



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114602** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 14464	(72) Винахідник(и):	Чан Джойс Чі Йі (US),
(22) Дата подання заявки:	10.05.2012		Гіббс Джон Пі. (US),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.07.2017		Діас Клептон Ес. (US),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/484,610, 61/562,303, 61/595,526, 61/614,417, 61/642,363		Вассерман Скотт (US),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10.05.2011, 21.11.2011, 06.02.2012, 22.03.2012, 03.05.2012	(73) Власник(и):	АМДЖЕН ІНК.,
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US		One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America (US)
(41) Публікація відомостей про заявку:	12.05.2014, Бюл.№ 9	(74) Представник:	Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.07.2017, Бюл.№ 13	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/026558 A1, 26.02.2009 US 2010/166768 A1, 01.07.2010 WO 2011/028938 A1, 10.03.2011 WO 2009/055783 A2, 30.04.2009
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2012/037394, 10.05.2012		

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ АБО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ХОЛЕСТЕРИНОМ РОЗЛАДІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується стабільної композиції, що містить: моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з PCSK9, натрію ацетат, стабілізатор, вибраний з групи, що складається з проліну або сахарози, полісорбат 20 або полісорбат 80, причому рН композиції становить від 5,0 до 5,5. Винахід також стосується застосування такої композиції для лікування або попередження пов'язаних з холестерином розладів.

UA 114602 C2

Дана заявка заявляє пріоритет Тимчасової Заявки США № 61/642,363, поданої 3 травня 2012 р., Тимчасової Заявки США № 61/614,417, поданої 22 березня 2012 р., Тимчасової Заявки США № 61/595,526, поданої 6 лютого 2012 р., Тимчасової Заявки США № 61/562,303, поданої 21 листопада 2011 р., Тимчасової Заявки США № 61/484,610, поданої 10 травня 2011 р., всі з яких включено до даного опису шляхом посилання.

ПОСИЛАННЯ НА ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Дана заявка подана разом із Переліком послідовностей в електронному форматі. Перелік послідовностей наданий у вигляді файлу під назвою A-1635-WO-PCT_Sequence_Listing.txt, створеного 10 травня 2012 р., розмір якого становить 315 Кбайт. Інформація з Переліку послідовностей в електронному форматі включена до даного опису шляхом посилання в повному обсязі.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід пов'язаний із способами лікування або попередження пов'язаних з холестерином розладів, таких як гіперхолестеринемія, гіперліпідемія або дисліпідемія, із застосуванням антигензв'язувальних білків, зокрема, антитіл, проти пропротеїн конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9). Додатково описані фармацевтичні композиції і способи одержання вказаних композицій.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

"Пов'язані з холестерином розлади" (які включають "пов'язані з холестерином сироватки розлади") включають будь-яке одне або більше з наступного: гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, захворювання серця, метаболічний синдром, діабет, захворювання коронарних судин серця, інсульт, серцево-судинні захворювання, хвороба Альцгеймера і дисліпідемії в цілому, які можуть виявлятися, наприклад, підвищеним рівнем загального холестерину в сироватці, підвищеним рівнем ЛПНЩ, підвищеним рівнем тригліцеридів, підвищеним рівнем ЛПДНЩ та/або низьким рівнем ЛПВЩ. Гіперхолестеринемія, фактично, є визнаним фактором ризику захворювання коронарних судин серця у людини (ЗКС). Зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х) приводить до зниження ризику серцево-судинних захворювань і є основною метою фармакотерапії при ЗКС. Статини (інгібітори гідроксиметилглутарил коензим А редуктази [ГМГ КоА]) на сьогоднішній день є терапією вибору при гіперхолестеринемії. Однак, дані, що з'являються, вказують на те, що більш агресивне лікування гіперхолестеринемії пов'язане з нижчим ризиком катастроф при ЗКС. Крім того, підмножина хворих не переносять або не відповідають належним чином на лікування статинами. Таким чином, можуть бути корисними нові терапевтичні засоби, які можуть застосовуватися окремо або в комбінації з існуючими засобами, і ефективніше знижують ЛПНЩ-Х.

Добре встановлено, що рециклізація рецептора ліпопротеїнів низької щільності на поверхні клітин печінки (ЛПНЩР) відіграє критичну роль в підтримці клітинного та організового балансу холестерину, регулюючи рівні ЛПНЩ-Х в плазмі. Пізніше було показано, що пропротеїн конвертаза субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) відіграє важливу роль в рециклізації та регуляції ЛПНЩР. PCSK9 є членом субтилізинової родини серинпротеаз та експресується, в основному, в печінці. Після секреції, вона індукує посттрансляційну регуляцію вниз ЛПНЩР на поверхні клітин печінки за механізмом, який включає пряме зв'язування з ЛПНЩР. Регуляція вниз печінкового ЛПНЩР, у свою чергу, призводить до підвищення рівнів циркулюючого ЛПНЩ-Х. Таким чином, PCSK9 може представляти мішень для інгібування новими терапевтичними засобами в умовах гіперхолестеринемії. Серйозне обґрунтування такого підходу одержане в результаті досліджень на доклінічних моделях і на базі даних щодо того, що у людей з мутаціями PCSK9 з втратою функції рівні холестерину нижчі за норму, і частота ЗКС знижена.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

У деяких аспектах винаходу запропонована стабільна композиція, що містить, щонайменше, одне моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з PCSK9, причому PCSK9 містить амінокислоти SEQ ID NO 1, при цьому моноклональне антитіло присутнє в кількості від приблизно 40 мг/мл до приблизно 300 мг/мл, і фармацевтично прийнятний буфер присутній в кількості від приблизно 0,05 мМ до приблизно 40 мМ, і фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина присутня в кількості, яка становить від 0,01 % мас./об. до приблизно 20 % мас./об., і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний стабілізатор присутній в кількості від приблизно 0,5 % мас./об. до приблизно 10 % мас./об., при тому, що рН стабільної композиції знаходиться в інтервалі від приблизно 4,0 до приблизно 6,0. У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить фармацевтично прийнятний буфер, вибраний із групи, що складається із глутамату, фосфату, буферизованого фосфатом розчину солі, натрію ацетату, натрію цитрату і буфера Трис. У конкретних варіантах фармацевтично прийнятний буфер

присутній у згаданій вище стабільній композиції в кількості 10-20 мМ. У конкретному варіанті фармацевтично прийнятний буфер являє собою натрію ацетат в кількості 10-20 мМ. У деяких варіантах фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина присутня в кількості від приблизно 0,004 % мас./об. до приблизно 0,01 % мас./об.. У конкретних варіантах фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина у згаданій вище стабільній композиції являє собою полісорбат 80 або полісорбат 20. У додаткових варіантах фармацевтично прийнятна поверхнево-активна речовина являє собою полісорбат 80 або полісорбат 20, присутній в кількості від приблизно 0,004 % мас./об. до приблизно 0,01 % мас./об..

У деяких варіантах фармацевтично прийнятний стабілізатор у згаданій вище стабільній композиції вибраний з групи, що складається із полігідроксивуглеводню, дисахариду, поліолу, проліну, аргініну, лізину, метіоніну, таурину і бензилового спирту. У деяких варіантах фармацевтично прийнятний стабілізатор являє собою полігідроксивуглеводень, вибраний з групи, що складається із сорбіту, маніту і гліцерину. У конкретному варіанті полігідроксивуглеводень у згаданій вище стабільній композиції являє собою сорбіталь. У деяких варіантах фармацевтично прийнятний стабілізатор являє собою дисахарид, вибраний із групи, що складається із сахарози, мальтози, лактози, фруктози і трегалози. У деяких варіантах дисахаридний стабілізатор присутній в кількості приблизно 9 % мас./об. У деяких варіантах вказаний дисахарид є сахарозою. У конкретних варіантах сахароза присутня в згаданій вище стабільній композиції в кількості приблизно 9 %, мас./об. У деяких варіантах стабілізатор є амінокислотою, вибраною з групи, що складається із проліну, аргініну, лізину, метіоніну і таурину. У конкретному варіанті стабілізатор є проліном. У додатковому варіанті пролін присутній в згаданій вище стабільній композиції в кількості від приблизно 2 % до 3 % мас./об.. У деяких варіантах рН згаданої вище стабільної композиції знаходиться в інтервалі від приблизно 5,0 до приблизно 5,5.

У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:463, або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:483.

У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислоту SEQ ID NO:463, або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:483.

У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло 21B12, 31H4, 8A3, 11F1 або 8A1.

У деяких варіантах в'язкість згаданої вище стабільної композиції становить 30 сПа або менше при 25 °С. У конкретних варіантах згаданої вище стабільної композиції моноклональне антитіло присутнє в кількості від приблизно 70 мг/мл до приблизно 150 мг/мл, і в'язкість стабільної композиції становить 12 сПа або менше при 25 °С. У деяких варіантах осмоляльність згаданої вище стабільної композиції становить від приблизно 250 мОсм/кг до приблизно 350

мОсм/кг. У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція залишається стабільною щонайменше, 3, 6, 12 або 24 місяці.

У конкретних варіантах згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що містить варіабельну ділянку, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною відповідній ділянці SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною відповідній ділянці SEQ ID NO:463. У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463, і, при цьому, кількість моноклонального антитіла становить приблизно 150.

У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить антитіло, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною відповідній ділянці SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною відповідній ділянці SEQ ID NO:49. У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49, і, при цьому, кількість моноклонального антитіла становить 120 мг/мл або 140 мг/мл.

У деяких варіантах згадана вище стабільна композиція містить (а) моноклональне антитіло в кількості від приблизно 70 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, причому вказане моноклональне антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463; або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:483, і приблизно 10 мМ натрію ацетату; приблизно 9,0 % мас./об. сахарози; від приблизно 0,004 % до приблизно 0,01 % мас./об. полісорбату 20 або полісорбату 80, з рН приблизно 5,2.

У даному аспекті моноклональне антитіло може являти собою 21B12, 8A3, 11F1. У конкретних варіантах даного аспекту моноклональне антитіло являє собою 21B12 і присутнє в згаданій вище стабільній композиції в кількості приблизно 140 мг/мл. У додаткових варіантах даного аспекту стабільна композиція за пунктами формули містить приблизно 0,004 % полісорбату 20. У додаткових конкретних варіантах даного аспекту згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що являє собою 8A3 і присутнє в кількості приблизно 150 мг/мл.

У додаткових варіантах даного аспекту, згадана вище стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що являє собою 11F1 і присутнє в кількості приблизно 140, 150, 160, 170, 180, 190 або 200 мг/мл. У конкретних варіантах стабільна композиція, що містить 11F1, також містить приблизно 0,01 % полісорбату 80.

У додатковому варіанті стабільна композиція містить: (а) моноклональне антитіло в кількості від приблизно 70 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, причому вказане моноклональне антитіло містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463, або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:483, і приблизно 10 мМ натрію ацетату; від приблизно 2,0 % до 3,0 % мас./об. проліну; приблизно 0,01 % мас./об. полісорбату 20 або полісорбату 80, з рН приблизно 5,0. У деяких варіантах даного аспекту стабільна композиція містить моноклональне антитіло, що являє собою 21B12, 8A3 або 11F1.

В іншому аспекті винаходу стабільна композиція містить моноклональне анти-PCSK9 антитіло в кількості від приблизно 70 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, причому вказане моноклональне антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:577, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:576; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:577, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:576; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:588, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:589, або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:588, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:589; і (б) приблизно 10 мМ натрію ацетату; (в) приблизно 9,0 % мас./об. сахарози; (г) від приблизно 0,004 % до приблизно 0,01 % мас./об. полісорбату 20 або полісорбату 80, і (д) з pH приблизно 5,2.

В іншому аспекті винаходу стабільна композиція містить моноклональне анти-PCSK9 антитіло в кількості від приблизно 70 мг/мл до приблизно 200 мг/мл, причому вказане моноклональне антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:577, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:576; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:577, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:576; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:588, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності SEQ ID NO:589, або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:588, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:589; і (б) приблизно 10 мМ натрію ацетату; (в) від приблизно 2,0 % до 3,0 % мас./об. проліну; (г) приблизно 0,01 % мас./об. полісорбату 20 або полісорбату 80, і (д) з pH приблизно 5,0.

У деяких аспектах запропонований винахід включає спосіб зниження холестерину ЛПНЩ сироватки у пацієнта, який включає введення, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла хворому, потребуючому цього, в дозі від приблизно 10 мг до приблизно 3000 мг, таким чином, знижуючи рівень холестерину ЛПНЩ сироватки, щонайменше, приблизно на 15 %, в порівнянні з рівнем холестерину ЛПНЩ в сироватці вказаного хворого до введення дози. У деяких варіантах даного аспекту винаходу рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці вказаного хворого знижується, щонайменше, приблизно на 20 %, щонайменше, приблизно на 25 %, щонайменше, приблизно на 30 %, щонайменше, приблизно на 35 %, щонайменше, приблизно на 40 %, щонайменше, приблизно на 45 %, щонайменше, приблизно на 50 %, щонайменше, приблизно на 55 %, щонайменше, приблизно на 60 %, щонайменше, приблизно на 65 %, щонайменше, приблизно на 70 %, щонайменше, приблизно на 75 %, щонайменше, приблизно на 80 %, щонайменше, приблизно на 85 %, або щонайменше, приблизно на 90 %, в порівнянні з рівнем холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого до введення дози.

У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять хворому в дозі від приблизно 35 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 2800 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 2500 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 1800 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 1400 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 1200 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 1000 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 700 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 700 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 600 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 450 мг, від приблизно 70 мг до приблизно 450 мг, від приблизно 105 мг до приблизно 420 мг, від приблизно 120 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 140 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 140 мг до приблизно 180 мг, або від приблизно 140 мг до приблизно 170 мг, від приблизно 420 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 700 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1000 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1200 до приблизно 3000 мг, від приблизно 1400 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1800 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 2000 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 2400 мг до приблизно 3000 мг або від приблизно 2800 мг до приблизно 3000 мг. У деяких варіантах даного аспекту анти-PCSK9 антитіло вводять хворому в дозі приблизно 35 мг, приблизно 45 мг, приблизно 70 мг, приблизно 105 мг, приблизно 120 мг, приблизно 140 мг, приблизно 150 мг, приблизно 160 мг, приблизно 170 мг, приблизно 180 мг,

приблизно 190 мг, приблизно 200 мг, приблизно 210 мг, приблизно 280 мг, приблизно 360 мг, приблизно 420 мг, приблизно 450 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 1200 мг, приблизно 1400 мг, приблизно 1800 мг, приблизно 2000 мг, приблизно 2500 мг, приблизно 2800 мг або приблизно 3000 мг.

5 У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять хворому за схемою, вибраною з групи, що складається із: (1) 1 раз на тиждень, (2) 1 раз на 2 тижні, (3) 1 раз на місяць, (4) 1 раз на 2 місяці, (5) 1 раз на 3 місяці (6) 1 раз на 6 місяців і (7) 1 раз на 12 місяців. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять парентерально. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять внутрішньовенно. У

10 деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять підшкірно.

У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:461, і

20 варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:463;

25 варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:485; і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:483; або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:582, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:583. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що

35 містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:483; або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:582, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:583. У деяких варіантах даного аспекту винаходу

45 анти-PCSK9 антитіло вибрано з групи, що складається із 21B12, 31H4, 8A3, 11F1 і 8A1.

У деяких аспектах винахід включає спосіб лікування або попередження пов'язаного з холестеринном розладу у хворого з рівнем холестерину ЛПНЩ сироватки, який включає введення, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла хворому, який потребує цього, в дозі від приблизно 10 мг до приблизно 3000 мг, таким чином, здійснюючи лікування або попередження пов'язаного з холестеринном розладу у хворого. В аспекті даного варіанту пов'язаний з

50 холестеринном розлад, який підлягає лікуванню або попередженню, являє собою родинну гіперхолестеринемію, зокрема, гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію і гомозиготну родинну гіперхолестеринемію, неродинну гіперхолестеринемію, підвищений рівень ліпопротеїну (а), захворювання серця, метаболічний синдром, діабет, захворювання коронарних судин

55 серця, інсульт, серцево-судинне захворювання, хворобу Альцгеймера, захворювання периферичних артерій, гіперліпідемію або дисліпідемію. У деяких варіантах даного аспекту рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці вказаного хворого знижується, щонайменше, приблизно на 15 %, щонайменше, приблизно на 20 %, щонайменше, приблизно на 25 %, щонайменше, приблизно на 30 %, щонайменше, приблизно на 35 %, щонайменше, приблизно на 40 %, щонайменше, приблизно на 45 %, щонайменше, приблизно на 50 %, щонайменше, приблизно

60

на 55 %, щонайменше, приблизно на 60 %, щонайменше, приблизно на 65 %, щонайменше, приблизно на 70 %, щонайменше, приблизно на 75 %, щонайменше, приблизно на 80 %, щонайменше, приблизно на 85 %, або щонайменше, приблизно на 90 %, в порівнянні з рівнем холестерину ЛПНЩ в сироватці вказаного хворого до введення дози.

