Val Phe Ala Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 173
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 173

Ser Gly Asp Asn Ile Arg Thr Tyr Tyr Val His
 1 5 10

<210> 174
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 174

Ser Gly Asp Asn Ile Pro Glu Lys Tyr Val His
 1 5 10

<210> 175
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 175

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

<210> 176
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 176

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala His
 1 5 10

<210> 177
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 177

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

<210> 178
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 178

Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr Ala His
 1 5 10

<210> 179
 <211> 12
 <212> PRT

<400> 179

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

<210> 180

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 180

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 181

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

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 182

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

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 183

Ser Gly Asp Ser Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala His
1 5 10

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 184

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

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Людина

<400> 185

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 186
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 186

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

<210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 187

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

<210> 188
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gln Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 189
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 189

Ser Gly Asp Asn Ile Arg Lys Phe Tyr Val His
 1 5 10

<210> 190
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 190
 Ser Gly Asp Ala Leu Arg Lys His Tyr Val Tyr
 1 5 10

<210> 191
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 191

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

<210> 192
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 192

Arg Ala Ser Gln Tyr Val Thr Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 193

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

<210> 194

<211> 14

<212> PRT

<213> Людина

<400> 194

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Phe Asn Thr Val Ser
1 5 10

<210> 195

<211> 12

<212> PRT

<213> Людина

<400> 195

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 196

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 196

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Arg Tyr Ala Tyr
1 5 10

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 197

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val His
1 5 10

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 198

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Asp Lys Tyr Ala Ser

```

1                               5                               10

<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> Людина

<400> 199

Ser Gly Asp Asn Leu Arg Ser Lys Tyr Ala His
1                               5                               10

<210> 200
<211> 11
<212> PRT
<213> Людина

<400> 200
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1                               5                               10

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Людина

<400> 201

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

<210> 202
<211> 11
<212> PRT
<213> Людина

<400> 202

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

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Людина

<400> 203

Ser Gly Asp Ser Leu Gly Ser Lys Phe Ala His
1                               5                               10

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Людина

<400> 204

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr
1                               5                               10

<210> 205
<211> 11
<212> PRT

```


<213> Людина

<400> 205

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ala Ser
1 5 10

<210> 206

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 206

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

<210> 207

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 207

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 208

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

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 209

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

<210> 210

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 210

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Ser Lys Phe Ala His
1 5 10

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 211

Ser Gly Asp Ala Leu Gly Lys Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 212
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 212

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Phe Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

<210> 213
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 213

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

<210> 214
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 214

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

<210> 215
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 215

Ser Gly Asp Ser Ile Gly Lys Lys Tyr Val His
 1 5 10

<210> 216
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 216

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 217
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 217

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 218
 <211> 6

<212> PRT
<213> Людина

<400> 218

Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 219

Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 220
Gly Asp Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 221

Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 222

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 223
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 223

Gly Asp Met Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 224

Glu Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 225

Lys Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 226

Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 227

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 228

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 229

Gly Val Asn Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 230

Gly Val Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 231
<211> 7

<212> PRT
<213> Людина

<400> 231

Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 232
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 232

Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 233

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 234

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> Людина

<400> 235

Gly Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 236

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 237

Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 238

Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 239

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 240

Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 241
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 241

Ser Lys Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 242

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 243
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 243

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 244

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 244

Asp Val Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 245
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 245

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 246
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 246

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 247
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 247

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 248
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 248

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 249
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 249

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 250
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 250
 Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 251
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 251

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 252
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 252

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 253
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 253

Asp Asp Ser Glu Arg Pro Ser
 1 5

<210> 254
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 254

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 255
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 255

Lys Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5

<210> 256
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 256

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 257
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 257

Arg Asp Thr Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 258
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 258

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 259
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 259

Gln Ser Tyr Asp Ser Glu Ala Asp Ser Glu Val
 1 5 10

<210> 260
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 260

Gln Ser Phe Asp Ala Gly Ser Tyr Phe Val
 1 5 10

<210> 261
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 261

Ala Ser Tyr Asp Ser Ile Tyr Ser Tyr Trp Val
 1 5 10

<210> 262
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 262

Gln Ser Trp Asp Asp Gly Val Pro Val
 1 5

<210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 263

Gln Ala Trp Gly Ser Ile Ser Arg Phe Val
1 5 10

<210> 264

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 264

Gln Ser Trp Thr Pro Gly Ser Asn Thr Met Val
1 5 10

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 265

Gln Gln Leu Asn Ser Ile Pro Val Thr
1 5

<210> 266

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 266

Gln Ser Tyr Asp Ala Gly Val Lys Pro Ala Val
1 5 10

<210> 267

<211> 10

<212> PRT

<213> Людина

<400> 267

Gln Ser Trp Asp Ser Pro Tyr Val His Val
1 5 10

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 268

His Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Val Thr
1 5

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

<213> Людина

<400> 269

Gln Ala Tyr Thr Gly Gln Ser Ile Ser Arg
1 5 10

<210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 270
 Gln Gln Arg Asn Gly Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 271
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 271
 Gln Gln Tyr Asp Asn Ala Pro Ile Thr
 1 5

<210> 272
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 272
 Ser Ser Ala Asp Lys Phe Thr Met Ser Ile Val
 1 5 10

<210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 273
 Leu Gln Val Asp Asn Leu Pro Ile Thr
 1 5

<210> 274
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 274
 Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro Ala Thr
 1 5

<210> 275
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 275
 Gln Ser Tyr Asp Ser Lys Phe Asn Thr Val
 1 5 10

<210> 276
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 276

Gln Ser Tyr Asp Lys Pro Tyr Pro Ile Leu Val
1 5 10

<210> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 277

Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro Gln Thr
1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 278