5 У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять хворому в дозі від приблизно 35 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 2800 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 2500 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 2000 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 1800 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 1400 мг, від приблизно 25 мг до приблизно 1200 мг, від приблизно 35 мг до приблизно 1000 мг, від
10 приблизно 35 мг до приблизно 700 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 700 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 600 мг, від приблизно 45 мг до приблизно 450 мг, від приблизно 70 мг до приблизно 450 мг, від приблизно 105 мг до приблизно 420 мг, від приблизно 120 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 140 мг до приблизно 200 мг, від приблизно 140 мг до приблизно 180 мг, або від приблизно 140 мг до приблизно 170 мг, від приблизно 420 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 700 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1000 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1200 до приблизно 3000 мг, від приблизно 1400 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 1800 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 2000 мг до приблизно 3000 мг, від приблизно 2400 мг до приблизно 3000 мг або від приблизно 2800 мг до приблизно 3000 мг. У деяких варіантах даного аспекту, анти-PCSK9 антитіло вводять хворому в
20 дозі приблизно 35 мг, приблизно 45 мг, приблизно 70 мг, приблизно 105 мг, приблизно 120 мг, приблизно 140 мг, приблизно 150 мг, приблизно 160 мг, приблизно 170 мг, приблизно 180 мг, приблизно 190 мг, приблизно 200 мг, приблизно 210 мг, приблизно 280 мг, приблизно 360 мг, приблизно 420 мг, приблизно 450 мг, приблизно 600 мг, приблизно 700 мг, приблизно 1200 мг, приблизно 1400 мг, приблизно 1800 мг, приблизно 2000 мг, приблизно 2500 мг, приблизно 2800
25 мг або приблизно 3000 мг.

У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять хворому за схемою, вибраною з групи, що складається із: (1) 1 раз на тиждень, (2) 1 раз на 2 тижні, (3) 1 раз на місяць, (4) 1 раз на 2 місяці, (5) 1 раз на 3 місяці (6) 1 раз на 6 місяців і (7) 1 раз на 12 місяців. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять парентерально. У
30 деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять внутрішньовенно. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять підшкірно.

У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:463; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:483; або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:582, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:583. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло містить: варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що
55 містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:12, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:67; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:461, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:459; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що
60 містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що

містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463; варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:485, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:483; або варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:582, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:583. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вибране з групи, що складається із 21B12, 31H4, 8A3, 11F1 і 8A1.

У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять хворому за схемою, вибраною з групи, що складається із: (1) 1 раз на тиждень, (2) 1 раз на 2 тижні, (3) 1 раз на місяць, (4) 1 раз на 2 місяці, (5) 1 раз на 3 місяці (6) 1 раз на 6 місяців і (7) 1 раз на 12 місяців. У деяких варіантах даного аспекту винаходу анти-PCSK9 антитіло вводять парентерально. У деяких варіантах даного аспекту винаходу, анти-PCSK9 антитіло вводять внутрішньовенно. У деяких варіантах даного аспекту винаходу, анти-PCSK9 антитіло вводять підшкірно.

[illegible]

[illegible]

У конкретних варіантах винаходу, в яких анти-PCSK9 антитіло містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:463, або містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463, або антитіло являє собою 11F1, анти-PCSK9 антитіло вводять хворому в дозі приблизно 45 мг підшкірно 1 раз на тиждень, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується, щонайменше, приблизно на 30-50 % приблизно на 7-10 днів, вводять хворому в дозі приблизно 150 мг підшкірно 1 раз на 2 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується, щонайменше, приблизно на 30-50 % приблизно на 10-14 днів; вводять хворому в дозі приблизно 150 мг підшкірно 1 раз на 4 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 30-50 % приблизно на 24-28 днів; вводять хворому в дозі від більш ніж приблизно 150 мг до приблизно 200 мг підшкірно 1 раз на 4 тижні.

[illegible]

У конкретних варіантах винаходу, в яких анти-PCSK9 антитіло містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка є, щонайменше, на 90 % ідентичною послідовності SEQ ID NO:463, або містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:465, і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:463, або антитіло являє собою 11F1, анти-PCSK9 антитіло вводять хворому анти-PCSK9 антитіло вводять хворому в дозі від приблизно 420 мг до приблизно 3000 мг внутрішньовенно 1 раз на тиждень, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 7-10 днів; вводять хворому в дозі приблизно 700 мг внутрішньовенно 1 раз на тиждень, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 7-10 днів; вводять хворому в дозі приблизно 1200 мг внутрішньовенно 1 раз на тиждень, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 7-10 днів; вводять хворому в дозі від більш ніж приблизно 1200 мг до приблизно 3000 мг внутрішньовенно 1 раз на тиждень, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 7-10 днів; вводять хворому в дозі від приблизно 420 мг до приблизно 3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 10-14 днів; вводять хворому в дозі

приблизно 700 мг внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 10-14 днів; вводять хворому в дозі приблизно 1200 мг внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 10-14 днів; вводять хворому в дозі від більш ніж приблизно 1200 мг до приблизно 3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 10-14 днів; вводять хворому в дозі від приблизно 420 мг до приблизно 3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 4 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 24-28 днів; вводять хворому в дозі приблизно 700 мг внутрішньовенно 1 раз на 4 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 24-28 днів; вводять хворому в дозі приблизно 1200 мг внутрішньовенно 1 раз на 4 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 24-28 днів; вводять хворому в дозі від більш ніж приблизно 1200 мг до приблизно 3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 4 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується на 30-50 % приблизно на 24-28 днів; вводять в дозі приблизно 1000–3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 24 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується, щонайменше, приблизно на 15-50 % приблизно на 150-168 днів; вводять в дозі приблизно 1000–3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 24 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується, щонайменше, приблизно на 30-50 % приблизно на 160-168 днів; вводять в дозі приблизно 1000-3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 52 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується, щонайменше, приблизно на 15-50 % приблизно на 350-365 днів; вводять в дозі приблизно 1000–3000 мг внутрішньовенно 1 раз на 52 тижні, при тому, що рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого знижується, щонайменше, приблизно на 30-50 % приблизно на 360-365 днів.

В іншому аспекті винаходу, щонайменше, одне анти-PCSK9 антитіло вводять хворому перед, після або одночасно, щонайменше, із ще одним знижуючим рівень холестерину засобом. Знижуючі рівень холестерину засоби включають статини, зокрема, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, нікотинову кислоту (ніацин), ніацин сповільненого вивільнення (СЛО-НІАЦИН), лорапірант (КОРДАПТИВ), фібринову кислоту (ЛОПІД (гемфіброзил), ТРИКОР (фенофібрат)), секвестранти жовчних кислот, такі як холестирамін (КВЕСТРАН), колезвелама (ВЕЛХОЛ), КОЛЕСТИД (Колестипол)), інгібітор абсорбції холестерину (ЗЕТІА (езетиміб)), засоби для модифікації ліпідів, агоністи активованого проліфератором пероксисом рецептора (ППАР) гама, агоністи ППАР альфа/гама, інгібітори скваленсинтетази, інгібітори транспортного білка холестеринів ефірів (ТБХЕ), антигіпертензивні засоби, протидіабетичні засоби, зокрема, похідні сульфонілсечовини, інсулін, аналоги GLP-1, інгібітори дипептидилпептидази 4 (ДДП4), модулятори АроВ, інгібітори мікросомального білка-переносника тригліцеридів (МТБ) та/або засоби для лікування облітерувального артеріосклерозу, онкостатин М, естроген, бербін і терапевтичні засоби для лікування пов'язаного з імунною системою розладу.

У деяких аспектах винахід включає спосіб зниження рівня холестерину ЛПНЩ в сироватці хворого. Спосіб включає введення хворому, який потребує цього, дози від приблизно 10 мг до приблизно 3000 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, описаного в даному описі. У деяких варіантах доза становить від приблизно 10 мг до приблизно 70 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на тиждень (КТ). У деяких варіантах доза становить від приблизно 14 мг до приблизно 45 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на тиждень. У деяких варіантах доза становить від приблизно 14 мг до приблизно 35 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на тиждень. У деяких варіантах доза становить від приблизно 70 мг до приблизно 420 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 2 тижні (K2T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 70 мг до приблизно 350 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 2 тижні (K2T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 105 мг до приблизно 350 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 2 тижні (K2T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 140 мг до приблизно 280 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 2 тижні (K2T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 250 мг до приблизно 480 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 4 тижні (K4T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 280 мг до приблизно 420 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 4 тижні (K4T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 350 мг до приблизно 420 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яке вводять 1 раз на 4 тижні (K4T). У деяких варіантах доза становить від приблизно 420 мг до приблизно 3000 мг, щонайменше, одного анти-PCSK9 антитіла, яким

[illegible]

У деяких аспектах винахід включає фармацевтичні композиції, що містять щонайменше, одне анти-PCSK9 антитіло, вибране з групи, що складається із 21B12, 26H5, 31H4, 8A3, 11F1 і 8A1.

Інші варіанти даного винаходу будуть очевидними з доданого опису.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1A ілюструє послідовність амінокислот зрілої форми PCSK9 з підкресленим про-доменом.

Фіг. 1B1-1B4 ілюструють послідовності амінокислот і нуклеїнової кислоти PCSK9 з підкресленим про-доменом і сигнальною послідовністю, виділеною напівжирним зображенням шрифту.

Фіг. 2A-2D ілюструють таблиці порівняння послідовності різноманітних легких ланцюгів різноманітних антигензв'язувальних білків. На фіг. 2C продовжується послідовність, розпочата на фіг. 2A. На фіг. 2D продовжується послідовність, розпочата на фіг. 2B.

Фіг. 3A-3D ілюструють таблиці порівняння послідовності різноманітних важких ланцюгів різноманітних антигензв'язувальних білків. На фіг. 3C продовжується послідовність, розпочата на фіг. 3A. На фіг. 3D продовжується послідовність, розпочата на фіг. 3B.

Фіг. 3E-3JJ ілюструють послідовності амінокислот і нуклеїнової кислоти для варіабельних доменів деяких варіантів антигензв'язувальних білків.

Фіг. 3KK ілюструє послідовності амінокислот для різноманітних константних доменів.

Фіг. 3LL-3BBB ілюструють послідовності амінокислот і нуклеїнових кислот для варіабельних доменів деяких варіантів антигензв'язувальних білків.

Фіг. 3CCC-3JJJ ілюструють таблиці порівняння послідовностей різноманітних важких і легких ланцюгів деяких варіантів антигензв'язувальних білків.

Фіг. 4A ілюструє криву зв'язування антигензв'язувального білка з PCSK9 людини.

Фіг. 4B ілюструє криву зв'язування антигензв'язувального білка з PCSK9 людини.

Фіг. 4C ілюструє криву зв'язування антигензв'язувального білка з PCSK9 яванської макаки.

Фіг. 4D ілюструє криву зв'язування антигензв'язувального білка з PCSK9 яванської макаки.

Фіг. 4E ілюструє криву зв'язування антигензв'язувального білка з PCSK9 миші.

Фіг. 4F ілюструє криву зв'язування антигензв'язувального білка з PCSK9 миші.

Фіг. 5A ілюструє результати експерименту SDS PAGE за участю PCSK9 і різноманітних антигензв'язувальних білків, демонструючого відносну чистоту і концентрацію білків.

Фіг. 5B і 5C ілюструють графіки аналізів рівноваги в розчині Biacore для 21B12.

Фіг. 5D ілюструє графік кінетики аналізу захоплення Biacore.

Фіг. 5E ілюструє гістограму, що зображує результати зв'язування для трьох антигензв'язувальних білків.

Фіг. 6A ілюструє криву інгібування для антигензв'язувального білка 31H4 IgG2 проти PCSK9 в аналізі зв'язування PCSK9:ЛПНЩР in vitro.

Фіг. 6B ілюструє криву інгібування для антигензв'язувального білка 31H4 IgG4 проти PCSK9 в аналізі зв'язування PCSK9:ЛПНЩР in vitro.

Фіг. 6C ілюструє криву інгібування для антигензв'язувального білка 21B12 IgG2 проти PCSK9 в аналізі зв'язування PCSK9:ЛПНЩР in vitro.

Фіг. 6D ілюструє криву інгібування для АЗБ 21B12 IgG4 проти PCSK9 в аналізі зв'язування PCSK9:ЛПНЩР in vitro.

Фіг. 7A являє собою криву інгібування для АЗБ 31H4 IgG2 в аналізі захоплення ЛПНЩ клітиною, що ілюструє вплив антигензв'язувального білка у напрямку зменшення ефектів блокування PCSK9 захоплення ЛПНЩ.

Фіг. 7B являє собою криву інгібування для АЗБ 31H4 IgG4 в аналізі захоплення ЛПНЩ клітиною, що ілюструє вплив антигензв'язувального білка у напрямку зниження ефектів блокування PCSK9 захоплення ЛПНЩ.

Фіг. 7C являє собою криву інгібування для АЗБ 21B12 IgG2 в аналізі захоплення ЛПНЩ клітиною, що ілюструє вплив антигензв'язувального білка у напрямку зниження ефектів блокування PCSK9 захоплення ЛПНЩ.

Фіг. 7D являє собою криву інгібування для антигензв'язувального білка 21B12 IgG4 в аналізі захоплення ЛПНЩ клітиною, що ілюструє вплив антигензв'язувального білка у напрямку зниження ефектів блокування PCSK9 захоплення ЛПНЩ.

Фіг. 8A являє собою графік, що ілюструє здатність антигензв'язувального білка 31H4 знижувати холестерин сироватки у мишей, зміни щодо лікованих контрольним IgG мишей (*p<0,01).

Фіг. 8B являє собою графік, що ілюструє здатність антигензв'язувального білка 31H4 знижувати холестерин сироватки у мишей, зміни щодо точки часу = 0 годин (# p, 0,05).

Фіг. 8С являє собою графік, що ілюструє вплив АЗБ 31Н4 на рівні холестерину ЛПВЩ у мишей C57B1/6 (* $p < 0,01$).

Фіг. 8D являє собою графік, що ілюструє вплив АЗБ 31Н4 на рівні холестерину ЛПВЩ у мишей C57B1/6 (# $p < 0,05$).

5 Фіг. 9 ілюструє аналіз методом вестерн-блотингу здатності АЗБ 31Н4 збільшувати кількість білка ЛПНЩР в печінці в різних точках часу.

Фіг. 10А являє собою графік, що ілюструє здатність антигензв'язувального білка 31Н4 знижувати загальний холестерин сироватки у мишей дикого типу, відносний.

10 Фіг. 10В являє собою графік, що ілюструє здатність антигензв'язувального білка 31Н4 знижувати рівень ЛПВЩ у мишей дикого типу.

Фіг. 10С являє собою графік, що ілюструє здатність різноманітних антигензв'язувальних білків 31Н4 і 16F12 знижувати рівень холестерину сироватки.

Фіг. 11А ілюструє протокол ін'єкцій для перевірки тривалості і здатності антигензв'язувальних білків знижувати рівень холестерину сироватки.

15 Фіг. 11В являє собою графік, що ілюструє результати протоколу на фіг. 11А.

Фіг. 12А ілюструє рівні ЛПНЩР в клітинах HepG2 у відповідь на комбінацію статину та антигензв'язувального білка 21В12.

Фіг. 12В ілюструє рівні ЛПНЩР у відповідь на комбінацію статину та антигензв'язувального білка 31Н4 в клітинах HepG2.

20 Фіг. 12С ілюструє рівні ЛПНЩР в клітинах HepG2 у відповідь на комбінацію статину та антигензв'язувального білка 25А7.1, не нейтралізуючого антитіла (на протилежність нейтралізуючому антитілу "25А7").

Фіг. 12D ілюструє рівні ЛПНЩР у відповідь на комбінацію статину і АЗБ 21В12 в клітинах HepG2, що надмірно експресують PCSK9.

25 Фіг. 12Е ілюструє рівні ЛПНЩР у відповідь на комбінацію статину і АЗБ 31Н4 в клітинах HepG2, що надмірно експресують PCSK9.

Фіг. 12F ілюструє рівні ЛПНЩР у відповідь на комбінацію статину і АЗБ 25А7.1, не нейтралізуючого антитіла (на протилежність нейтралізуючому антитілу "25А7") в клітинах HepG2, що надмірно експресують PCSK9.

30 Фіг. 13А ілюструє різноманітні послідовності амінокислот легкого ланцюга різноманітних АЗБ проти PCSK9. Точки (.) показують відсутність амінокислоти.

Фіг. 13В ілюструє кладограму легкого ланцюга для різноманітних АЗБ проти PCSK9.

Фіг. 13С ілюструє різноманітні послідовності амінокислот важкого ланцюга різноманітних АЗБ проти PCSK9. Точки (.) показують відсутність амінокислоти.

35 Фіг. 13D ілюструє дендрограму важкого ланцюга для різноманітних АЗБ проти PCSK9.

Фіг. 13Е ілюструє порівняння CDR легкого і важкого ланцюга з позначенням груп, із яких одержаний консенсус.

Фіг. 13F ілюструє консенсусні послідовності для Груп 1 і 2.

Фіг. 13G ілюструє консенсусні послідовності для Груп 3 і 4.

40 Фіг. 13H ілюструє консенсусні послідовності для Груп 1 і 2. Точки (.) показують ідентичні залишки.

Фіг. 13I ілюструє консенсусні послідовності для Групи 2. Точки (.) показують ідентичні залишки.

45 Фіг. 13J ілюструє консенсусні послідовності для Груп 3 і 4. Точки (.) показують ідентичні залишки.

Фіг. 14 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів ЛПНЩ-Х у хворих, які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21В12).

50 Фіг. 15 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів ЛПНЩ-Х у хворих, які одержують низькі або середні, а також високі дози статинів, і яким вводили множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21В12).

Фіг. 16 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів ApoB у хворих, які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21В12).

55 Фіг. 17 являє собою гістограму, що ілюструє зниження рівнів ліпопротеїну ("Lp(a)") у хворих, які одержують низькі або середні, а також високі дози статинів, і яким вводили множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21В12).

Фіг. 18 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів ЛПНЩ-Х у хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією ("ГесГ"), які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21В12).

Фіг. 19 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів PCSK9 у хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією ("ГеСГ"), які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12).

5 Фіг. 20 являє собою графік, що ілюструє зниження загальних рівнів холестерину у хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією ("ГеСГ"), які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12).

Фіг. 21 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів не-ЛПВЩ холестерину у хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією ("ГеСГ"), які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12).

10 Фіг. 22 являє собою графік, що ілюструє зниження рівнів АроВ у хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією ("ГеСГ"), які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12).

15 Фіг. 23 являє собою гістограму, що ілюструє зниження рівнів ліпопротеїну ("Lp(a)") у хворих з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією ("ГеСГ"), які одержують множинні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12).

Фіг. 24A являє собою графік, що ілюструє узагальнені дані стосовно зниження рівнів ЛПНЩ-Х у хворих із чотирьох досліджень, описаних в Прикладах 22-25, які одержували різні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12) 1 раз на 2 тижні (K2T) протягом періоду 12 тижнів.

20 Фіг. 24B являє собою графік, що ілюструє узагальнені дані стосовно зниження рівнів ЛПНЩ-Х у хворих із чотирьох досліджень, описаних в Прикладах 22-25, які одержували різні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12) 1 раз на 4 тижні (K4T) протягом періоду 12 тижнів.

25 Фіг. 25A являє собою гістограму, що ілюструє узагальнені дані стосовно зниження рівнів Lp(a) у хворих із чотирьох досліджень, описаних в Прикладах 22-25, які одержували різні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12) 1 раз на 2 тижні (K2T) або 1 раз на 4 тижні (K4T) протягом періоду 12 тижнів.

Фіг. 25B являє собою гістограму, що ілюструє узагальнені дані стосовно зниження рівнів ЛПВЩ-Х у хворих із чотирьох досліджень, описаних в Прикладах 22-25, які одержували різні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12) 1 раз на 2 тижні (K2T) або 1 раз на 4 тижні (K4T) протягом періоду 12 тижнів.

30 Фіг. 25C являє собою гістограму, що ілюструє узагальнені дані стосовно зниження рівнів тригліцеридів у хворих із чотирьох досліджень, описаних в Прикладах 22-25, які одержували різні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12) 1 раз на 2 тижні (K2T) або 1 раз на 4 тижні (K4T) протягом періоду 12 тижнів.

35 Фіг. 25D являє собою гістограму, що ілюструє узагальнені дані стосовно зниження рівнів ЛПДНЩ-Х у хворих із чотирьох досліджень, описаних в Прикладах 22-25, які одержували різні дози анти-PCSK9 антитіла (21B12) 1 раз на 2 тижні (K2T) або 1 раз на 4 тижні (K4T) протягом періоду 12 тижнів.

Фіг. 26 являє собою гістограму, що ілюструє в'язкість композицій анти-PCSK9 антитіла (21B12), що містять різноманітні стабілізатори/допоміжні речовини.

40 Фіг. 27 являє собою графік, що ілюструє здатність стабілізатора/допоміжної речовини, проліну, знижувати в'язкість композицій анти-PCSK9 антитіла (21B12), що містять високі концентрації білка.

45 Фіг. 28A являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в композиції, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, рН 5,2, при 25 °C і 40 °C.

Фіг. 28B являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в композиції, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, рН 5,2, при 25 °C і 40 °C, в порівнянні з композицією, що містить 10 мМ натрію ацетату, 125 мМ аргініну і 3 % сахарози, рН 5,0 при 25 °C і 40 °C.

50 Фіг. 28C являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в композиції, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, рН 5,2, при 25 °C і 40 °C, в порівнянні з композицією, що містить 10 мМ натрію ацетату, 100 мМ метіоніну і 4 % сахарози, рН 5,0 при 25 °C і 40 °C.

55 Фіг. 28D являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в композиції, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, рН 5,2, при 25 °C і 40 °C, в порівнянні з композицією, що містить 10 мМ натрію ацетату і 250 мМ проліну, рН 5,0, при 25 °C і 40 °C.

60 Фіг. 29A являє собою гістограму, що ілюструє кількість частинок розміром 10 мкм в різноманітних препаратах композицій анти-PCSK9 антитіла (тобто, 21B12) протягом періоду 6 місяців.

Фіг. 29В являє собою гістограму, що ілюструє кількість частинок розміром 25 мкм в різноманітних препаратах композицій анти-PCSK9 антитіла (тобто, 21B12) протягом періоду 6 місяців.

5 Фіг. 30А являє собою гістограму, що ілюструє кількість частинок розміром 10 мкм в різноманітних препаратах композицій анти-PCSK9 антитіла (тобто, 11F1) протягом періоду 4 місяці.

Фіг. 30В являє собою гістограму, що ілюструє кількість частинок розміром 25 мкм в різноманітних препаратах композицій анти-PCSK9 антитіла (тобто, 11F1) протягом періоду 4 місяці.

10 Фіг. 31 являє собою графік, що ілюструє специфічність зв'язування 11F1 в аналізі конкуренції з PCSKP, PCSK2, PCSK1, PCSK7 і фурином (Furin), причому OD450 нанесена на графік по осі Y, і концентрація PCSK9 (мкг/мл) нанесена на графік по осі X.

Фіг. 32 являє собою графік, що ілюструє криву доза-реакція для інгібування зв'язування ЛПНЩР:D374Y PCSK9 під дією 11F1 в аналізі конкуренції, причому OD450 нанесена на графік 15 по осі Y, і Log [11F1] (нМ) нанесений на графік по осі X.

Фіг. 33 являє собою графік, що ілюструє криву доза-реакція для інгібування зв'язування ЛПНЩР:PCSK9 ДТ під дією 11F1 в аналізі конкуренції, причому OD450 нанесена на графік по осі Y, і Log [11f1] (нМ) нанесений на графік по осі X.

20 Фіг. 34 являє собою графік, що ілюструє криву доза-реакція для здатності 11F1 блокувати опосередковане людським D374Y PCSK9 зниження захоплення ЛПНЩ клітинами НерG2, з відносними одиницями флуоресценції ($\times 10^4$), нанесеними на графік по осі Y, і Log [11F1] (нМ), нанесеним на графік по осі X.

25 Фіг. 35 являє собою графік, що ілюструє криву доза-реакція для здатності 11F1 блокувати опосередковане людським PCSK9 ДТ зниження захоплення ЛПНЩ клітинами НерG2, з відносними одиницями флуоресценції, нанесеними ($\times 10^4$) на графік по осі Y, і Log [11F1] (нМ), нанесеним на графік по осі X.

Фіг. 36 являє собою гістограму, що ілюструє вплив 11F1 і 8A3 на холестерин не-ЛПВЩ сироватки у мишей, які експресують людський PCSK9 під дією АЗВ, з концентрацією (мг/мл) не-ЛПВЩ-Х сироватки по осі Y і часом після ін'єкції (дні), нанесеним на графік по осі X.

30 Фіг. 37 являє собою гістограму, що ілюструє вплив 11F1 і 8A3 на загальний холестерин сироватки у мишей, які експресують людський PCSK9, під дією АЗВ, де загальний холестерин сироватки (мг/мл) нанесений по осі Y, і час після ін'єкції (дні) нанесений на графік по осі X.

35 Фіг. 38 являє собою гістограму, що ілюструє вплив 11F1 і 8A3 на холестерин ЛПВЩ сироватки (ЛПВЩ-Х) у мишей, які експресують людський PCSK9, під дією АЗВ, де ЛПВЩ-Х (мг/мл) нанесений по осі Y, і час після ін'єкції (дні) нанесений на графік по осі X.

Фіг. 39 являє собою графік, що ілюструє профілі концентрації антитіл IgG2, 8A3 і 11F1 у мишей, які експресують людський PCSK9, під дією АЗВ, де концентрація антитіла в сироватці (нг/мл) нанесена на графік по осі Y, і час після ін'єкції в днях нанесений на графік по осі X.

40 Фіг. 40 ілюструє таблицю, що підсумовує параметри фармакокінетики для IgG2, 11F1 і 8A3 у мишей, які експресують людський PCSK9 під дією АЗВ.

Фіг. 41 являє собою графік, що ілюструє вплив одноразового підшкірного введення анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 на концентрацію ЛПНЩ сироватки (ЛПНЩ-Х) у яванських макак, де рівень ЛПНЩ-Х (мг/дл) нанесений на графік по осі Y, і час після введення в днях нанесений по осі X.

45 Фіг. 42 являє собою графік, що ілюструє вплив одноразового підшкірного введення анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 на загальний холестерин сироватки у яванських макак, де концентрація загального холестерину (мг/дл) нанесена на графік по осі Y, і час після введення в днях нанесено по осі X.

50 Фіг. 43 являє собою графік, що ілюструє вплив одноразового підшкірного введення анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 на холестерин ЛПВЩ сироватки у яванських макак, де рівень ЛПВЩ-Х (мг/дл) нанесений на графік по осі Y, і час після введення в днях нанесено по осі X.

55 Фіг. 44 являє собою графік, що ілюструє вплив одноразового підшкірного введення анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 на тригліцериди сироватки у яванських макак, де концентрація тригліцеридів (мг/дл) нанесена на графік по осі Y, і час після введення в днях нанесено по осі X.

60 Фіг. 45 являє собою графік, що ілюструє вплив одноразового підшкірного введення анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 на рівень Аполіпопротеїну В (АроВ) у яванських макак, де концентрація АРОВ (мг/дл) нанесена на графік по осі Y, і час після введення в днях нанесено по осі X.

Фіг. 46 являє собою графік, що ілюструє середні фармакокінетичні профілі для анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 у яванських макак, де концентрація антитіла (нг/мл) нанесена на графік по осі Y, і час після введення в днях нанесено по осі X.

Фіг. 47 ілюструє таблицю, що підсумовує параметри фармакокінетики для анти-ГЦФ антитіла (контроль), 21B12, 8A3 і 11F1 у яванських макак.

Фіг. 48A ілюструє порівняння послідовностей амінокислот легких ланцюгів 8A1, 8A3 і 11F1, а також консенсусну послідовність, одержану в результаті порівняння. Послідовності CDR підкреслені.

Фіг. 48B ілюструє порівняння послідовностей амінокислот важких ланцюгів 8A1, 8A3 і 11F1, а також консенсусну послідовність, одержану в результаті порівняння. Послідовності CDR підкреслені.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Антигензв'язувальні білки (такі як антитіла та їх функціональні фрагменти зв'язування), які зв'язуються з PCSK9, розкриті в даному описі. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки зв'язуються з PCSK9 і різноманітними шляхами перешкоджають функціонуванню PCSK9. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки блокують або знижують здатність PCSK9 взаємодіяти з іншими субстанціями. Наприклад, в деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з PCSK9 таким чином, що до деякої міри попереджає або знижує ймовірність зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР. В інших варіантах антигензв'язувальні білки зв'язуються з PCSK9, але не блокують здатність PCSK9 взаємодіяти з ЛПНЩР. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки є людськими моноклональними антитілами.

Як буде зрозуміло кваліфікованому фахівцю в даній галузі, у світлі даного опису, зміна взаємодії між PCSK9 і ЛПНЩР може збільшувати кількість ЛПНЩР, доступного для зв'язування з ЛПНЩ, що, в свою чергу, зменшує кількість ЛПНЩ сироватки у суб'єкта і приводить до зниження рівня холестерину в сироватці суб'єкта. Таким чином, антигензв'язувальні білки проти PCSK9 можуть застосовуватися в різноманітних способах і композиціях для лікування суб'єктів з підвищеними рівнями холестерину сироватки, схильними до ризику підвищення рівнів холестерину сироватки, або які можуть одержати користь від зниження рівнів холестерину сироватки. Таким чином, різноманітні способи і методи зниження, підтримки або попередження підвищення рівня холестерину сироватки також описані в даному описі. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок дозволяє зв'язування між PCSK9 і ЛПНЩР, але антигензв'язувальний білок попереджає або знижує несприятливий вплив PCSK9 на ЛПНЩР. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок попереджає або зменшує зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР.

Для зручності, в наступних розділах, загалом, описані різні значення термінів, використовуваних в даному описі. Після даного обговорення, обговорюються загальні аспекти відносно антигензв'язувальних білків, і далі наведені конкретні приклади, що демонструють властивості різноманітних варіантів антигензв'язувальних білків, і яким чином вони можуть застосовуватися.

ВИЗНАЧЕННЯ І ВАРІАНТИ

Слід розуміти, що як вищевикладений загальний опис, так і наступний детальний опис є тільки зразковими і пояснючими, але не обмежують заявленого винаходу. У даній заявці, використання однини включає множину, якщо тільки конкретно не вказано інше. У даній заявці, використання "або" означає "та/або", якщо конкретно не вказано інше. Крім того, використання терміну "що включає (що містить)", а також інших форм, таких як "включає" і "включений", не є обмежуючим. Додатково, такі терміни, як "елемент" або "компонент" включають як елементи, так і компоненти, що містять одну одиницю, і елементи та компоненти, які містять більш ніж одну субоддиницю, якщо тільки конкретно не вказано інше. Додатково, використання терміну "частина" може включати частину фрагмента або суцільний фрагмент.

Заголовки розділів, використовувані в даному описі, наведені тільки для організаційних цілей, і не повинні бути інтерпретовані як обмеження описаного об'єкту. Всі документи, або частини документів, процитовані в даній заявці, зокрема, але, не обмежуючись ними, патенти, патентні заявки, статті, книги і трактати, таким чином, явно включені шляхом посилання в повному обсязі для будь-якої мети. Відповідно до даного опису, наступні терміни, якщо тільки не вказано інше, слід розуміти як такі, що мають наступні значення:

Термін "пропротеїн конвертаза субтилізин кексин типу 9" або "PCSK9" позначає поліпептид, визначений в SEQ ID NO:1 та/або 3, або його фрагменти, а також споріднені поліпептиди, які включають, не обмежуючись ними, алельні варіанти, варіанти з'єднання, похідні варіанти, варіанти заміни, варіанти делеції та/або варіанти вставки, в тому числі додавання N-кінцевого метіоніну, злиті поліпептиди і міжвидові гомологи. У деяких варіантах, поліпептид PCSK9

містить кінцеві залишки, наприклад, не обмежуючись ними, залишки лідерної послідовності, націлювальні залишки, аміно-кінцеві залишки метіоніну, залишки лізину, залишки мітки та/або залишки злитого білка. "PCSK9" також позначається як FH3, NARC1, HCHOLA3, пропротеїн конвертаза субтилізін/кексин типу 9 і регульована апоптозом нервових клітин конвертаза 1. Ген PCSK9 кодує білок пропротеїн конвертазу, який належить до підродини протеїнази К родини секреторної субтилази. Термін "PCSK9" позначає як пропротеїн, так і продукт, що генерується після аутокаталізу пропротеїна. При посиленні тільки на аутокаталізований продукт (наприклад, для антигензв'язувального білка, який вибірково зв'язується з розщепленим PCSK9), білок може позначатися як "зрілий", "розщеплений", "оброблений" або "активний" PCSK9. При посиленні тільки на неактивну форму, білок може позначатися як "неактивний", "про-форма" або "необроблена" форма PCSK9. Термін PCSK9 в даному описі також включає природні алелі, наприклад, мутації D374Y, S127R і F216L. Термін PCSK9 також включає молекули PCSK9, що містять посттрансляційні модифікації послідовності амінокислот PCSK9, наприклад, послідовності PCSK9, які були глікозилізовані, пегільовані, послідовності PCSK9, від яких відщеплена сигнальна послідовність, послідовності PCSK9, в якій про-домен відщеплений від каталітичного домену, але не відокремлений від каталітичного домену (наприклад, фіг. 1A і 1B).

Термін "активність PCSK9" включає будь-який біологічний ефект PCSK9. У деяких варіантах, активність PCSK9 включає здатність PCSK9 взаємодіяти або зв'язуватися із субстратом або рецептором. У деяких варіантах активність PCSK9 представлена здатністю PCSK9 зв'язуватися із рецептором ЛПНЩ (ЛПНЩР). У деяких варіантах PCSK9 зв'язується з і каталізує реакцію за участю ЛПНЩР. У деяких варіантах активність PCSK9 включає здатність PCSK9 змінювати (наприклад, зменшувати) доступність ЛПНЩР. У деяких варіантах активність PCSK9 включає здатність PCSK9 підвищувати рівень ЛПНЩ у суб'єкта. У деяких варіантах активність PCSK9 включає здатність PCSK9 зменшувати кількість ЛПНЩР, доступну для зв'язування з ЛПНЩ. У деяких варіантах "активність PCSK9" включає будь-яку біологічну активність, яка є результатом проведення сигналу PCSK9. Приклад активності включає, не обмежуючись ними, зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР, ферментну активність PCSK9, який розщеплює ЛПНЩР або інші білки, зв'язування PCSK9 з білками, окрім ЛПНЩР, яке полегшує дію PCSK9, зміну секреції АРОВ під дією PCSK9 (Sun X-M et al, "Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolemia, Human Molecular Genetics 14: 1161-1169, 2005 і Ouguerram K et al, "Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9, Arterioscler thromb Vasc Biol. 24: 1448-1453, 2004), роль PCSK9 в регенерації печінки і диференціації нейронів (Seidah NG et al, "The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): Liver regeneration and neuronal differentiation" PNAS 100: 928-933, 2003), і роль PCSK9 в печінковому метаболізмі глюкози (Costet et al., "Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c" J. Biol. Chem. 281(10):6211-18, 2006).

Термін "гіперхолестеринемія" в даному описі позначає стан, при якому рівні холестерину вищі за бажаний рівень. У деяких варіантах це означає, що рівні холестерину сироватки підвищені. У деяких варіантах бажаний рівень враховує різні "фактори ризику", що відомі фахівцю в даній галузі (та описані або на них є посилання в даному описі).