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 279

Gln Thr Tyr Asp Ser Asn Asn Glu Ser Ile Val
1 5 10

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 280

Gln Ser Tyr Asp Leu Asn Asn Leu Val
1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 281

Gln Gln Tyr Asp Ser Thr Pro Ser Thr
1 5

<210> 282

<211> 10

<212> PRT

<213> Людина

<400> 282

Ala Ala Tyr Thr Phe Tyr Ala Arg Thr Val
1 5 10

<210> 283
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 283

Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 284
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 284

Ser Ser Tyr Thr Leu Asn Pro Asn Leu Asn Tyr Val
 1 5 10

<210> 285
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 285

Ser Ala Tyr Ala Met Gly Ser Ser Pro Val
 1 5 10

<210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 286

Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr Thr
 1 5

<210> 287
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 287

Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 288
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 288

Gln Gln Leu Asp Asn Arg Ser Ile Thr
 1 5

<210> 289
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Людина

<400> 289

Ser Thr Tyr Thr Ser Arg Ser His Ser Tyr Val
1 5 10

<210> 290

<211> 10

<212> PRT

<213> Людина

<400> 290

Gln Ser Tyr Asp Ser Thr Gly Leu Leu Val
1 5 10

<210> 291

<211> 5

<212> PRT

<213> Людина

<400> 291

Glu Gly Ser Asn Val
1 5

<210> 292

<211> 10

<212> PRT

<213> Людина

<400> 292

Gln Ser Trp Thr Ser Arg Pro Met Val Val
1 5 10

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 293

Gln Gln Gln Asn Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 294

Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 295

Ser Ser Ala Ala Phe Gly Ser Thr Val

```

1                               5

<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> Людина

<400> 296

Gln Ala Tyr Asp Ser Gly Leu Leu Tyr Val
1                               5                               10

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Людина

<400> 297

Gln Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Leu Val
1                               5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> Людина

<400> 298

Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1                               5

<210> 299
<211> 10
<212> PRT
<213> Людина

<400> 299

Gln Ser Tyr Thr Tyr Ser Leu Asn Gln Val
1                               5                               10

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Людина

<400> 300

Gln Thr Tyr Asp Tyr Ile Leu Asn Val
1                               5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> Людина

<400> 301

Ser Thr Ala Asp Ser Val Ile Thr Tyr Lys Asn Val
1                               5                               10

<210> 302
<211> 5
<212> PRT

```

<213> Людина

<400> 302

Asn Asn Ala Met Asn
1 5

<210> 303

<211> 4

<212> PRT

<213> Людина

<400> 303

Ser Tyr Gly Ser
1

<210> 304

<211> 5

<212> PRT

<213> Людина

<400> 304

Arg Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 305

<211> 5

<212> PRT

<213> Людина

<400> 305

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 306

<211> 5

<212> PRT

<213> Людина

<400> 306

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 307

<211> 5

<212> PRT

<213> Людина

<400> 307

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 308

<211> 7

<212> PRT

<213> Людина

<400> 308

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 309
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 309

Asn Tyr Ser Met Thr
1 5

<210> 310
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 310
Gly Asn Ser Met His
1 5

<210> 311
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 311

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 312
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 312

Pro Tyr Val Met Ser
1 5

<210> 313
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 313

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 314

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 315
<211> 7

```

<212> PRT
<213> Людина

<400> 315

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 316
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 316

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 317
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 317

Lys Tyr Ala Met His
1 5

<210> 318
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 318

Ser Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 319
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 319

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 320
Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 321
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 321

```

Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

<210> 322
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 322

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 323
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 323

Ser Tyr Ala Met Thr
1 5

<210> 324
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 324

Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
1 5

<210> 325
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 325

Asn Tyr Tyr Leu Ser
1 5

<210> 326
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 326

Asn Asn Ala Ile Ser
1 5

<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 327

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 328

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 328

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 329
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 329

Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
 1 5

<210> 330
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 330
 Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
 1 5

<210> 331
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 331

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
 1 5

<210> 332
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 332

Ser Tyr Ala Ser
 1

<210> 333
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 333

Asn Tyr Ala Met Thr
 1 5

<210> 334
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 334

Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 335

Ser Tyr Ser Met His
1 5

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> Людина

<400> 336

Ser Asn Ser Gly Gly Trp Gly
1 5

<210> 337
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 337

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 338

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 339
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 339

Asn Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 340
<211> 5
<212> PRT
<213> Людина

<400> 340

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 341

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 341

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
 1 5

<210> 342
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 342

Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 343
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 343

Thr Tyr Ala Met His
 1 5

<210> 344
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 344

Asp His Ala Met His
 1 5

<210> 345
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 345

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

<210> 346
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 346

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

<210> 347

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 347

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

<210> 348
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 348

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

<210> 349
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 349

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

<210> 350
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 350

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

<210> 351
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 351

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 352
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 352

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

<210> 353
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 353

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

<210> 354
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 354

Met Ile Tyr His Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 355
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 355

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

<210> 356
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 356

Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 357
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 357

Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 358
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 358

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 359
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 359

Met Ile Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Asn Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 360
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 360

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

<210> 361
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 361

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

<210> 362
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 362

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

<210> 363
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Людина

<400> 363

Phe Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15
Lys Ser

<210> 364

<211> 18

<212> PRT

<213> Людина

<400> 364

Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15
Lys Ser

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 365

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

<210> 366

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 366

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

<210> 367

<211> 18

<212> PRT

<213> Людина

<400> 367

Phe Ile Tyr Arg Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15
Lys Ser

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 368

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

<210> 369
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 369

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

<210> 370
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 370

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

<210> 371
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 371

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

<210> 372
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 372

His Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 373
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 373

Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 374
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 374

Val Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

<210> 375
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 375

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

<210> 376
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 376

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

<210> 377
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 377

Ile Ile Gln Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 378
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 378