Термін "полінуклеотид" або "нуклеїнова кислота" включає як одноланцюгові, так і двохланцюгові нуклеотидні полімери. Нуклеотиди, з яких складається полінуклеотид, можуть бути рибонуклеотидами або дезоксирибонуклеотидами або модифікованою формою будь-якого виду нуклеотидів. Вказані модифікації включають модифікації основ, наприклад, похідні бромурину та інозину, модифікації рибози, наприклад, 2",3'-дидезоксирибозу, і модифікації міжнуклеотидного зв'язку, наприклад, фосфоротіоат, фосфородитіоат, фосфороселеноат, фосфородиселеноат, фосфороанілотіоат, фосфороанілатат і фосфороамідат.

Термін "олігонуклеотид" позначає полінуклеотид, що містить 200 або менше нуклеотидів. У деяких варіантах довжина олігонуклеотидів становить 10-60 основ. В інших варіантах довжина олігонуклеотидів становить 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20-40 нуклеотидів. Олігонуклеотиди можуть бути одноланцюговими або двохланцюговими, наприклад, для використання в конструюванні гена мутанта. Олігонуклеотиди можуть бути смисловими або антисмисловими олігонуклеотидами. Олігонуклеотид може містити мітку, зокрема, радіомітку, флуоресцентну мітку, гаптен або антигенну мітку, для аналізів з метою виявлення. Олігонуклеотиди можуть використовуватися, наприклад, як праймери ПЛР, праймери клонування або зонди гібридизації.

"Молекула виділеної нуклеїнової кислоти" позначає ДНК або РНК, мРНК, кДНК геномного або синтетичного походження, або деяку їх комбінацію, яка не пов'язана з повнорозмірним або частиною полінуклеотиду, в якому виділений полінуклеотид знайдений в природі, або пов'язана з полінуклеотидом, з яким вона не зв'язана в природі. Для цілей даного опису, слід розуміти, що

"молекула нуклеїнової кислоти, що містить" конкретну послідовність нуклеотидів, не включає інтактних хромосом. Виділені молекули нуклеїнової кислоти, що "містять" вказані послідовності нуклеїнової кислоти, можуть містити, на додаток до вказаних послідовностей, кодууючі послідовності до 10 або навіть до 20 інших білків або їх частин, або може містити функціонально зв'язані регуляторні послідовності, які контролюють експресію кодууючої ділянки заявлених послідовностей нуклеїнової кислоти, та/або може містити векторні послідовності.

Якщо не вказано інше, лівий кінець будь-якої одноланцюгової послідовності полінуклеотиду, обговорюваної в даному описі, є 5' кінцем; напрямок вліво для двохланцюгових послідовностей полінуклеотиду позначається як 5' напрямком. Напрямок додавання виникаючих транскриптів РНК 5'-3' позначається як напрямком транскрипції; ділянки послідовності на ланцюгу ДНК з такою ж послідовністю, що і транскрипт РНК, які розташовані у напрямку 5' по відношенню до 5' кінця транскрипту РНК, позначаються як "розташовані проти ходу транскрипції"; ділянки послідовності на ланцюгу ДНК з такою ж послідовністю, що і транскрипт РНК, які розташовані у напрямку 3' по відношенню до 3' кінця транскрипту РНК, позначаються як "розташовані по ходу транскрипції".

Термін "контрольна послідовність" позначає послідовність полінуклеотиду, яка може впливати на експресію і обробку кодууючих послідовностей, з якими вона лігвана. Природа таких контрольних послідовностей може залежати від організму-хазяїна. У конкретних варіантах, контрольні послідовності для прокариот можуть містити промотор, сайт зв'язування з рибосомами і послідовність закінчення транскрипції. Наприклад, контрольні послідовності для еукаріот можуть містити промотори, що містять один або декілька сайтів розпізнавання для факторів транскрипції, послідовності ехансера транскрипції і послідовність закінчення транскрипції. "Контрольні послідовності" можуть містити лідерні послідовності та/або послідовності партнера для злиття.

Термін "вектор" позначає будь-яку молекулу або об'єкт (наприклад, нуклеїнову кислоту, плазмід, бактеріофаг або вірус), використовуваний для перенесення кодууючої білої інформації в клітину-хазяїна.

Термін "вектор експресії" або "експресійний конструкт" позначає вектор, який придатний для трансформації клітини-хазяїна і містить послідовності нуклеїнових кислот, які спрямовують та/або контролюють (в поєднанні з клітиною-хазяїном) експресію однієї або більше гетерологічних ділянок кодування, функціонально пов'язаних з ними. Експресійний конструкт може містити, не обмежуючись ними, послідовності, які впливають на або контролюють транскрипцію, трансляцію, і, якщо присутні інтрони, впливають на з'єднання РНК кодууючої ділянки, функціонально пов'язаної з ними.

У даному описі "функціонально пов'язаний" означає, що компоненти, до яких застосовується термін, знаходяться у взаємозв'язку, який дозволяє їм здійснювати властиві їм функції у відповідних умовах. Наприклад, контрольна послідовність у векторі, який "функціонально пов'язаний" з кодууючою білою послідовністю, лігвана з ним таким чином, що експресія кодууючої білої послідовності досягається в умовах, сумісних з транскрипційною активністю контрольних послідовностей.

Термін "клітина-хазяїн" позначає клітину, яка трансформована або здатна до трансформації послідовністю нуклеїнової кислоти, і, таким чином, експресує цільовий ген. Термін включає нащадка батьківської клітини, незалежно від того, чи ідентичний нащадок з точки зору морфології або генетичної косметики оригінальній батьківській клітині, до тих пір, поки присутній цільовий ген.

Термін "трансфекція" позначає захоплення чужорідної або екзогенної ДНК клітиною, і клітина була "трансфікована", якщо екзогенна ДНК була введена всередину клітинної мембрани. Цілий ряд методів трансфекції добре відомий в даній галузі і розкритий в даному описі. Див., наприклад, Graham et al., 1973, Virology 52:456; Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, вище; Davis et al., 1986, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier; Chu et al., 1981, Gene 13:197. Такі методи можуть застосовуватися для введення одного або більше екзогенних фрагментів ДНК у відповідні клітини-хазяїни.

Термін "трансформація" позначає зміну генетичних характеристик клітини, і клітина трансформована, якщо вона модифікована таким чином, щоб містити нову ДНК або РНК. Наприклад, клітина трансформована, якщо вона генетично модифікована в порівнянні з її природним станом шляхом введення нового генетичного матеріалу за допомогою трансфекції, трансдукції, або іншими методами. Після трансфекції або трансдукції, трансформуюча ДНК може рекомбінуватися з ДНК клітини шляхом фізичної інтеграції в хромосому клітини, або може підтримуватися тимчасово, як епісомальний елемент без реплікації, або може реплікуватися незалежно як плазмід. Клітина вважається "стабільно трансформованою", якщо трансформуюча ДНК реплікується при поділі клітини.

Терміни "поліпептид" або "білок" позначають макромолекулу, що містить послідовність амінокислот природного білка, тобто, білка, що виробляється природною, не рекомбінантною клітиною; або що виробляється генетично сконструйованою або рекомбінантною клітиною, і включає молекули, що містять послідовність амінокислот природного білка, або молекули, що містять делеції, додавання та/або заміни однієї або більше амінокислот природної послідовності. Термін також включає полімери амінокислот, в яких одна або більше амінокислот є хімічними аналогами відповідної природної амінокислоти і полімерами. Терміни "поліпептид" і "білок" специфічно включають антигензв'язувальні білки проти PCSK9, антитіла, або послідовності, які містять делеції, додавання та/або заміни однієї або більше амінокислот в антигензв'язувальному білку. Термін "поліпептидний фрагмент" позначає поліпептид, який містить аміно-кінцеву делецію, карбокси-кінцеву делецію та/або внутрішню делецію в порівнянні з повнорозмірним природним білком. Такі фрагменти можуть також містити модифіковані амінокислоти в порівнянні з природним білком. У деяких варіантах довжина фрагментів становить від приблизно 5 до 500 амінокислот. Наприклад, довжина фрагментів може становити, щонайменше, 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400 або 450 амінокислот. Придатні поліпептидні фрагменти включають імунологічно функціональні фрагменти антитіл, зокрема, домени зв'язування. У випадку антитіла, що зв'язується з PCSK9, придатні фрагменти включають, не обмежуючись ними, ділянку CDR, варіабельний домен важкого та/або легкого ланцюга, частину ланцюга антитіла або тільки його варіабельну ділянку, зокрема, два CDR, тощо.

Термін "виділений білок" означає, що вказаний білок (1) вільний, щонайменше, від деяких інших білків, з якими його звичайно знаходять, (2) істотною мірою вільний від інших білків з того ж джерела, наприклад, того ж виду, (3) експресується клітиною іншого виду, (4) відокремлений, щонайменше, від приблизно 50 % полінуклеотидів, ліпідів, вуглеводів або інших матеріалів, з якими він зв'язаний в природі, (5) функціонально пов'язаний (шляхом ковалентної або нековалентної взаємодії) з поліпептидом, з яким він не зв'язаний в природі, або (6) не зустрічається в природі. Звичайно, "виділений білок" складає, щонайменше, приблизно 5 %, щонайменше, приблизно 10 %, щонайменше, приблизно 25 %, або, щонайменше, приблизно 50 % даного зразка. Такий виділений білок може кодуватися геномною ДНК, кДНК, мРНК або іншою РНК, синтетичного походження або будь-якою їх комбінацією. Переважно, виділений білок істотною мірою вільний від білків або поліпептидів або інших забруднюючих речовин, які знайдені в його природному оточенні, і які перешкоджали б його терапевтичному, діагностичному, профілактичному, дослідницькому або іншому застосуванню.

Термін "амінокислота" включає його звичайне значення в рівні техніки.

"Варіант" поліпептиду (наприклад, антигензв'язувальний білок або антитіло) містить послідовність амінокислот, в якій один або більше залишків амінокислот вставлені, видалені та/або замінені в послідовності амінокислот щодо іншої послідовності поліпептиду. Варіанти включають злиті білки.

Термін "ідентичність" позначає взаємовідношення між послідовностями двох або більше молекул поліпептиду або двох або більше молекул нуклеїнових кислот, визначене шляхом вирівнювання і порівняння послідовностей. "Відсоток ідентичності" позначає відсоток ідентичних залишків між амінокислотами або нуклеотидами в порівнюваних молекулах і обчислюється на підставі розміру найменшої з порівнюваних молекул. Для таких обчислень, до проміжків у вирівнюваннях (якщо вони присутні) переважно застосовують конкретну математичну модель або комп'ютерну програму (тобто, "алгоритм"). Методи, які можуть застосовуватися для обчислення ідентичності вирівняних нуклеїнових кислот або поліпептидів, включають описані в Computational Molecular Biology (Lesk, A. M., ed.), 1988, New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press; Sequence Analysis Primer (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; i Carillo et al., 1988, SIAM J. Applied Math. 48:1073.

При обчисленні відсотка ідентичності, порівнювані послідовності звичайно вирівнюють за способом, який дає найбільший збіг між послідовностями. Одним з прикладів комп'ютерної програми, яка може використовуватися для визначення відсотка ідентичності, є пакет програм GCG, який включає GAP (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI). Комп'ютерний алгоритм GAP використовується для вирівнювання двох поліпептидів або полінуклеотидів, для яких повинен бути визначений відсоток ідентичності послідовностей. Послідовності вирівнюють для оптимальної відповідності відповідної амінокислоти або нуклеотиду ("діапазон відповідності", що визначається за

алгоритмом). Штраф на внесення делеції у вирівнювання (який обчислюють як $3x$ середню діагональ, причому "середня діагональ" є середньою величиною діагоналі використовуваної матриці порівняння; "діагональ" - це кількість балів або число, надане кожному ідеальному збігу амінокислот конкретною матрицею порівняння) і штраф на подовження делеції (який становить звичайно $1/10$ від штрафу на внесення делеції у вирівнювання), а також матриця порівняння, наприклад, PAM 250 або BLOSum 62, використовуються в поєднанні з алгоритмом. У деяких варіантах стандартна матриця порівняння (див. Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 щодо матриці порівняння PAM 250; Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 щодо матриці порівняння BLOSum 62) також використовується алгоритмом.

Приклади параметрів, які можуть використовуватися для визначення відсотка ідентичності для поліпептидів або нуклеотидних послідовностей із застосуванням програми GAP, є наступними:

- Алгоритм: Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-453
- Матриця порівняння: BLOSum 62 від Henikoff et al., 1992, вище
- Штраф на пропуск у послідовності: 12 (але без штрафу на закінчення пропуску)
- Штраф на подовження проміжку: 4
- Поріг подібності: 0.

Деякі схеми вирівнювання для вирівнювання двох послідовностей амінокислот можуть приводити до відповідності тільки короткої ділянки двох послідовностей, і така невелика вирівняна ділянка може мати найвищий ступінь ідентичності послідовностей, навіть якщо відсутнє значуще співвідношення між двома повнорозмірними послідовностями. Відповідно, вибраний метод вирівнювання (програма GAP) може бути скоректований, при бажанні, таким чином, щоб давати вирівнювання, в якому діапазони дорівнюють, щонайменше, 50 або іншій кількості суміжних амінокислот цільового поліпептиду.

У даному описі двадцять традиційних (наприклад, природних) амінокислот і їх скорочення використовуються звичайним способом. Див. Immunology--A Synthesis (2nd Edition, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)), яка включена до даного опису шляхом посилання для будь-якої мети. Стереоізомери (наприклад, D-амінокислоти) двадцяти традиційних амінокислот, неприродні амінокислоти, такі як α,α -дизаміщені амінокислоти, N-алкіламінокислоти, молочна кислота та інші нетрадиційні амінокислоти, також можуть бути придатними компонентами для поліпептидів за даним винаходом. Приклади нетрадиційних амінокислот включають: 4-гідроксипролін, γ -карбоксиглутамат, ϵ -N,N,N-триметиллізин, ϵ -N-ацетиллізин, O-фосфосерин, N-ацетилсерин, N-формілметіонін, 3-метилгістидин, 5-гідроксилізин, σ -N-метиларгінін, та інші подібні амінокислоти і імінокислоти (наприклад, 4-гідроксипролін). У номенклатурі поліпептиду, використовуваний в даному описі, напрямок вліво є аміно-кінцевим напрямком, і напрямок вправо є карбокси-кінцевим напрямком, відповідно до стандартного використання і конвенції.

Так само, якщо не вказано інше, лівий кінець послідовностей одноланцюгового поліпептиду є 5' кінцем; напрямок вліво для послідовностей двохланцюгових поліпептидів позначається як 5' напрямком. Напрямок 5'-3' додавання виникаючих транскриптів РНК позначається як напрямком транскрипції; ділянки послідовності на ланцюгу ДНК з такою ж послідовністю, що і транскрипт РНК, які розташовані у напрямку 5' по відношенню до 5' кінця транскрипту РНК, позначаються як "розташовані проти ходу транскрипції"; ділянки послідовності на ланцюгу ДНК з такою ж послідовністю, що і РНК, які розташовані у напрямку 3' по відношенню до 3' кінця транскрипту РНК, позначаються як "розташовані по ходу транскрипції".

Консервативні заміни амінокислот можуть включити неприродні залишки амінокислот, які звичайно вводять хімічним синтезом пептидів замість синтезу в біологічних системах. Вони включають пептидоміметики та інші реверсовані або інвертовані форми амінокислотних фрагментів.

Природні залишки можна поділити на класи, на підставі загальних властивостей бічного ланцюга:

- 1) гідрофобні: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- 2) нейтральні гідрофільні: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- 3) кислі: Asp, Glu;
- 4) основні: His, Lys, Arg;
- 5) залишки, які впливають на орієнтацію ланцюга: Gly, Pro; і
- 6) ароматичні: Trp, Tyr, Phe.

Наприклад, неконсервативні заміни можуть включати обмін члена одного з цих класів на члена іншого класу. Такі замінені залишки можуть бути введені, наприклад, в ділянки людського антитіла, що гомологічні нелюдським антитілам, або в негомологічні ділянки молекули.

При введенні модифікацій в антигензв'язувальний білок або білок PCSK9, згідно деяким варіантам, може розглядатися індекс гідрофобності амінокислот. Кожній амінокислоті наданий індекс гідрофобності на базі її характеристик гідрофобності і заряду. Він становить: ізолейцин (+4,5); валін (+4,2); лейцин (+3,8); фенілаланін (+2,8); цистеїн/цистин (+2,5); метіонін (+1,9); аланін (+1,8); гліцин (-0,4); треонін (-0,7); серин (-0,8); триптофан (-0,9); тирозин (-1,3); пролін (-1,6); гістидин (-3,2); глутамат (-3,5); глутамін (-3,5); аспартат (-3,5); аспарагін (-3,5); лізин (-3,9); і аргінін (-4,5).

Важливе значення індексу гідрофобності амінокислот в забезпеченні біологічної функції взаємодії на білку відоме з рівня техніки. Kyte et al., J. Mol. Biol., 157:105-131 (1982). Відомо, що деякі амінокислоти можуть бути замінені іншими амінокислотами з подібним індексом або балами гідрофобності, та все ж зберігають подібну біологічну активність. При введенні змін на підставі індексу гідрофобності, в деяких варіантах включена заміна амінокислот, індекси гідрофобності яких знаходяться в межах ± 2 . У деяких варіантах включені такі, що знаходяться в межах ± 1 , і в деяких варіантах включені такі, що знаходяться в межах $\pm 0,5$.

Додатково, в рівні техніки визнано, що заміна подібних амінокислот може бути ефективно здійснена на підставі гідрофільності, особливо, якщо створений таким чином біологічно функціональний білок або пептид призначений для застосування в імунологічних варіантах, як у даному випадку. У деяких варіантах найбільша локальна середня величина гідрофільності білка, визначувана за гідрофільністю суміжних амінокислот, корелює з його імуногенністю і антигенністю, тобто, з біологічною властивістю білка.