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

<210> 379
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 379

Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15
Lys Ser

<210> 380

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 380

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

<210> 381

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 381

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

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 382

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

<210> 383

<211> 17

<212> PRT

<213> Людина

<400> 383

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

<210> 384

<211> 18

<212> PRT

<213> Людина

<400> 384

Ile Ile Tyr Lys Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 385
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 385

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

<210> 386
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 386

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

<210> 387
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 387

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

<210> 388
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 388

Gln Ala Gly Gly Trp Thr Tyr Ser Tyr Thr Asp Val
 1 5 10

<210> 389
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 389

Val Asn Ile Ser Thr His Phe Asp Val
 1 5

<210> 390
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 390
 Leu Met Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Pro Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 391
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 391
 Lys Tyr Arg Tyr Trp Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 392
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 392
 Ala Phe Leu Gly Tyr Lys Glu Ser Tyr Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 393
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 393
 Asn Gly Gly Leu Ile Asp Val
 1 5

<210> 394
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 394
 Thr Met Ser Lys Tyr Gly Gly Pro Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 395
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 395
 Ile Tyr Tyr Met Asn Leu Leu Ala Gly
 1 5

<210> 396
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 396
 Gly Val His Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 397
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 397

Tyr Ser Ser Ile Gly His Met Asp Tyr
 1 5

<210> 398
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 398

Gly Asp Ser Tyr Met Tyr Asp Val
 1 5

<210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 399

Ser Asn Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 400
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 400
 Phe Gly Asp Thr Asn Arg Asn Gly Thr Asp Val
 1 5 10

<210> 401
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 401

Val Asn Gln Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr
 1 5

<210> 402
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 402

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

<210> 403
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 403

Tyr Tyr Cys Lys Cys Val Asp Leu
1 5

<210> 404

<211> 10

<212> PRT

<213> Людина

<400> 404

Tyr Pro Asp Trp Gly Trp Tyr Thr Asp Val
1 5 10

<210> 405

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 405

Val Gly Tyr Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> Людина

<400> 406

His Asn Pro Asp Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 407

<211> 8

<212> PRT

<213> Людина

<400> 407

His Ser Met Val Gly Phe Asp Val
1 5

<210> 408

<211> 13

<212> PRT

<213> Людина

<400> 408

Lys Gly Gly Gly Glu His Gly Phe Phe Pro Ser Asp Ile
1 5 10

<210> 409

<211> 8

<212> PRT

<213> Людина

<400> 409

Asn Asp Ser Gly Trp Phe Asp Val
1 5

<210> 410
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 410
 Gln Asp Gly Met Gly Gly Met Asp Ser
 1 5

<210> 411
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 411
 Met Trp Arg Tyr Ser Leu Gly Ala Asp Ser
 1 5 10

<210> 412
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 412
 Gly His His Arg Gly His Ser Trp Ala Ser Phe Ile Asp Tyr
 1 5 10

<210> 413
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 413
 Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
 1 5

<210> 414
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 414
 Gly Leu Phe Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 415
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 415
 Trp Gly Gly Ile His Asp Gly Asp Ile Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 416
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 416

Gly Gly Ser Gly Val Met Asp Val
1 5

<210> 417

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

<400> 417

Ala Arg Ala Lys Lys Ser Gly Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 418

<211> 8

<212> PRT

<213> Людина

<400> 418

Tyr Asp Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 419

<211> 16

<212> PRT

<213> Людина

<400> 419

Pro Thr Lys Ala Gly Arg Thr Trp Trp Trp Gly Pro Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 420

<211> 13

<212> PRT

<213> Людина

<400> 420

Phe Met Trp Trp Gly Lys Tyr Asp Ser Gly Phe Asp Val
1 5 10

<210> 421

<211> 8

<212> PRT

<213> Людина

<400> 421

Ala Leu Gly Gly Gly Val Asp Tyr
1 5

<210> 422

<211> 12

<212> PRT

<213> Людина

<400> 422

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

<210> 423
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 423

Met His Tyr Lys Gly Met Asp Ile
 1 5

<210> 424
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 424

Val His Tyr Gly Phe Asp Phe
 1 5

<210> 425
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 425

Ala Asp Leu Pro Tyr Met Val Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 426
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 426

Ser Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
 1 5

<210> 427
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 427

Trp His Ser Asp Lys His Trp Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 428
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Людина

<400> 428

Thr Ile Gly Val Leu Trp Asp Asp Val
 1 5

<210> 429
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Людина

<400> 429

Asn	Gly	Arg	Lys	Tyr	Gly	Gln	Met	Asp	Asn
1				5					10

<210> 430

<211> 11

<212> PRT

<213> Людина

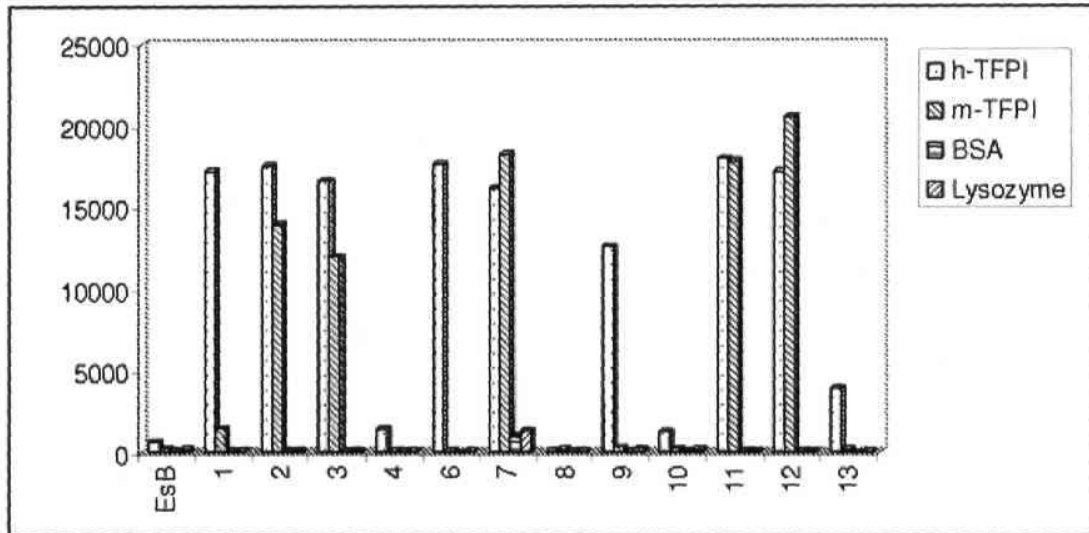
<400> 430

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

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

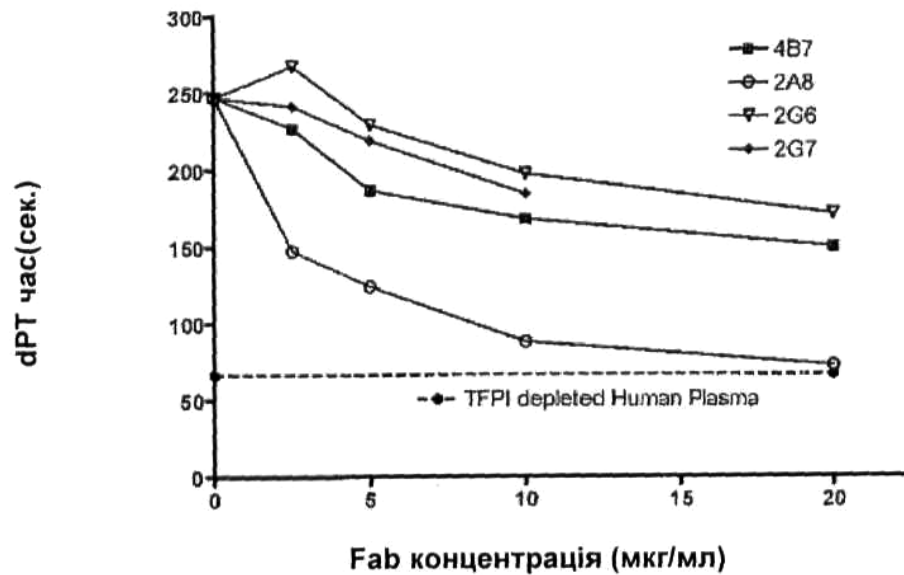
- 5 1. Терапевтична композиція, що містить людське моноклональне антитіло IgG антитіло, що зв'язується специфічно з зв'язувальним сайтом, що включає домени Kunitz 1 і Kunitz 2 інгібітору шляху людського тканинного фактора (TFPI), причому важкий ланцюг антитіла складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 90 % гомології щодо SEQ ID NO: 16,
- 10 легкий ланцюг антитіла складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 85 % гомології щодо SEQ ID NO: 14,
- вказаний важкий ланцюг має CDR1 ділянку, що складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 80 % гомології щодо SEQ ID NO: 305, CDR2 ділянку, що складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 80 % гомології щодо SEQ ID NO: 348, та CDR3
- 15 ділянку, що складається з амінокислотної послідовності, яка має принаймні 80 % гомології щодо SEQ ID NO: 391, та антитіло проявляє більше 50 % інгібування активності інгібітору шляху людського тканинного фактора (TFPI).
2. Композиція за п. 1, де важкий ланцюг антитіла має CDR1 ділянку, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 305, CDR2 ділянку, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 348, та CDR3 ділянку, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 391.
- 20 3. Композиція за п. 1, що додатково містить фактор VII або фактор IX за суттєвої відсутності фактору VII.
4. Композиція за п. 1, де антитіло має зв'язувальну афінність до інгібітору шляху людського тканинного фактора за тестом Biacora приблизно від 1,25 до 1140 нМ.
- 25 5. Композиція за п. 1, де антитіло є включеним до складу в комбінації дози від 10 до 100 мг в фармацевтично прийнятному носії для ін'єкцій.
6. Композиція за п. 1, де CDR2 ділянка має принаймні 85 % гомології до SEQ ID NO: 348.
7. Композиція за п. 1, де CDR3 ділянка має принаймні 85 % гомології до SEQ ID NO: 391.
- 30 8. Композиція за п. 1, де антитіло є окремим фрагментом ланцюга.
9. Композиція за п. 1, де важкий ланцюг антитіла складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 16.
10. Композиція за п. 1, де легкий ланцюг антитіла має CDR1 ділянку, що складається з амінокислотної послідовності, як показано в SEQ ID NO: 176, CDR2 ділянку, що складається з амінокислотної послідовності, як показано в SEQ ID NO: 219, та CDR3 ділянку, що складається з амінокислотної послідовності, як показано в SEQ ID NO: 262.
- 35

Фиг.1



Фиг.2

Фаб інгібування mTFPI активності



Прим.:

—●— TFPI depleted Human Plasma

(TFPI збіднена людська плазма)