Наступні значення гідрофільності надані даним залишкам амінокислот: аргінін (+3,0); лізин (+3,0); аспартат (+3,0 \pm 1); глутамат (+3,0 \pm 1); серин (+0,3); аспарагін (+0,2); глутамін (+0,2); гліцин (0); треонін (-0,4); пролін (-0,5 \pm 1); аланін (-0,5); гістидин (-0,5); цистеїн (-1,0); метіонін (-1,3); валін (-1,5); лейцин (-1,8); ізолейцин (-1,8); тирозин (-2,3); фенілаланін (-2,5) і триптофан (-3,4). При введенні модифікацій на підставі подібних значень гідрофільності, в деяких варіантах включена заміна амінокислот, значення гідрофільності яких знаходяться в межах ± 2 , в деяких варіантах включені такі, що знаходяться в межах ± 1 , і в деяких варіантах включені такі, що знаходяться в межах $\pm 0,5$. Додатково можна ідентифікувати епітопи з первинних послідовностей амінокислот на підставі гідрофільності. Дані ділянки також позначаються як "ключові ділянки епітопу".

Приклади заміни амінокислот наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Заміни амінокислот

Оригінальні залишки	Приклади заміни	Переважаючі заміни
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, норлейцин	Leu
Leu	норлейцин, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4-діаміномасляна кислота, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu

Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, норлейцин	Leu

Термін "похідне" позначає молекулу, яка містить хімічну модифікацію, окрім вставки, делеції або заміни амінокислот (або нуклеїнових кислот). У деяких варіантах похідні містять ковалентні модифікації, зокрема, не обмежуючись ними, хімічний зв'язок із полімерами, ліпідами або іншими органічними або неорганічними фрагментами. У деяких варіантах хімічно модифікований антигензв'язувальний білок може мати більший період напіввиведення з кровотоку, ніж антигензв'язувальний білок, який хімічно не модифікований. У деяких варіантах хімічно модифікований антигензв'язувальний білок може володіти покращеною здатністю до націлювання на бажані клітини, тканини та/або органи. У деяких варіантах похідне антигензв'язувального білка ковалентно модифіковане таким чином, щоб містити один або більше приєднаних водорозчинних полімерних фрагментів, зокрема, не обмежуючись ними, поліетиленгліколь, поліоксиетиленгліколь або поліпропіленгліколь. Див., наприклад, патенти США №№ 4,640,835, 4,496,689, 4,301,144, 4,670,417, 4,791,192 і 4,179,337. У деяких варіантах похідне антигензв'язувального білка містить один або більше полімерів, зокрема, не обмежуючись ними, монометоксиполіетиленгліколь, декстран, целюлоза або інші полімери на основі вуглеводів, полі-(N-вінілпіролідон)-поліетиленгліколь, гомополімери пропіленгліколю, співполімер поліпропіленоксиду/етиленоксиду, поліоксиетильовані поліоли (наприклад, гліцерин) і полівініловий спирт, а також суміші таких полімерів.

У деяких варіантах похідне ковалентно модифіковане субодинамиціями поліетиленгліколю (ПЕГ). У деяких варіантах один або більше водорозчинних полімерів приєднані в одному або більше конкретних положень, наприклад, на аміно-кінці похідного. У деяких варіантах один або більше розчинних у воді полімерів випадковим чином приєднані до одного або більше бічних ланцюгів похідного. У деяких варіантах ПЕГ використовується для покращення терапевтичної ємності антигензв'язувального білка. У деяких варіантах ПЕГ використовується для покращення терапевтичної ємності гуманізованого антитіла. Деякі з таких способів обговорюються, наприклад, в патенті США 6,133,426, який, таким чином, включений шляхом посилання для будь-якої мети.

Аналоги пептидів звичайно застосовуються у фармацевтичній промисловості як непептидні лікарські засоби із властивостями, аналогічними пептиду-шаблону. Такі види непептидних сполук називаються "міметиками пептидів" або "пептидоміметиками". Fauchere, J., Adv. Drug Res., 15:29 (1986); Veber & Freidinger, TINS, p. 392 (1985); і Evans et al., J. Med. Chem., 30:1229 (1987), які включені до даного опису шляхом посилання для будь-якої мети. Такі сполуки часто розробляють за допомогою комп'ютеризованого молекулярного моделювання. Пептидоміметики, структурно подібні до терапевтично придатних пептидів, можуть застосовуватися для одержання подібного терапевтичного або профілактичного ефекту. Загалом, пептидоміметики структурно подібні до зразкового поліпептиду (тобто, поліпептиду, який володіє біохімічною властивістю або фармакологічною активністю), такого як людське антитіло, але в них один або більше пептидних зв'язків, необов'язково замінені зв'язком, вибраним із: --CH₂NH--, --CH₂S--, --CH₂-CH₂--, --CH=CH-(цис і транс), --COCH₂--, --CH(OH)CH₂-- і -CH₂SO--, за способами, добре відомими з рівня техніки. У деяких варіантах може використовуватися систематична заміна однієї або більше амінокислот консенсусної послідовності D-амінокислотою такого ж типу (наприклад, D-лізин замість L-лізину), щоб генерувати більш стійкі пептиди. Крім того, обмежені пептиди, що містять консенсусну послідовність або істотною мірою ідентичну варіацію консенсусної послідовності, можуть генеруватися за способами, відомими з рівня техніки (Rizo and Gierasch, Ann. Rev. Biochem., 61:387 (1992), включена до даного опису шляхом посилання для будь-якої мети); наприклад, шляхом додавання внутрішніх залишків цистеїну, здатних до утворення внутрішньомолекулярних дисульфідних містків, які циклізують пептид.

Термін "природний", використовуваний в описі у зв'язку з біологічними матеріалами, такими як поліпептиди, нуклеїнові кислоти, клітини-хазяїни, тощо, позначає матеріали, які знайдені в природі, або форму матеріалів, яка знайдена в природі.

"Антигензв'язувальний білок (АЗБ)" у даному описі позначає будь-який білок, який зв'язується із вказаним антигеном-мішенню. У даній заявці вказаний антиген-мішень є білком PCSK9 або його фрагментом. "Антигензв'язувальний білок" включає, не обмежуючись ними, антитіла і їх відповідальні за зв'язування частини, такі як імунологічно функціональні фрагменти. Пептиди є іншим прикладом антигензв'язувальних білків. У даному описі термін "імунологічно функціональний фрагмент" (або просто "фрагмент") антитіла або ланцюга імуноглобуліну (важкого або легкого ланцюга) антигензв'язувального білка позначає різновид антигензв'язувального білка, що містить частину (незалежно від того, яким чином така частина одержана або синтезована) антитіла, в якій відсутня, щонайменше, частина амінокислот, присутніх в повнорозмірному ланцюгу, але яка все ж таки здатна специфічно зв'язуватися з антигеном. Такі фрагменти біологічно активні в тому значенні, що вони зв'язуються з антигеном-мішенню і можуть конкурувати з іншими антигензв'язувальними білками, зокрема, інтактними антитілами, за зв'язування з даним епітопом. У деяких варіантах фрагменти є нейтралізуючими фрагментами. У деяких варіантах фрагменти можуть блокувати або знижувати ймовірність взаємодії між ЛПНЦР і PCSK9. В одному з аспектів такий фрагмент зберігає, щонайменше, один CDR, присутній в повнорозмірному легкому або важкому ланцюгу, і в деяких варіантах буде містити одинарний важкий ланцюг та/або легкий ланцюг або його частину. Такі біологічно активні фрагменти можуть бути одержані за методами рекомбінації ДНК, або можуть бути одержані ферментним або хімічним розщепленням антигензв'язувальних білків, зокрема, інтактних антитіл. Імунологічно функціональні фрагменти імуноглобуліну включають, не обмежуючись ними, Fab, діатіло (варіабельну ділянку важкого ланцюга на тому ж поліпептиді, що і варіабельна ділянка легкого ланцюга, сполучені коротким пептидним лінкером, занадто коротким, щоб дозволити парування між двома доменами на одному ланцюгу), Fab', F(ab')₂, Fv, доменні антитіла та одноланцюгові антитіла, і може походити з будь-якого джерела, що належить до ссавців, зокрема, але, не обмежуючись ними, людина, миша, щур, верблюд або кролик. Крім того, передбачається, що функціональна частина антигензв'язувальних білків, розкрита в даному описі, наприклад, один або більше CDR, може бути ковалентно з'єднана з другим білком або молекулою невеликого розміру, для одержання терапевтичного агента, спрямованого на конкретну мішень в організмі, який володіє біфункціональними терапевтичними властивостями або тривалим періодом напіввиведення із сироватки. Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, антигензв'язувальний білок може містити небілкові компоненти. У деяких розділах даного опису, приклади АЗБ описані в термінах "число/літера/число" (наприклад, 25A7). У цих випадках, точна назва позначає конкретне антитіло. Тобто, антигензв'язувальний білок під назвою 25A7 не обов'язково є таким же, як антитіло під назвою 25A7.1 (якщо тільки в описі вони явно не позначені як однакові, наприклад, 25A7 і 25A7.3). Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, в деяких варіантах ЛПНЦР не є антигензв'язувальним білком. У деяких варіантах відповідальні за зв'язування підрозділи ЛПНЦР не є антигензв'язувальними білками, наприклад, EGFA. У деяких варіантах інші молекули, які проводять сигнал PCSK9 *in vivo*, не є антигензв'язувальними білками. Такі варіанти будуть явно ідентифіковані відповідним чином.

Деякі антигензв'язувальні білки, описані в даному описі, є антитілами або походять від антитіл. У деяких варіантах поліпептидна структура антигензв'язувальних білків базується на антитілах, зокрема, не обмежуючись ними, моноклональних антитілах, антитілах з подвійною специфічністю, мінітілах, доменних антитілах, синтетичних антитілах (що іноді позначаються в даному описі як "міметичні антитіла"), химерних антитілах, гуманізованих антитілах, людських антитілах, злитих антитілах (що іноді позначаються в даному описі як "кон'югати антитіл") та їх фрагментах, відповідно. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок містить або складається з авімерів (міцно зв'язаний пептид). Такі різноманітні антигензв'язувальні білки додатково описані в даному описі.

Ділянка "Fc" містить два фрагменти важкого ланцюга, що містять доменні C_H1 і C_H2 антитіла. Два фрагменти важкого ланцюга утримуються разом двома або більше дисульфідними зв'язками і гідрофобними взаємодіями доменів C_H3.

"Фрагмент Fab" містить один легкий ланцюг і C_H1 та варіабельні ділянки одного важкого ланцюга. Важкий ланцюг молекули Fab не може утворити дисульфідний зв'язок з іншою молекулою важкого ланцюга.

"Фрагмент Fab'" містить один легкий ланцюг і частину одного важкого ланцюга, який містить домен VH і домен C_H1, а також ділянку між доменами C_H1 і C_H2, таким чином, що

міжланцюговий дисульфідний зв'язок може бути утворений між двома важкими ланцюгами двох фрагментів Fab", з утворенням молекули F(ab')₂.

"Фрагмент F(ab')₂" містить два легкі ланцюги і два важкі ланцюги, що містять частину константної ділянки між доменами C_H1 і C_H2, таким чином, що міжланцюговий дисульфідний зв'язок утворюється між двома важкими ланцюгами. Фрагмент F(ab')₂, таким чином, складається із двох фрагментів Fab", які утримуються разом дисульфідним зв'язком між двома важкими ланцюгами.

"Ділянка Fv" містить варіабельні ділянки як важкого, так і легкого ланцюгів, але не містить константних ділянок.

"Одноланцюгові антитіла" - це молекули Fv, в яких варіабельні ділянки важкого і легкого ланцюга сполучені гнучким лінкером, щоб утворити єдиний поліпептидний ланцюг, який формує антигензв'язувальну ділянку. Одноланцюгові антитіла обговорюються детально в Публікації Міжнародної патентної заявки WO 88/01649 і патентах США №№ 4,946,778 і 5,260,203, розкриття яких включене шляхом посилання.

"Доменне антитіло" є імунологічно функціональним фрагментом імуноглобуліну, що містить тільки варіабельну ділянку важкого ланцюга або варіабельну ділянку легкого ланцюга. В деяких випадках, дві або більше ділянок VH ковалентно сполучені пептидним лінкером з утворенням двохвалентного доменного антитіла. Дві ділянки VH двохвалентного доменного антитіла можуть бути націлені на один і той же або різні антигени.

"Двохвалентний антигензв'язувальний білок" або "двохвалентне антитіло" містить два сайти зв'язування з антигеном. В деяких випадках, два сайти зв'язування володіють специфічністю відносно одного і того ж антигену. Двохвалентні антигензв'язувальні білки і двохвалентні антитіла можуть бути біспецифічними, див. нижче. Двохвалентне антитіло, окрім "поліспецифічного" або "поліфункціонального" антитіла, в деяких варіантах звичайно розуміють як таке, що містить ідентичні сайти зв'язування.

"Поліспецифічний антигензв'язувальний білок" або "поліспецифічне антитіло" націлено на більш ніж один антиген або епітоп.

"Біспецифічний", "з подвійною специфічністю" або "біфункціональний" антигензв'язувальний білок або антитіло являє собою гібридний антигензв'язувальний білок або антитіло, відповідно, що містить два різних сайти зв'язування з антигеном. Антигензв'язувальні білки і антитіла з подвійною специфічністю є різновидами поліспецифічного антигензв'язувального білка антитіла і можуть бути одержані за різноманітними способами, зокрема, але, не обмежуючись ними, злиття гібридом або з'єднання фрагментів Fab". Див., наприклад, Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553. Два сайти зв'язування антигензв'язувального білка або антитіла з подвійною специфічністю зв'язуватимуться з двома різними епітопами, які можуть бути розташовані на одному і тому ж або різних білках-мішенях.

Говорять, що антигензв'язувальний білок "специфічно зв'язується" з антигеном-мішенню, якщо константа дисоціації (Kd) становить $\leq 10^{-7}$ М. АЗБ специфічно зв'язується з антигеном із "високою спорідненістю", якщо Kd становить $\leq 5 \times 10^{-9}$ М, і з "дуже високою спорідненістю", якщо Kd становить $\leq 5 \times 10^{-10}$ М. В одному з варіантів Kd АЗБ становить $\leq 10^{-9}$ М. В одному з варіантів швидкість дисоціації становить $< 1 \times 10^{-5}$. В інших варіантах АЗБ зв'язуватимуться з PCSK9 людини із Kd від приблизно 10^{-9} М до 10^{-13} М, і ще в одному варіанті АЗБ зв'язуватимуться з Kd $\leq 5 \times 10^{-10}$. Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, в деяких варіантах будь-які або всі антигензв'язувальні фрагменти можуть специфічно зв'язуватися із PCSK9.

Антигензв'язувальний білок є "селективним", якщо він зв'язується з однією мішенню міцніше, ніж він зв'язується з другою мішенню.

"Антигензв'язувальна ділянка" позначає білок або частину білка, яка специфічно зв'язується з вказаним антигеном (наприклад, паратопом). Наприклад, така частина антигензв'язувального білка, яка містить залишки амінокислот, що взаємодіють з антигеном і забезпечують антигензв'язувальному білку його специфічність і спорідненість з антигеном, позначається як "антигензв'язувальна ділянка". Антигензв'язувальна ділянка звичайно містить одну або більше "комплементарних ділянок зв'язування" ("CDR"). Деякі антигензв'язувальні ділянки також містять одну або більше "каркасних" ділянок. "CDR" є послідовністю амінокислот, яка сприяє специфічності зв'язування і спорідненості з антигеном. "Каркасні" ділянки можуть сприяти збереженню відповідної конформації CDR таким чином, щоб сприяти зв'язуванню між антигензв'язувальною ділянкою і антигеном. Структурно, каркасні ділянки можуть бути розміщені в антитілах між CDR. Приклади каркасних і CDR ділянок показані на фіг. 2A-3D, 3CCC-3JJJ. У деяких варіантах послідовності CDR для легкого ланцюга антитіла 3B6 є наступними: CDR1 TLSSGYSSYEVD (SEQ ID NO:279); CDR2 VDTGGIVGSKGE (SEQ ID NO:280);

CDR3 GADHSGSGTNFVVV (SEQ ID NO:281), і каркасні ділянки (FR) є наступними: FR1 QPVLTPQLFASASLGASVTLTC (SEQ ID NO:282); FR2 WYQQRPGKGPRFVMR (SEQ ID NO:283); FR3 GIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDES DYHC (SEQ ID NO:284); і FR4 FGGGTKLTVL (SEQ ID NO:285).

У деяких аспектах пропонуються рекомбінантні антигензв'язувальні білки, які зв'язуються з PCSK9, наприклад, людським PCSK9. У даному контексті "рекомбінантний антигензв'язувальний білок" є білком, одержаним із застосуванням рекомбінантних методів, тобто, за допомогою експресії рекомбінантної нуклеїнової кислоти, як описано в даному описі. Способи і методи одержання рекомбінантних білків добре відомі з рівня техніки.

Термін "антитіло" позначає інтактний імуноглобулін будь-якого ізо типу або його фрагмент, який може конкурувати з інтактним антитілом за специфічне зв'язування з антигеном-мішенню, і включає, наприклад, химерні, гуманізовані, повністю людські і біспецифічні антитіла. "Антитіло" є різновидом антигензв'язувального білка. Інтактне антитіло, загалом, містить, щонайменше, два повнорозмірних важких ланцюги і два повнорозмірних легких ланцюги, але в деяких випадках може містити менше ланцюгів, наприклад, антитіла, що зустрічаються в природі у верблюдових, які можуть містити тільки важкі ланцюги. Антитіла можуть походити виключно з єдиного джерела, або можуть бути "химерними", тобто, різні частини антитіла можуть походити від двох різних антитіл, як додатково описано нижче. Антигензв'язувальні білки, антитіла або фрагменти зв'язування можуть бути продуковані в гібридомах, методами рекомбінантних ДНК, а також ферментним або хімічним розщепленням інтактних антитіл. Якщо не вказано інше, термін "антитіло" включає, на додаток до антитіл, що містять два повнорозмірних важких ланцюги і два повнорозмірних легких ланцюги, їх похідні, варіанти, фрагменти і мутеїни, приклади яких описані нижче. До того ж, якщо тільки це не виключено явно, антитіла включають моноклональні антитіла, антитіла з подвійною специфічністю (біспецифічні), мінітіла, доменні антитіла, синтетичні антитіла (іноді позначені в даному описі як "міметики антитіла"), химерні антитіла, гуманізовані антитіла, людські антитіла, злиті антитіла (іноді позначені в даному описі, як "кон'югат антитіла") та їх фрагменти, відповідно. У деяких варіантах термін також включає пептиділа.