Fig.3

Людська гемофільна А плазма + 2 mIU FVIII

Мишача гемофільна А кров

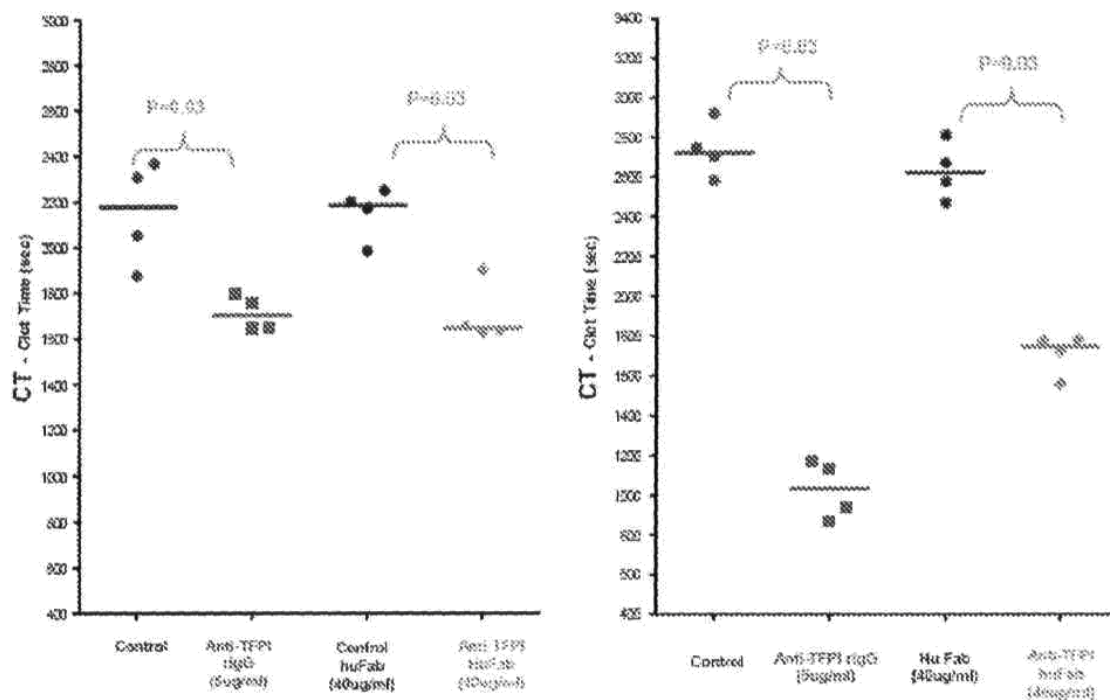
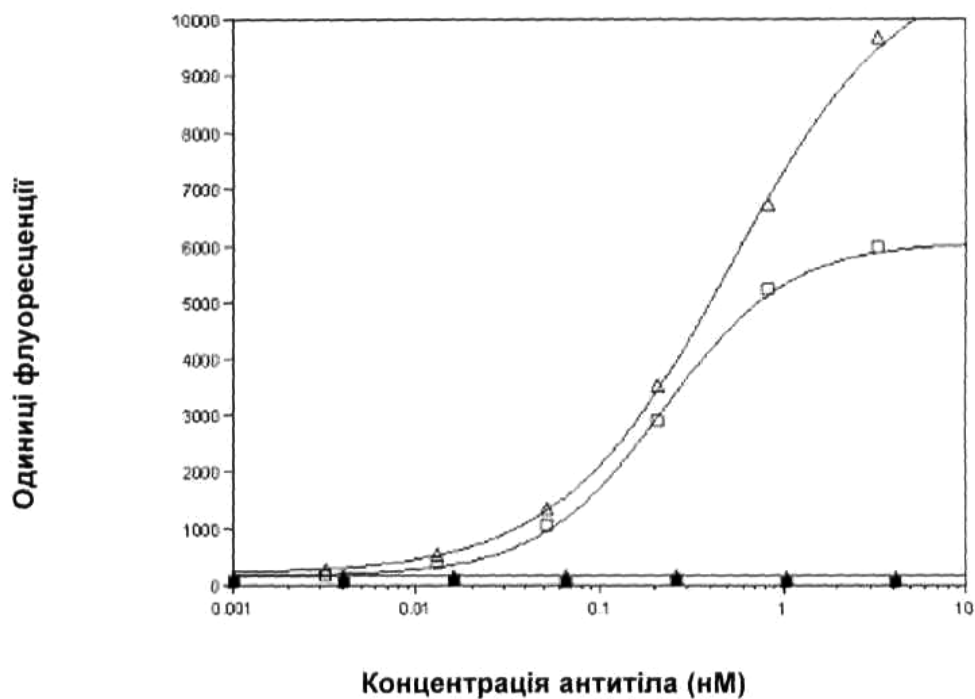
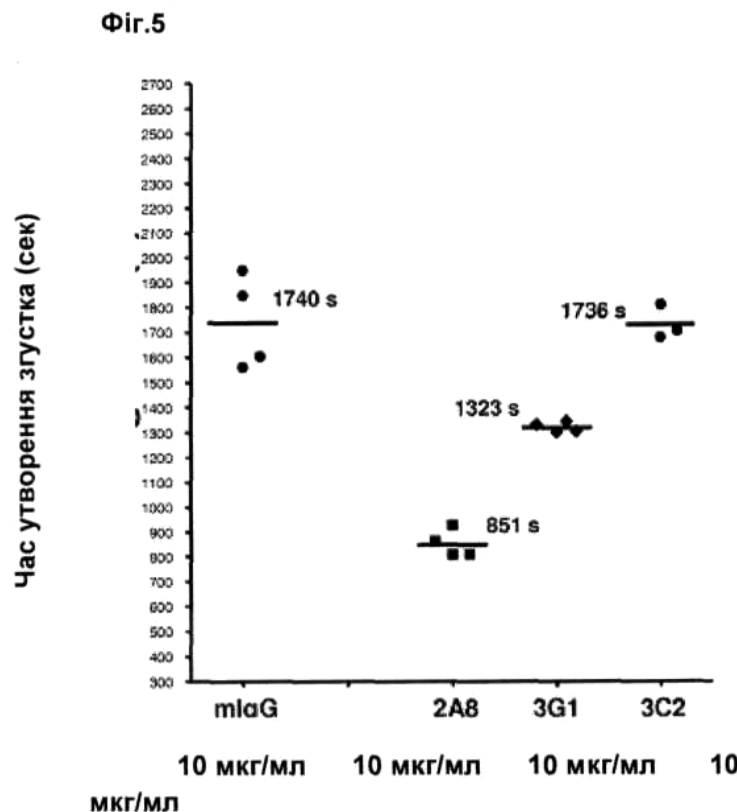