Природні структурні одиниці антитіла звичайно складають тетрамер. Кожен такий тетрамер звичайно складається з двох ідентичних пар поліпептидних ланцюгів, причому кожна пара містить один повнорозмірний "легкий" (у деяких варіантах приблизно 25 кДа) і один повнорозмірний "важкий" ланцюг (у деяких варіантах приблизно 50-70 кДа). Аміно-кінцева частина кожного ланцюга звичайно містить варіабельну ділянку розміром приблизно 100-110 або більше амінокислот, які звичайно відповідальні за розпізнавання антигену. Карбокси-кінцева частина кожного ланцюга звичайно визначає константну ділянку, яка може бути відповідальною за ефекторну функцію. Людські легкі ланцюги звичайно класифікуються, як легкі ланцюги капа і лямбда. Важкі ланцюги звичайно класифікуються як μ , δ , γ , α або ϵ , відповідно. IgG включає декілька підкласів, зокрема, не обмежуючись ними, IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4. IgM включає підкласи, зокрема, не обмежуючись ними, IgM1 і IgM2. IgA також поділяється на підкласи, зокрема, але, не обмежуючись ними, IgA1 і IgA2. В межах повнорозмірних легких і важких ланцюгів, звичайно, варіабельні і константні ділянки з'єднуються ділянкою "J" завдовжки приблизно 12 або більше амінокислот, при тому, що важкий ланцюг також містить ділянку "D" завдовжки ще приблизно 10 амінокислот. Див., наприклад, *Fundamental Immunology*, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (включена шляхом посилання в повному обсязі для всіх цілей). Варіабельні ділянки кожної пари легкий/важкий ланцюги звичайно формують сайт зв'язування з антигеном.

Варіабельні ділянки звичайно демонструють таку ж загальну структуру з точки зору консервативних каркасних ділянок (FR), сполучених трьома гіперваріабельними ділянками, які також називають ділянками, що визначають комплементарність, або CDR. CDR двох ланцюгів кожної пари звичайно вирівняні каркасними ділянками, що може дозволити зв'язування з конкретним епітопом. Від N-кінця до C-кінця, варіабельні ділянки як легкого, так і важкого ланцюга звичайно містять домени FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4. Віднесення амінокислот до кожного з доменів звичайно здійснюють відповідно до визначень Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 і 1991)), або Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.*, 196:901-917 (1987); Chothia et al., *Nature*, 342:878-883 (1989).

У деяких варіантах важкий ланцюг антитіла зв'язується з антигеном за відсутності легкого ланцюга антитіла. У деяких варіантах легкий ланцюг антитіла зв'язується з антигеном за відсутності важкого ланцюга антитіла. У деяких варіантах ділянка зв'язування антитіла зв'язується з антигеном за відсутності легкого ланцюга антитіла. У деяких варіантах ділянка

зв'язування антитіла зв'язується з антигеном за відсутності важкого ланцюга антитіла. У деяких варіантах окрема варіабельна ділянка специфічно зв'язується з антигеном за відсутності інших варіабельних ділянок.

У деяких варіантах визначальне зображення CDR та ідентифікацію залишків, що складають сайт зв'язування з антитілом, здійснюють шляхом прояснення структури антитіла та/або прояснення структури комплексу антитіло-ліганд. У деяких варіантах це може бути здійснене за будь-яким з різноманітних способів, відомих фахівцям в даній галузі, таких як рентгенівська кристалографія. У деяких варіантах різноманітні методи аналізу можуть застосовуватися для ідентифікації або апроксимації ділянок CDR. Приклади таких способів включають, не обмежуючись ними, визначення Kabat, визначення Chothia, визначення AbM і контактне визначення.

Визначення Kabat є стандартом для нумерації залишків в антитілі і звичайно використовується, щоб ідентифікувати ділянки CDR. Див., наприклад, Johnson & Wu, *Nucleic Acids Res.*, 28: 214-8 (2000). Визначення Chothia подібно до визначення Kabat, але визначення Chothia приймає до уваги положення деяких структурних ділянок петлі. Див., наприклад, Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 196: 901-17 (1986); Chothia et al., *Nature*, 342: 877-83 (1989). Визначення AbM використовує об'єднаний набір комп'ютерних програм, створених Оксфордською Молекулярною Групою (Oxford Molecular Group), які моделюють структуру антитіла. Див., наприклад, Martin et al., *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 86:9268-9272 (1989); "AbM™. A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies", Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd. Визначення AbM моделює третинну структуру антитіла на базі первинної послідовності, з використанням комбінації баз даних знань і способів ab initio, таких як описані Samudrala et al., "Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach", у *PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl.*, 3:194-198 (1999). Контактне визначення базується на аналізі доступних складних кристалічних структур. Див., наприклад, MacCallum et al., *J. Mol. Biol.*, 5:732-45 (1996).

Згідно конвенції, ділянки CDR у важкому ланцюгу звичайно позначаються як H1, H2 і H3, і нумеруються послідовно в напрямку від аміно-кінця до карбокси-кінця. Ділянки CDR в легкому ланцюгу звичайно позначаються як L1, L2 і L3, і нумеруються послідовно в напрямку від аміно-кінця до карбокси-кінця.

Термін "легкий ланцюг" включає повнорозмірний легкий ланцюг та його фрагменти, що містять достатню послідовність варіабельної ділянки, щоб забезпечити специфічність зв'язування. Повнорозмірний легкий ланцюг містить домен варіабельної ділянки, V_L , і домен константної ділянки, C_L . Домен варіабельної ділянки легкого ланцюга знаходиться на аміно-кінці поліпептиду. Легкі ланцюги включають ланцюги капа і ланцюги лямбда.

Термін "важкий ланцюг" включає повнорозмірний важкий ланцюг і його фрагменти, що містять достатню послідовність варіабельної ділянки, щоб забезпечити специфічність зв'язування. Повнорозмірний важкий ланцюг містить домен варіабельної ділянки, V_H , і три домени константної ділянки, C_{H1} , C_{H2} і C_{H3} . Домен V_H розташований на аміно-кінці поліпептиду, і домени C_H розташовані на карбокси-кінці, причому C_{H3} розташований найближче до карбокси-кінця поліпептиду. Важкі ланцюги можуть відноситися до будь-якого ізотипу, зокрема, IgG (включаючи підтипи IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4), IgA (включаючи підтипи IgA1 і IgA2), IgM і IgE.

Біспецифічне або біфункціональне антитіло звичайно є штучним гібридним антитілом, що містить дві різні пари важкий/легкий ланцюг і два різних сайти зв'язування. Антитіла з подвійною специфічністю можуть бути одержані за різноманітними способами, зокрема, але, не обмежуючись ними, злиття гібридом або з'єднання фрагментів Fab'. Див., наприклад, Songsivilai et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 79: 315-321 (1990); Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148:1547-1553 (1992).

Деякі види ссавців також продукують антитіла, що містять тільки один важкий ланцюг.

Кожен індивідуальний ланцюг імуноглобуліну звичайно складається з декількох "імуноглобулінових доменів", кожен з яких складається грубо із 90-110 амінокислот і володіє характерним зразком згортання. Ці домени є базовими одиницями, із яких скомпоновані поліпептиди антитіла. У людини, ізотипи IgA і IgD містять чотири важких ланцюги і чотири легких ланцюги; ізотипи IgG і IgE містять два важких ланцюги і два легких ланцюги; та ізотип IgM містить п'ять важких ланцюгів і п'ять легких ланцюгів. Ділянка С важкого ланцюга звичайно містить один або більше доменів, які можуть бути відповідальними за ефекторну функцію. Кількість доменів константної ділянки важкого ланцюга залежатиме від ізотипу. Важкі ланцюги IgG, наприклад, містять три домени ділянки С, відомі як C_{H1} , C_{H2} і C_{H3} . Антитіла, що пропонуються, можуть відноситися до будь-якого з цих ізотипів і підтипів. У деяких варіантах даного винаходу, анти-PCSK9 антитіло належить до підтипу IgG2 або IgG4.

Термін "варіабельна ділянка" або "варіабельний домен" позначає частину легкого та/або важкого ланцюгів антитіла, що звичайно містить приблизно 120-130 аміно-кінцевих амінокислот

у важкому ланцюгу і приблизно 100-110 аміно-кінцевих амінокислот в легкому ланцюгу. У деяких варіантах послідовність амінокислот варіабельних ділянок різноманітних антитіл значно відрізняється навіть серед антитіл одного виду. Варіабельна ділянка антитіла звичайно визначає специфічність конкретного антитіла відносно його мішені.

5 Термін "нейтралізуючий антигензв'язувальний білок" або "нейтралізуюче антитіло" позначає антигензв'язувальний білок або антитіло, відповідно, яке зв'язується з лігандом і попереджає або зменшує біологічну дію такого ліганду. Це може бути здійснено, наприклад, шляхом безпосереднього блокування сайту зв'язування на ліганді або шляхом зв'язування з лігандом і зміни здатності ліганду до зв'язування через непрямі засоби (такі як структурні або енергетичні модифікації в ліганді). У деяких варіантах термін може також позначати антигензв'язувальний білок, який перешкоджає здійсненню біологічної функції білка, з яким він зв'язаний. При оцінці зв'язування та/або специфічності антигензв'язувального білка, наприклад, антитіла або його імунологічно функціонального фрагмента, антитіло або фрагмент може істотною мірою перешкоджати зв'язуванню ліганда з його партнером по зв'язуванню, коли надлишок антитіла зменшує кількість партнера по зв'язуванню, пов'язаного з лігандом, щонайменше, приблизно на 1-20, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, 60-70 %, 70-80 %, 80-85 %, 85-90 %, 90-95 %, 95-97 %, 97-98 %, 98-99 % або більше (за даними аналізу конкурентного зв'язування *in vitro*). У деяких варіантах, у випадку антигензв'язувальних білків проти PCSK9, така нейтралізуюча молекула може знижувати здатність PCSK9 зв'язуватися з ЛПНЩР. У деяких варіантах нейтралізуюча здатність характеризується та/або описується за допомогою конкурентного аналізу. У деяких варіантах нейтралізуюча здатність описана в термінах значення IC₅₀ або EC₅₀. У деяких варіантах АЗБ 27B2, 13H1, 13B5 і 3C4 є не нейтралізуючими АЗБ, 3B6, 9C9 і 31A4 є слабкими нейтралізаторами, та інші АЗБ в табл. 2 є високоактивними нейтралізаторами. У деяких варіантах антитіла або антигензв'язувальні білки нейтралізують зв'язування із PCSK9 і перешкоджають зв'язуванню PCSK9 із ЛПНЩР (або знижують здатність PCSK9 зв'язуватися із ЛПНЩР). У деяких варіантах антитіла або АЗБ нейтралізують зв'язування з PCSK9, і хоча вони все ж таки дозволяють PCSK9 зв'язуватися із ЛПНЩР, але попереджають або зменшують опосередкований PCSK9 розклад ЛПНЩР. Таким чином, в деяких варіантах нейтралізуючий АЗБ або антитіло все ж таки може дозволяти зв'язування PCSK9/ЛПНЩР, але попереджатиме (або зменшуватиме) подальший розклад ЛПНЩР за участю PCSK9.

Термін "мішень" позначає молекулу або частину молекули, здатну до зв'язування з антигензв'язувальним білком. У деяких варіантах мішень може містити один або більше епітопів. У деяких варіантах мішень є антигеном. Використання терміну "антиген" у виразі "антигензв'язувальний білок" просто означає, що білкова послідовність, яка містить антиген, може зв'язуватися з антитілом. У даному контексті це не вимагає, щоб білок був чужорідним, або щоб він володів здатністю індукувати імунну реакцію.

Термін "конкурувати" в контексті антигензв'язувальних білків (наприклад, нейтралізуючих антигензв'язувальних білків або нейтралізуючих антитіл), які конкурують за один і той же епітоп, позначає конкуренцію між антигензв'язувальними білками, що визначається аналізом, в якому антигензв'язувальний білок (наприклад, антитіло або його імунологічно функціональний фрагмент) попереджає або інгібує (наприклад, зменшує) специфічне зв'язування референтного антигензв'язувального білка (наприклад, ліганду або референтного антитіла) із спільним антигеном (наприклад, PCSK9 або його фрагментом). Численні види конкурентних аналізів зв'язування можуть використовуватися для визначення того, чи конкурує один з антигензв'язувальних білків з іншим, наприклад: твердофазний прямий або непрямий радіоімуноаналіз (PIA), твердофазний прямий або непрямий імуоферментний аналіз (ІФА), сендвічевий конкурентний аналіз (див., наприклад, Stahl et al., 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253); твердофазний непрямий ІФА біотин-авідин (див., наприклад, Kirkland et al., 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619), твердофазний аналіз із прямою міткою, твердофазний сендвічевий аналіз із прямою міткою (див., наприклад, Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press); твердофазний PIA із прямою міткою з використанням мітки I-125 (див., наприклад, Morel et al., 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15); твердофазний спрямований ІФА біотин-авідин (див., наприклад, Cheung, et al., 1990, *Virology* 176:546-552); і PIA з прямою міткою (Moldenhauer et al., 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82). Звичайно, такий аналіз проводять з використанням очищеного антигену, пов'язаного з твердою поверхнею або клітинами, які несуть будь-яке із наступного: немічений досліджуваний антигензв'язувальний білок і мічений референтний антигензв'язувальний білок. Конкурентне інгібування вимірюють шляхом визначення кількості мітки, пов'язаної з твердою поверхнею або клітинами, в присутності досліджуваного антигензв'язувального білка. Звичайно, досліджуваний антигензв'язувальний білок присутній в надлишку. Антигензв'язувальні білки, ідентифіковані конкурентним аналізом

(конкуруючі антигензв'язувальні білки), включають антигензв'язувальні білки, які зв'язуються з тим же епітопом, що і референтні антигензв'язувальні білки, і антигензв'язувальні білки, які зв'язуються з суміжним епітопом, розташованим достатньою мірою проксимально по відношенню до епітопу, зв'язаного із референтним антигензв'язувальним білком, щоб

5 забезпечити стеричні перешкоди. Додаткові подробиці щодо способів визначення конкурентного зв'язування запропоновані в прикладах даного опису. Звичайно, якщо конкуруючий антигензв'язувальний білок присутній в надлишку, він перешкоджатиме (наприклад, зменшуватиме) специфічне зв'язування референтного антигензв'язувального білка із спільним антигеном, щонайменше, на 40-45 %, 45-50 %, 50-55 %, 55-60 %, 60-65 %, 65-70 %, 70-75 % або

10 75 % або більше. В деяких випадках, зв'язування інгібується, щонайменше, на 80-85 %, 85-90 %, 90-95 %, 95-97 % або 97 % або більше.

Термін "антиген" позначає молекулу або частину молекули, здатну до зв'язування із селективним агентом зв'язування, таким як антигензв'язувальний білок (зокрема, наприклад, антитіло або його імунологічно функціональний фрагмент). У деяких варіантах антиген може застосовуватися у тварини для продукування антитіл, здатних до зв'язування із вказаним антигеном. Антиген може містити один або більше епітопів, здатних до взаємодії з різними антигензв'язувальними білками, наприклад, антитілами.

Термін "епітоп" включає будь-який детермінант, здатний до зв'язування з антигензв'язувальним білком, наприклад, антитілом або рецептором Т-клітини. Епітоп є ділянкою антигену, яка зв'язується з антигензв'язувальним білком, націленим на даний антиген, і якщо антиген є білком, то містить специфічні амінокислоти, які безпосередньо контактують з антигензв'язувальним білком. Найчастіше, епітопи розташовані на білках, але в деяких випадках можуть бути розташовані на інших видах молекул, таких як нуклеїнові кислоти. Детермінанти епітопу можуть містити хімічно активні поверхневі угруповання молекул, такі як амінокислоти, бічні ланцюги цукрів, фосфорильні або сульфонільні групи, і можуть володіти специфічними характеристиками трьохвимірної структури та/або специфічними характеристиками заряду. Загалом, антитіла, специфічні відносно конкретного антигену-мішені, переважно розпізнаватимуть епітоп на антигені-мішені в складній суміші білків та/або макромолекул.

У даному описі "істотною мірою чистий" означає, що описані види молекул є домінуючими видами в даному контексті, тобто, в молярному співвідношенні їх більше, ніж будь-яких інших окремих видів в тій же суміші. У деяких варіантах, істотною мірою чиста молекула є композицією, в якій цільовий вид складає, щонайменше, 50 % (у молярному співвідношенні) від всіх присутніх видів макромолекул. В інших варіантах, істотною мірою чиста композиція буде містити, щонайменше, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 99 % від всіх присутніх в композиції видів макромолекул. В інших варіантах цільові види очищені до істотної однорідності, причому забруднюючі види не можуть бути знайдені в композиції звичайними методами виявлення, і, таким чином, композиція складається з єдиного знайденого виду макромолекул.

Термін "агент (засіб)" використовується в даному описі для позначення хімічної сполуки, суміші хімічних сполук, біологічної макромолекули або екстракту, одержаного з біологічних матеріалів.

У даному описі терміни "мітка" або "мічений" позначають введення детектованого маркера, наприклад, шляхом введення радіоміченої амінокислоти або прикріплення до поліпептиду біотинових фрагментів, які можуть бути знайдені за допомогою міченого авідину (наприклад, стрептавідину, що містить флуоресцентний маркер або володіє ферментною активністю, яка може бути знайдена оптичними або колориметричними методами). У деяких варіантах мітка або маркер також може бути терапевтичною. Різноманітні способи введення міток в поліпептиди і глікопротеїни відомі з рівня техніки і можуть застосовуватися. Приклади міток для поліпептидів включають, не обмежуючись ними, наступні: радіоізотопи або радіонукліди (наприклад, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентні мітки (наприклад, ФІТЦ, родамін, лантанід фосфору), ферментні мітки (наприклад, пероксидаза хрину, β -галактозидаза, люцифераза, лужна фосфатаза), біотинильні групи, попередньо визначені епітопи поліпептиду, що розпізнаються вторинним репортером (наприклад, парні послідовності лейцинового зіпера, сайти зв'язування для вторинних антитіл, домени зв'язування з металом, мітки епітопу). У деяких варіантах мітки приєднуються за допомогою спейсерних гілок різної довжини для зменшення потенційних стеричних перешкод.

Термін "біологічний зразок" в даному описі включає, не обмежуючись ними, будь-яку кількість субстанції з організму живої істоти або у минулому живої істоти. Такі живі істоти включають, не обмежуючись ними, людей, мишей, мавп, щурів, кроликів та інших тварин. Такі

субстанції включають, не обмежуючись ними, кров, сироватку, сечу, клітини, органи, тканини, кістку, кістковий мозок, лімфатичні вузли і шкіру.

Термін "композиція фармацевтичного агента" (або агент або лікарський засіб) в даному описі позначає хімічну сполуку, композицію, агент або лікарський засіб, здатний спричиняти бажаний терапевтичний ефект при введенні належним чином хворому. Це не обов'язково вимагає більш ніж одного виду інгредієнта.

Термін "терапевтично ефективна кількість" позначає деяку кількість антигензв'язувального білка проти PCSK9 для одержання терапевтичної реакції у ссавця. Такі терапевтично ефективні кількості легко визначаються середнім фахівцем в даній галузі.

Термін "модулятор" в даному описі позначає сполуку, яка змінює або модифікує активність або функцію молекули. Наприклад, модулятор може спричиняти зростання або зниження величини певного виду активності або функції молекули, порівняно з величиною виду активності або функції, спостережуваної за відсутності модулятора. У деяких варіантах модулятор є інгібітором, який зменшує величину, щонайменше, одного виду активності або функції молекули. Деякі приклади видів активності і функції молекули включають, не обмежуючись ними, спорідненість зв'язування, ферментну активність і перетворення сигналу. Деякі приклади інгібіторів включають, не обмежуючись ними, білки, пептиди, антитіла, пептитіла, вуглеводи або органічні молекули невеликого розміру. Пептитіла описані, наприклад, в патенті США 6,660,843 (відповідає заявці PCT WO 01/83525).

Терміни "пацієнт (хворий)" і "суб'єкт" використовуються рівнозначним чином і включають людей та негуманоїдних тварин, зокрема, суб'єктів з формально діагностованими розладами, суб'єктів без формально розпізнаних розладів, суб'єктів, які одержують медичний догляд, суб'єктів, схильних до ризику розвитку розладів, тощо.

Терміни "лікувати" і "лікування" включають терапевтичне лікування, профілактичне лікування, і види застосування, при яких знижується ризик розвитку у суб'єкта розладу або інший фактор ризику. Лікування не вимагає повноговилікування розладу і включає варіанти, в яких воно зменшує симптоми або базові фактори ризику.

Термін "попереджати" не вимагає 100 % усунення ймовірності події. Швидше, він означає, що ймовірність настання події знижується у присутності сполуки або способу.

Стандартні методи можуть застосовуватися для рекомбінантної ДНК, синтезу олігонуклеотидів, а також культури і трансформації тканини (наприклад, електропорація, ліпофекція). Ферментні реакції і способи очищення можуть бути здійснені у відповідності до специфікацій виробника, або як завжди прийнято в даній галузі, або як описано в даному описі. Вищевикладені способи і методики можуть, в цілому, виконуватися відповідно до звичайних способів, добре відомих з рівня техніки, і як описано в різноманітних загальних і більше конкретних посиланнях, які цитуються і обговорюються в даному описі. Див., наприклад, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)), яка включена до даного опису шляхом посилання для будь-якої мети. Якщо тільки не були запропоновані конкретні визначення, номенклатура, використовувана у зв'язку з, а також лабораторні методики і методи аналітичної хімії, синтетичної органічної хімії і медичної та фармацевтичної хімії, описані в даному описі, є добре відомими і звичайно вживаними в даній галузі. Стандартні процедури можуть застосовуватися для хімічного синтезу, хімічного аналізу, одержання, розробки і введення фармацевтичних композицій, а також лікування хворих.

АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ БІЛКИ ПРОТИ PCSK9

Пропротейн конвертаза субтилізін кексин типу 9 (PCSK9) - це серинпротеаза, що приймає участь в регуляції рівнів білка рецептора ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩР) (Horton et al., 2007; Seidah and Prat, 2007). PCSK9 є прогормон-пропротейн конвертазою в родині серинпротеаз субтилізину (S8) (Seidah et al., 2003). Приклад послідовності амінокислот PCSK9 людини представлений як SEQ ID NO:1 і 3 на фіг. 1A ("pro" домен білка показаний підкресленим) і фіг. 1B (сигнальна послідовність показана напівжирним зображенням шрифту, і pro домен підкреслений). Приклад послідовності, що кодує людський PCSK9, представлений як SEQ ID NO:2 (фіг. 1B). Як проілюстровано в даному описі, білки PCSK9 можуть також містити фрагменти повнорозмірного білка PCSK9. Структура білка PCSK9 була встановлена двома групами (Cunningham et al., *Nature Structural & Molecular Biology*, 2007 і Piper et al., *Structure*, 15:1-8, 2007), обидва з яких включені до даного опису шляхом посилання в повному обсязі. PCSK9 містить сигнальну послідовність, N-кінцевий pro-домен, субтилізін-подібний каталітичний домен і C-кінцевий домен.

Антигензв'язувальні білки (АЗБ), які зв'язуються з PCSK9, зокрема, людським PCSK9, запропоновані в даному описі. У деяких варіантах запропоновані антигензв'язувальні білки є

поліпептидами, які містять одну або більше додаткових ділянок, що визначають комплементарність (CDR), як описано в даному описі. У деяких антигензв'язувальних білках CDR вбудовані в "каркасну" ділянку, яка орієнтує CDR, таким чином, що забезпечуються відповідні антигензв'язувальні властивості CDR. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки, запропоновані в даному описі, можуть перешкоджати, блокувати, зменшувати або модулювати взаємодію між PCSK9 і ЛПНЩР. Такі антигензв'язувальні білки позначають як "нейтралізуючі". У деяких варіантах зв'язування між PCSK9 і ЛПНЩР все ж таки може відбуватися, навіть якщо антигензв'язувальний білок є нейтралізуючим і зв'язується з PCSK9. Наприклад, в деяких варіантах АЗБ попереджає або зменшує несприятливий вплив PCSK9 на ЛПНЩР без блокування сайту зв'язування з ЛПНЩР на PCSK9. Таким чином, в деяких варіантах АЗБ модулює або модифікує здатність PCSK9 призводити до розкладу ЛПНЩР, без необхідності перешкоджати взаємодії зв'язування між PCSK9 і ЛПНЩР. Такий АЗБ може бути конкретно описаний як "не конкурентно нейтралізуючий" АЗБ. У деяких варіантах нейтралізуючий АЗБ білок зв'язується з PCSK9 в такому положенні та/або таким чином, який перешкоджає зв'язуванню PCSK9 з ЛПНЩР. Такі АЗБ можуть бути конкретно описані як "конкурентно нейтралізуючі" АЗБ. Обидва згаданих вище нейтралізатори можуть приводити до більшої кількості вільного ЛПНЩР в організмі суб'єкта, що приводить до більшого рівня зв'язування ЛПНЩР з ЛПНЩ (таким чином, зменшуючи кількість ЛПНЩ в організмі суб'єкта). У свою чергу, це веде до зменшення кількості холестерину, присутнього в сироватці суб'єкта.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки, запропоновані в даному описі, здатні перешкоджати опосередкованій PCSK9 активності (зокрема, зв'язуванню). У деяких варіантах зв'язування антигензв'язувальних білків з даними епітопами перешкоджає, серед іншого, взаємодії між PCSK9 і ЛПНЩР та іншим фізіологічним ефектам, опосередкованим PCSK9. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки є людськими, наприклад, повністю людські антитіла проти PCSK9.

У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом PCSK9. У деяких варіантах АЗБ зв'язується із зрілою формою PCSK9. У деяких варіантах зв'язування АЗБ відбувається в про-доміні PCSK9. У деяких варіантах АЗБ селективно зв'язується із зрілою формою PCSK9. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом, до деякої міри таким чином, що PCSK9 не може зв'язуватися або зв'язуватися ефективно з ЛПНЩР. У деяких варіантах АЗБ не зв'язується з с-кінцем каталітичного домену. У деяких варіантах АЗБ не зв'язується з п-кінцем каталітичного домену. У деяких варіантах АЗБ не зв'язується з п- або с-кінцем білка PCSK9. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з будь-яким із епітопів, з яким зв'язуються антитіла, обговорювані в даному описі. У деяких варіантах це може бути визначено аналізами конкуренції між антитілами, розкритими в даному описі, та іншими антитілами. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з епітопом, із яким зв'язується одне з антитіл, описаних в табл. 2. У деяких варіантах АЗБ зв'язуються з PCSK9 в конкретному конформаційному стані, щоб перешкодити взаємодії PCSK9 з ЛПНЩР. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з V доменом PCSK9. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з V доменом PCSK9 і перешкоджає (або зменшує) зв'язуванню PCSK9 з ЛПНЩР. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з V доменом PCSK9, і хоча він не попереджає (або зменшує) зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР, АЗБ попереджає або зменшує опосередковану PCSK9 несприятливу дію на ЛПНЩР.

Антигензв'язувальні білки, які розкриті в даному описі, володіють різноманітними корисними властивостями. Деякі з антигензв'язувальних білків, наприклад, придатні для аналізів специфічного зв'язування, очищення спорідненості до PCSK9, зокрема, людського PCSK9 або його лігандів, і для скринінгових аналізів з метою ідентифікації інших антагоністів активності PCSK9. Деякі з антигензв'язувальних білків придатні для того, щоб перешкоджати зв'язуванню PCSK9 з ЛПНЩР, або інгібувати опосередковані PCSK9 ефекти.

Антигензв'язувальні білки можуть застосовуватися в різноманітних терапевтичних сферах, як проілюстровано в даному описі. Наприклад, в деяких варіантах антигензв'язувальні білки PCSK9 придатні для лікування станів, пов'язаних з PCSK9, таких як пов'язані з холестерином розлади (або "пов'язані з холестерином сироватки розлади"), наприклад, гіперхолестеринемія, як додатково проілюстровано в даному описі. Інші види застосування антигензв'язувальних білків включають, наприклад, діагностику зв'язаних з PCSK9 захворювань або станів і скринінгові аналізи з метою визначення присутності або відсутності PCSK9. Деякі з антигензв'язувальних білків, описаних в даному описі, придатні для лікування наслідків, симптомів та/або патології, пов'язаної з активністю PCSK9.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки, які запропоновані, містять один або більше CDR (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 CDR). У деяких варіантах антигензв'язувальний білок містить (а) структуру поліпептиду і (б) один або більше CDR, які введені всередину та/або приєднані до

структури поліпептиду. Структура поліпептиду може набувати безліч різноманітних форм. Наприклад, вона може бути або містити каркас природного антитіла або його фрагмент або варіант, або може бути повністю синтетичною за своєю природою. Приклади різноманітних поліпептидних структур додатково проілюстровані нижче.

У деяких варіантах поліпептидна структура антигензв'язувальних білків є антитілом або походить від антитіла, зокрема, не обмежуючись ними, моноклональних антитіл, антитіл з подвійною специфічністю, мінітіл, доменних антитіл, синтетичних антитіл (що в даному описі іноді мають назву "міметиків антитіл"), химерних антитіл, гуманізованих антитіл, злитих антитіл (що в даному описі іноді мають назву "кон'югатів антитіл"), і частин або фрагментів кожного з них, відповідно. В деяких випадках антигензв'язувальний білок є імунологічним фрагментом антитіла (наприклад, Fab, Fab", F(ab")₂ або scFv). Різнманітні структури додатково описані і визначені в даному описі.

Деякі з антигензв'язувальних білків, запропонованих в даному описі, специфічно та/або селективно зв'язуються з людським PCSK9. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок специфічно та/або селективно зв'язується з людським білком PCSK9, що містить та/або складається із залишків 153-692 SEQ ID NO:3. У деяких варіантах АЗБ специфічно та/або селективно зв'язується з людським PCSK9, що містить та/або складається із залишків 31-152 SEQ ID NO:3. У деяких варіантах АЗБ селективно зв'язується з людським білком PCSK9, як проілюстровано на фіг. 1А (SEQ ID NO:1). У деяких варіантах антигензв'язувальний білок специфічно зв'язується, щонайменше, з фрагментом білка PCSK9 та/або повнорозмірним білком PCSK9, із сигнальною послідовністю або без неї.

У варіантах, де антигензв'язувальний білок використовується для терапевтичного застосування, антигензв'язувальний білок може інгібувати, перешкоджати або модулювати один або більше біологічних ефектів PCSK9. В одному з варіантів антигензв'язувальний білок специфічно зв'язується з людським PCSK9 та/або істотною мірою інгібує зв'язування людського PCSK9 з ЛПНЩР, щонайменше, приблизно на 20-40 %, 40-60 %, 60-80 %, 80-85 % або більше (наприклад, за даними вимірювання зв'язування в аналізі конкурентного зв'язування *in vitro*). Деякі з антигензв'язувальних білків, запропонованих в даному описі, є антитілами. У деяких варіантах K_d АЗБ становить менш ніж (міцніше зв'язування) 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰, 10⁻¹¹, 10⁻¹², 10⁻¹³ М. У деяких варіантах IC₅₀ АЗБ для блокування зв'язування ЛПНЩР з PCSK9 (D374Y, варіант з високою спорідненістю) становить менше 1 мкМ, від 1000 нМ до 100 нМ, від 100 нМ до 10 нМ, від 10 нМ до 1 нМ, від 1000 пМ до 500 пМ, від 500 пМ до 200 пМ, менше 200 пМ, від 200 пМ до 150 пМ, від 200 пМ до 100 пМ, від 100 пМ до 10 пМ, від 10 пМ до 1 пМ.

Один із прикладів константного домену важкого ланцюга IgG2 анти-PCSK9 антитіла за даним винаходом містить послідовність амінокислот, як показано в SEQ ID NO:154, фіг. 3KK.

Один із прикладів константного домену важкого ланцюга IgG4 анти-PCSK9 антитіла за даним винаходом містить послідовність амінокислот, як показано в SEQ ID NO:155, фіг. 3KK.

Один із прикладів константного домену легкого ланцюга капа анти-PCSK9 антитіла містить послідовність амінокислот, як показано в SEQ ID NO:157, фіг. 3KK.

Один із прикладів константного домену легкого ланцюга лямбда анти-PCSK9 антитіла містить послідовність амінокислот, як показано в SEQ ID NO:156, фіг. 3KK.

Варіабельні ділянки ланцюгів імуноглобуліну, загалом, демонструють однакову загальну структуру, що містить відносно консервативні каркасні ділянки (FR), сполучені трьома гіперваріабельними ділянками, що частіше мають назву "ділянок визначення комплементарності" або CDR. CDR від двох ланцюгів кожної пари важкий ланцюг/легкий ланцюг, згаданої вище, звичайно вирівняний каркасними ділянками таким чином, щоб сформувати структуру, яка специфічно зв'язується з конкретним епітопом на білку-мішені (наприклад, PCSK9). Від N-кінця до C-кінця, природні варіабельні ділянки легкого і важкого ланцюгів звичайно обидві узгоджуються з наступним порядком даних елементів: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4. Система нумерації винайдена для надання номерів амінокислотам, які займають положення в кожному із цих доменів. Дана система нумерації визначена в Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, MD) або Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883.

Різнманітні варіабельні ділянки важкого ланцюга і легкого ланцюга запропоновані в даному описі і проілюстровані на фіг. 2А-3JJ і 3LL-3BBB. У деяких варіантах кожна з цих варіабельних ділянок може бути приєднана до згаданих вище константних ділянок важкого і легкого ланцюгів, щоб сформувати повнорозмірний важкий і легкий ланцюг антитіла, відповідно. Додатково, кожна із таких генерованих послідовностей важкого і легкого ланцюга може бути скомбінована з утворенням повної структури антитіла.

Конкретні приклади деяких із варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів запропонованих антитіл та їх відповідні послідовності амінокислот підсумовані в табл. 2.