Fig.4





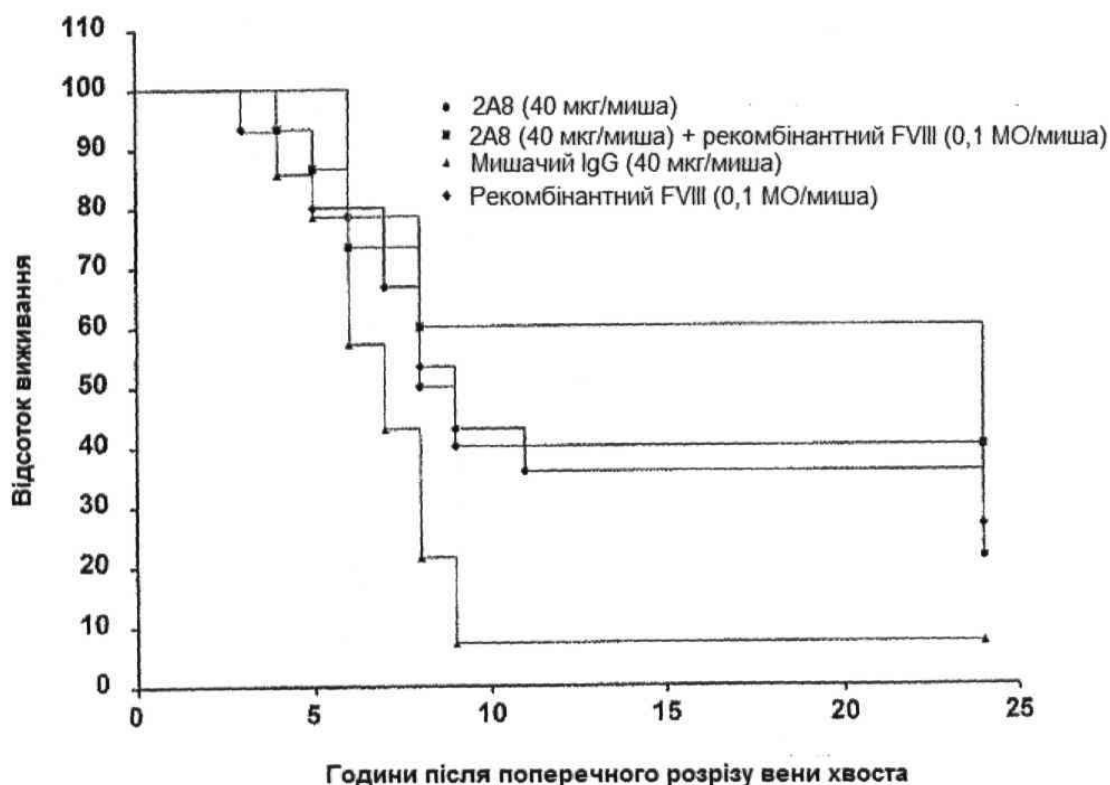
Фир.6

	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A10	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDKLGK----	KYVHWYQKPGQAPVLVIYGDNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAWG--	SI SRVFVGGGKTLTVLGG
TP-2B1	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNLGN----	KYAHWYQKPGQAPVLVIYDNRKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWTPGS-NTMVF	GGGKTLTVLGG
TP-2A2	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIRT----	YVHWYQKPGQAPVVIYDGNKPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDSEA-DSEVF	GGGKTLTVLGG
TP-2G2	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIRK----	FYVHWYQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDSKF-N-TVE	GGGKTLTVLGG
TP-2A5.1	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIPB----	KYVHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSEF-D-AGSYF	VGGGKTLTVLGG
TP-3A3	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIGS----	KYVHWYQKPGQAPVVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWDXSEGYV-FGGG	KTLTVLGG
TP-2A8	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNLRN----	YAHWYQKPGQAPVVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWDDG--VPVF	GGGKTLTVLGG
TP-2B8	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNLRG----	YASWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWDSPY--VHV	GGGKTLTVLGG
TP-2G7	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNLGT----	YVHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQYDSNN-ESIV	GGGKTLTVLGG
TP-4H8	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDSIGK----	KYVHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTADSVITYKNV	GGGKTLTVLGG
TP-2G4	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDALRK----	YVHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDYP-YPIV	GGGKTLTVLGG
TP-3F2	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNLPS----	KSVMYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWT--SRPMV	VGGGKTLTVLGG
TP-2A6	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDKIGS----	KYVHWYQKPGQAPVLVIYDGN-RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCASYDSIYSYV-VF	GGGKTLTVLGG
TP-3A2	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIGS----	RYAHWYQKPGQAPVVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCAAYT-FY-ARTV	GGGKTLTVLGG
TP-2C1	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDSIGS----	YAHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAYTQGS-ISR	VGGGKTLTVLGG
TP-3E1	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIGS----	YAHWYQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYD-ST-GLIV	GGGKTLTVLGG
TP-3F1	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNIGS----	YASWYQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC-----GSNV	GGGKTLTVLGG
TP-3D3	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDSLGS----	KFAHWYQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTTSRS-HSYV	VGGGKTLTVLGG
TP-4A7	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDALGS----	KFAHWYQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAYDS-G-LLV	VGGGKTLTVLGG
TP-4C8	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDKLGS----	KSVMYQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYD--YILN-V	GGGKTLTVLGG
TP-2B3	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNIQSN----	YLAWYQKPGQAPRLIIYAGSTRATGVPARFNGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2F9	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSQ----	YLAWYQKPGQAPRLIIYAGSTRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2G5	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNVSSN----	YLAWYQKPGQAPRLIIYAGSTRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2G6	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQYVTS--	YLAWYQKPGQAPRLIIYAGSTRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2H10	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSP----	YLAWYQKPGQAPRLIIYAGSTRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2B9	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRN----	YLAWYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2C7	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDIRN----	YLAWYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3G3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQNIHS----	HLNMYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3C2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIITN----	YLNMYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3B4	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQNI8N----	YLNMYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2E5	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIYIN----	SLSWYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3C3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIINP----	YLNMYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3G1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQIIS--	YLNMYQKPGKAPKLLIYASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2D7	DIVMTQSPSLSPVTPGPASISCRSSQSLVSDGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKGSNRRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVAEDVGVVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT	
TP-4B7	DIVMTQSPSLSPVTPGPASISCRSSQSLVSDGNTYLSWYLQKPGQSPQLLIYKGSNRRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVAEDVGVVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT	
TP-2E3	DIALTQ-PASVSGSPGQSIITISCTGTSDDIGGY--	NYVSWYQHPGKAPKLLIYAGSTRATGVPARFNGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-2G9	DIALTQ-PASVSGSPGQSIITISCTGTSDDIGGF--	NTVSWYQHPGKAPKLLIYAGSTRATGVPARFNGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3C1	DIALTQ-PASVSGSPGQSIITISCTGTSDDIGGF--	NTVSWYQHPGKAPKLLIYAGSTRATGVPARFNGSGSGTDFTLTISSLEPEDFVAVYCCQQLNSIP--VTF	QGGTKVEIKRT
TP-3A4	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDNLRD----	KYASWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDLN--NLVF	GGGKTLTVLGG
TP-2B4	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDALGT----	YAHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYDAG-VKPA	VGGGKTLTVLGG
TP-3H2	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDKLGK----	YAHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSSAAGF--STVF	GGGKTLTVLGG
TP-4A9	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDALGK----	YASWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYITR--SLVF	GGGKTLTVLGG
TP-4E8	DIELTQ-PPSVSVAPGQTARISCSGDALGS----	KYVSWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSYITR--YSLN	VGGGKTLTVLGG
TP-3B3	DIELTQ-PASVSVAPGQTARISCSGDNLR8--	KYAHWYQKPGQAPVLVIYDGNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCASYAMGS--SPVF	GGGKTLTVLGG

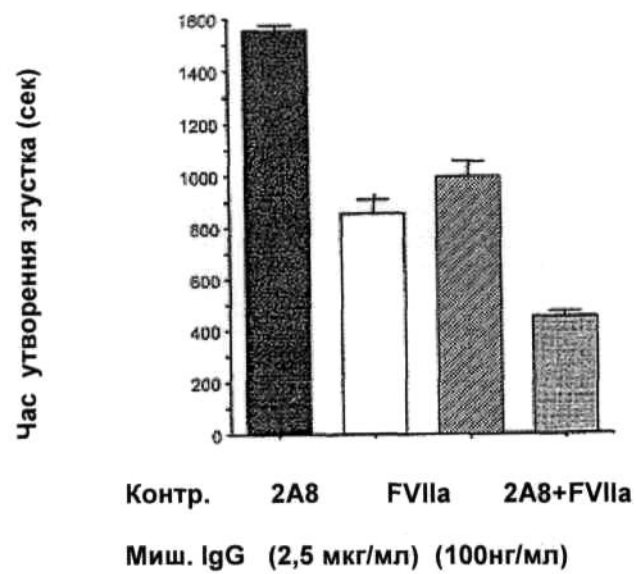
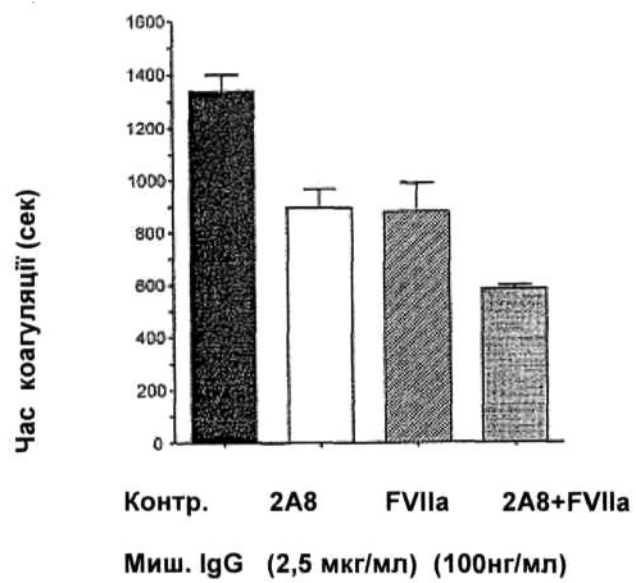
Фиг.7

	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A10	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYSMWVRQAPGKGLWVSAISY--TGSNTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAFILG--YKESYFDIWSGGTLVTVSS		
TP-3B3	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYGMWVRQAPGKGLWVSNISY--MGSNTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--G--LFPFGYFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2G4	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAMTWVRQAPGKGLWVSNISY--SGSNTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVVG--YYGFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2A5.1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYGS--WVRQAPGKGLWVSVISG--SGSNTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVNI--THFDYWSGGTLVTVSS		
TP-4A9	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYGMSWVRQAPGKGLWVSLISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--SYLGYFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2A8	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYGMSWVRQAPGKGLWVSLISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--KYRWEDYWSGGTLVTVSS		
TP-2B3	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGMIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARIMSKYG--G--PGMDVMGGTLVTVSS		
TP-2H9	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGMIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARISYSG--RMDYWSGGTLVTVSS		
TP-2H10	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQDQMSG--MDSWGGTLVTVSS		
TP-3B4	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARWGGIHD--GDYFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2C7	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARISMS--GYFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2E3	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGMIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVQYIT--SSDYWSGGTLVTVSS		
TP-3C3	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARARAKKS--GGFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2G5	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARHINPD--LGFYWSGGTLVTVSS		
TP-4B7	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARHISDKH--WGFYWSGGTLVTVSS		
TP-2G6	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARHISMV--GFDYWSGGTLVTVSS		
TP-3C2	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGMIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR--GG--S--GVMDVMGGTLVTVSS		
TP-2D7	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVGDITNR--NGTDMVGGTLVTVSS		
TP-3G1	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSGCGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVIGSN--FYVYSDVMGGTLVTVSS		
TP-2E5	QVQLQSGGPGLVKPSQTLSTLCAISGDSVSSNSAAMGWIRQSPGRGLEWLGFIYYRKSQWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVWANG--YYAYVDIMGGTLVTVSS		
TP-2B8	QVQLVQSGAEVKKPKASVYVCKASG--YTPGNSMWRQAPGKGLWVSLISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVHS--YFDYWSGGTLVTVSS		
TP-3F1	QVQLVQSGAEVKKPKESLXISCKGSG--YSPDYWIGWVRQMPGKGLWVSLISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFMMWG--KYDSGFDVMGGTLVTVSS		
TP-3A3	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTNNATISWVRQAPGKGLWVSAISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHR--GHSMASFIDYWSGGTLVTVSS		
TP-4E9	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTNDYAMSWVRQAPGKGLWVSLISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--TIGVLWDDVMGGTLVTVSS		
TP-4A7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTFNAYAMWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAD--LPMVFDYWSGGTLVTVSS		
TP-4H8	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSDHAWVRQAPGKGLWVSVIEY--SGSKNTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDY--YPLVFAIWGGTLVTVSS		
TP-2A6	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAMSWVRQAPGKGLWVSLISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLM--QDGHYFDYWSGGTLVTVSS		
TP-2C1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSPYVMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--GDSYMDVMGGTLVTVSS		
TP-3D3	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--MYKGMIDVMGGTLVTVSS		
TP-2B1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSSYMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNG--GLIDVMGGTLVTVSS		
TP-3D7	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTNSYMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNGG--GERGFPPSDIWSGGTLVTVSS		
TP-3H2	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTNSYMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--VHYG--FDFVMGGTLVTVSS		
TP-2A2	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSNAMWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAG--GWTYSYFDYWSGGTLVTVSS		
TP-3E1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAMTWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFTKAGRTWGGYMDVMGGTLVTVSS		
TP-2G2	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAMTWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--YPDGMWYDVMGGTLVTVSS		
TP-3D3	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAS--WVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDN--PYFDVMGGTLVTVSS		
TP-2G9	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTNSYAMTWVRQAPGKGLWVSAISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--NDSGFDVMGGTLVTVSS		
TP-2B4	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTNSYAMTWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIY--YMLLAG--WGGTLVTVSS		
TP-3A2	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSNYYLWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARW--RYSLGADSMGGTLVTVSS		
TP-2F9	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTKYAMWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--YYCKCDVLMGGTLVTVSS		
TP-3A4	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYMMWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR--YGMIDVMGGTLVTVSS		
TP-3C1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSSYMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAL--GGGVDYWSGGTLVTVSS		
TP-3F2	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSSYMSWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAL--GGGVDYWSGGTLVTVSS		
TP-4G8	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG--FTPTSYAMWVRQAPGKGLWVSVISG--SSSTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNGR--KYQGMIDVMGGTLVTVSS		

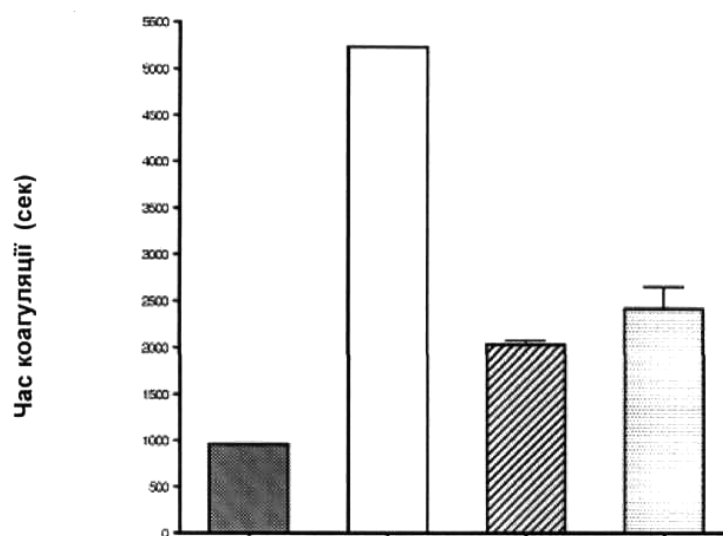
Фиг.8



Фиг.9



Фіг.10



FVIII інгібітор	—	+	+	+
Анти-TFPI антитіло	—	—	2A8	4B7

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601