Таблица 2

Приклади варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюга

Антитіло	Легкий/важкий SEQ ID NO
30A4	5/74
3C4	7/85
23B5	9/71
25G4	10/72
31H4	12/67
27B2	13/87
25A7	15/58
27H5	16/52
26H5	17/51
31D1	18/53
20D10	19/48
27E7	20/54
30B9	21/55
19H9	22/56
26E10	23/49
21B12	23/49
17C2	24/57
23G1	26/50
13H1	28/91
9C9	30/64
9H6	31/62
31A4	32/89
1A12	33/65
16F12	35/79
22E2	36/80
27A6	37/76
28B12	38/77
28D6	39/78
31G11	40/83
13B5	42/69
31B12	44/81
3B6	46/60
5H5	421/419
24F7	425/423
22B11	429/427
30F1	433/431
24B9.1	437/435
24B9.2	441/439
20A5.1	445/443
20A5.2	449/447
20E5.1	453/451
20E5.2	457/455
8A3	461/459
11F1	465/463
12H11	469/467
11H4	473/471
11H8	477/475
11G1	481/479
8A1	485/483

Знову, кожен із прикладів варіабельних важких ланцюгів, наведених в табл. 2, може бути об'єднаний з будь-яким із прикладів варіабельних легких ланцюгів, показаних в табл. 2, з утворенням антитіла. У табл. 2 показані приклади парування легких і важких ланцюгів, знайдені в деяких антитілах, розкритих в даному описі. В деяких випадках, антитіла містять, щонайменше, один варіабельний важкий ланцюг і один варіабельний легкий ланцюг з числа наведених в табл. 2. В інших випадках, антитіла містять два ідентичних легких ланцюги і два ідентичних важких ланцюги. Як приклад, антитіло або антигензв'язувальний білок може містити важкий ланцюг і легкий ланцюг, два важких ланцюги або два легких ланцюги. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок містить (та/або складається із) 1, 2 та/або 3 CDR важкого та/або легкого ланцюга, щонайменше, з однією із послідовностей, наведених в табл. 2 (CDR для послідовностей проілюстровані на фіг. 2A-3D, та інші варіанти на фіг. 3CCC-3JJJ і 15A-15D). У деяких варіантах всі 6 CDR (CDR1-3 із легкого (CDRL1, CDRL2, CDRL3) і CDR1-3 із важкого ланцюга (CDRH1, CDRH2 і CDRH3)) є частиною АЗБ. У деяких варіантах 1, 2, 3, 4, 5 або більше CDR входять до АЗБ. У деяких варіантах один важкий і один легкий CDR із числа CDR в послідовностях табл. 2 входять до АЗБ (CDR для послідовностей в табл. 2 проілюстровані на фіг. 2A-3D). У деяких варіантах додаткові секції (наприклад, як проілюстровано на фіг. 2A-2D, 3A-3D, та інші варіанти в 3CCC-3JJJ і 15A-15D) також входять до АЗБ. Приклади CDR і FR для важких і легких ланцюгів, відзначених в табл. 2, проілюстровані на фіг. 2A-3D (та інші варіанти на фіг. 3CCC-3JJJ і 15A-15D). Необов'язкові варіабельні послідовності легкого ланцюга (зокрема, CDR1, CDR2, CDR3, FR1, FR2, FR3 і FR4) можуть бути вибрані з наступних: 5, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44, 46, 421, 425, 429, 433, 437, 441, 445, 449, 453, 457, 461, 465, 469, 473, 477, 481 і 485. Необов'язкові варіабельні послідовності важкого ланцюга (зокрема, CDR1, CDR2, CDR3, FR1, FR2, FR3 і FR4) можуть бути вибрані з наступних: 74, 85, 71, 72, 67, 87, 58, 52, 51, 53, 48, 54, 55, 56, 49, 57, 50, 91, 64, 62, 89, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 69, 81, 60, 419, 423, 427, 431, 435, 439, 443, 447, 451, 455, 459, 463, 467, 471, 475, 479 і 483. У деяких з вхідних даних на фіг. 2A-3D, ідентифіковані варіації послідовностей або альтернативні межі CDR і FR. Ці альтернативи показані за допомогою "v1" після назви АЗБ. Оскільки більшість таких альтернатив є незначною за своєю природою, тільки секції з відмінностями наведені в таблиці. Слід розуміти, що решта секції легкого або важкого ланцюга є такою ж, як показано для базового АЗБ на інших панелях. Тому, наприклад, 19H9v1 на фіг. 2C містить такі ж FR1, CDR1 і FR2, як 19H9 на фіг. 2A, оскільки єдина різниця відзначена на фіг. 2C. Для трьох із послідовностей нуклеїнових кислот (АЗБ 26E10, 30B9 і 31B12), додаткові альтернативні послідовності нуклеїнових кислот запропоновані на фігурах. Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, не більше ніж одна така послідовність фактично повинна бути використана в створенні антитіла або АЗБ. Дійсно, в деяких варіантах, існує потреба у присутності тільки однієї або жодної з конкретних нуклеїнових кислот важкого або легкого ланцюга.

У деяких варіантах АЗБ кодується послідовністю нуклеїнової кислоти, яка може кодувати будь-яку з послідовностей білка в табл. 2.

У деяких варіантах АЗБ зв'язується селективно з формою PCSK9, яка зв'язується з ЛПНЩР (наприклад, аутокаталізована форма молекули). У деяких варіантах антигензв'язувальний білок не зв'язується із с-кінцем каталітичного домену (наприклад, 5. 5-10, 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-40 і більше амінокислот на с-кінці). У деяких варіантах антигензв'язувальний білок не зв'язується з п-кінцем каталітичного домену (наприклад, 5. 5-10, 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-40 і більше амінокислот на п-кінці). У деяких варіантах АЗБ зв'язується з амінокислотами в межах амінокислот 1-100 зрілої форми PCSK9. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з амінокислотами в межах (та/або послідовностями амінокислот, що складаються із) амінокислот 31-100, 100-200, 31-152, 153-692, 200-300, 300-400, 452-683, 400-500, 500-600, 31-692, 31-449, та/або 600-692. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом. У деяких варіантах нейтралізуючий та/або не нейтралізуючий АЗБ зв'язується з про-доменом. У деяких варіантах АЗБ зв'язується як з каталітичним, так і з про-доменом. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом, щоб блокувати область на каталітичному домені, яка взаємодіє з про-доменом. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом в положенні або на поверхні, з якою взаємодіє про-домен, як проілюстровано в Piper et al. (Structure 15:1-8 (2007)), яка, таким чином, включена шляхом посилання в повному обсязі, зокрема структурні представлення в даному описі). У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом і обмежує рухливість про-домену. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом без зв'язування з про-доменом. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з каталітичним доменом, без зв'язування з про-доменом, при цьому, перешкоджаючи переорієнтації про-домену, яка дозволила б зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР. У деяких варіантах зв'язування АЗБ відбувається на

тому ж епітопі, що і навколишні залишки 149-152 рго-домену в Ріпер із співавт. У деяких варіантах АЗБ зв'язуються з жолобком (як проілюстровано у загальних рисах в Ріпер із співавт.) на V домені. У деяких варіантах АЗБ зв'язуються з багатою на гістидин ділянкою, проксимальною по відношенню до жолобка на V домені. У деяких варіантах такі антитіла (які зв'язуються з V доменом) не є нейтралізуючими. У деяких варіантах антитіла, які зв'язуються з V доменом, є нейтралізуючими. У деяких варіантах нейтралізуючі АЗБ попереджають зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР. У деяких варіантах нейтралізуючі АЗБ, хоча і попереджають розкладання ЛПНЩР під дією PCSK9, не попереджають зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР (наприклад, АЗБ 31А4). У деяких варіантах АЗБ зв'язується з або блокує, щонайменше, один із залишків гістидину, проілюстрованих на фіг. 4 роботи Ріпер із співавт. У деяких варіантах АЗБ блокує каталітичну тріаду в PCSK9.

У деяких варіантах антитіло зв'язується селективно з різними білками PCSK9, наприклад, D374Y, в порівнянні з PCSK9 дикого типу. У деяких варіантах такі антитіла зв'язуються з варіантом, щонайменше, в 2 рази міцніше, ніж з диким типом, і переважно в 2-5, 5-10, 10-100, 100-1000, 1000-10 000 разів або більше - з мутантом, ніж з диким типом (за даними K_d). У деяких варіантах антитіло селективно інгібує взаємодію варіанту D374Y PCSK9 з ЛПНЩР в порівнянні із здатністю PCSK9 дикого типу взаємодіяти з ЛПНЩР. У деяких варіантах такі антитіла блокують здатність варіанту зв'язуватися з ЛПНЩР міцніше, ніж здатність дикого типу, наприклад, щонайменше, в 2 рази міцніше в порівнянні з диким типом, і переважно в 2-5, 5-10, 10-100, 100-1000 разів або більше міцніше для мутанта, ніж для дикого типу (за даними IC50). У деяких варіантах антитіло зв'язується з і нейтралізує як PCSK9 дикого типу, так і варіанти PCSK9, наприклад, D374Y при подібних рівнях. У деяких варіантах антитіло зв'язується з PCSK9, щоб перешкодити зв'язуванню варіантів ЛПНЩР з PCSK9. У деяких варіантах варіанти ЛПНЩР є, щонайменше, на 50 % ідентичними ЛПНЩР людини. Наголошується, що варіанти ЛПНЩР відомі фахівцю в даній галузі (наприклад, Brown MS et al, "Calcium cages, acid baths and recycling receptors" Nature 388: 629-630, 1997). У деяких варіантах АЗБ може підвищувати рівень ефективного ЛПНЩР при гетерозиготній родинній гіперхолестеринемії (якщо присутній варіант із втратою функції ЛПНЩР).

У деяких варіантах АЗБ зв'язується (але не блокує) з варіантами PCSK9, які є, щонайменше, на 50 %, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-95, 95-99 або більше ідентичними формі PCSK9, проілюстрованій на фіг. 1А та/або фіг. 1В. У деяких варіантах АЗБ зв'язується (але не блокує) з варіантами PCSK9, які є, щонайменше, 50 %, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-95, 95-99 або більше ідентичними зрілій формі PCSK9, проілюстрованій на фіг. 1А та/або фіг. 1В. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з і попереджає взаємодію з ЛПНЩР варіантів PCSK9, які є, щонайменше, на 50 %, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-95, 95-99 або більше ідентичними формі PCSK9, проілюстрованій на фіг. 1А та/або фіг. 1В. У деяких варіантах АЗБ зв'язується з і попереджає взаємодію з ЛПНЩР варіантів PCSK9, які є, щонайменше, на 50 %, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-95, 95-99 або більше відсотків ідентичними зрілій формі PCSK9, проілюстрованій на фіг. 1В. У деяких варіантах варіант PCSK9 є людським варіантом, наприклад, варіанти в положенні 474, E620G та/або E670G. У деяких варіантах амінокислота в положенні 474 є валіном (як у інших людських варіантах) або треоніном (як у мавпи і миші). За умови, що дані перехресної реактивності наведені в даному описі, ми вважаємо, що дані антитіла легко зв'язуватимуться з описаними вище варіантами.

У деяких варіантах АЗБ зв'язується з епітопом, зв'язаним з одним із антитіл, описаних в табл. 2. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки зв'язуються із специфічним конформаційним станом PCSK9, щоб перешкодити взаємодії PCSK9 з ЛПНЩР.

ГУМАНІЗОВАНІ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ БІЛКИ (НАПРИКЛАД, АНТИТІЛА)

Як описано в даному описі, антигензв'язувальний білок проти PCSK9 може містити гуманізоване антитіло та/або його частину. Важливим практичним застосуванням такої стратегії є "гуманізація" гуморальної імунної системи миші.

У деяких варіантах гуманізоване антитіло є істотною мірою не імуногенним для людини. У деяких варіантах гуманізоване антитіло володіє істотною мірою такою ж спорідненістю до мішені, як антитіло іншого виду, з якого одержано гуманізоване антитіло. Див., наприклад, патент США 5,530,101, патент США 5,693,761; патент США 5,693,762; патент США 5,585,089.

У деяких варіантах ідентифіковані амінокислоти варіабельного домену антитіла, які можуть бути модифіковані без зниження природної спорідненості антигензв'язувального домену, при зменшенні його імуногенності. Див., наприклад, патенти США 5,766,886 і 5,869,619.

У деяких варіантах модифікація антитіла за способами, відомими з рівня техніки, звичайно конструюється таким чином, щоб забезпечити підвищену спорідненість зв'язування з мішенню та/або знизити імуногенність антитіла для реципієнта. У деяких варіантах гуманізовані антитіла

модифікують для виключення сайтів глікозилування з метою підвищення спорідненості антитіла до спорідненого антигену. Див., наприклад, Co et al., *Mol. Immunol.*, 30:1361-1367 (1993). У деяких варіантах для одержання гуманізованих антитіл застосовуються такі способи, як "реконструювання", "гіперхимеризація" або "покриття/модифікація поверхні". Див., наприклад, Vaswami et al., *Annals of Allergy, Asthma, & Immunol.* 81:105 (1998); Roguska et al., *Prot. Engineer.*, 9:895-904 (1996); і патент США 6,072,035. У деяких з таких варіантів, подібні методи звичайно знижують імуногенність антитіла, зменшуючи кількість чужорідних залишків, але не попереджають анти-ідіотипових та анти-алотипових реакцій, що слідують за повторним введенням антитіл. Описані деякі інші способи зниження імуногенності, наприклад, в Gilliland et al., *J. Immunol.*, 62(6): 3663-71 (1999).

У деяких випадках, гуманізація антитіл приводить до збитку для ємності зв'язування з антигеном. У деяких варіантах гуманізовані антитіла "зворотно мутували". У деяких з таких варіантів, гуманізоване антитіло видозмінене таким чином, щоб містити один або більше залишків амінокислот, знайдених в донорському антитілі. Див., наприклад, Saldanha et al., *Mol Immunol* 36:709-19 (1999).

У деяких варіантах ділянки визначення комплементарності (CDR) варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюга антитіла проти PCSK9 можуть бути пересаджені на каркасні ділянки (FR) того ж або іншого виду. У деяких варіантах CDR варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюга антитіла проти PCSK9 можуть бути пересаджені на консенсусні людські FR. Для створення консенсусних людських FR, в деяких варіантах FR з декількох послідовностей амінокислот людських важких ланцюгів або легких ланцюгів вирівнюють, щоб ідентифікувати консенсусну послідовність амінокислот. У деяких варіантах FR важкого ланцюга або легкого ланцюга антитіла проти PCSK9 замінюють на FR з іншого важкого ланцюга або легкого ланцюга. У деяких варіантах рідкісні амінокислоти в FR важких і легких ланцюгів антитіла проти PCSK9 не замінюють, тоді, як решту амінокислот FR замінюють. Рідкісні амінокислоти є специфічними амінокислотами, які знаходяться в положеннях, в яких вони звичайно не знайдені у FR. У деяких варіантах пересаджені варіабельні ділянки від антитіла проти PCSK9 можуть використовуватися з константною ділянкою, яка відрізняється від константної ділянки антитіла проти PCSK9. У деяких варіантах пересаджені варіабельні ділянки є частиною одноланцюгового антитіла Fv. Пересаджування CDR описане, наприклад, в патентах США 6,180,370, 6,054,297, 5,693,762, 5,859,205, 5,693,761, 5,565,332, 5,585,089 і 5,530,101, і в Jones et al., *Nature*, 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332: 323-327 (1988); Verhoeyen et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988), Winter, *FEBS Letts.*, 430:92-94 (1998), які, таким чином, включені шляхом посилання для будь-якої мети.

ЛЮДСЬКІ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ БІЛКИ (НАПРИКЛАД, АНТИТІЛА)

Як описано в даному описі, антигензв'язувальний білок, який зв'язується з PCSK9, може містити людське (тобто, повністю людське) антитіло та/або його частину. У деяких варіантах запропоновані нуклеотидні послідовності, які кодуєть, і послідовності амінокислот, які містять молекули важких і легких ланцюгів імуноглобуліну, особливо послідовності, відповідні варіабельним ділянкам. У деяких варіантах запропоновані послідовності, відповідні ділянкам визначення комплементарності (CDR), конкретно, від CDR1 до CDR3. Відповідно до деяких варіантів, запропонована лінія клітин гібридами, що експресує таку молекулу імуноглобуліну. Відповідно до деяких варіантів, запропонована лінія клітини гібридами, що експресує таке моноклональне антитіло. У деяких варіантах лінію клітини гібридами вибирають, щонайменше, з однієї лінії клітин, описаної в табл. 2, наприклад, 21B12, 16F12 і 31H4. У деяких варіантах запропоноване очищене людське моноклональне антитіло проти людського PCSK9.

Можна сконструювати породи мишей з недостатнім продукуванням мишачих антитіл з великими фрагментами людських локусів Ig в припущенні, що такі миші продукували б людські антитіла за відсутності мишачих антитіл. Великі людські фрагменти Ig можуть зберігати широку різноманітність варіабельного гена, а також належну регуляцію продукування та експресії антитіла. При використанні мишачої "фабрики" для диверсифікації і селекції антитіл за відсутності імунологічної толерантності до людських білків, відтворений людський репертуар антитіл у таких порід мишей може давати повністю людські антитіла з високою спорідненістю проти будь-якого цільового антигену, зокрема, людських антигенів. При використанні технології гібридами, антигенспецифічні людські МАб з бажаною специфічністю можуть бути одержані і відібрані. Деякі приклади способів описані в WO 98/24893, патенті США 5,545,807, EP 546073 і EP 546073.

У деяких варіантах можна використовувати константні ділянки інших видів, окрім людини, разом з людською варіабельною ділянкою(ами).

Здатність клонувати і реконструювати людські локуси розміром в мільйони основ в штучних хромосомах дріжджів (ШХД) і вводити їх в зародкову лінію миші пропонує підхід для прояснення функціональних компонентів дуже великих або грубо картованих локусів, а також для генерації корисних моделей захворювань людини. Крім того, застосування такої технології для заміни локусів миші їх людськими еквівалентами могло б забезпечити інтуїтивне проникнення в експресію і регуляцію генних продуктів у людини в ході розвитку, їх комунікацію з іншими системами, та їх залучення до індукції і прогресування захворювання.

Людські антитіла дозволяють уникнути деяких проблем, пов'язаних з антитілами, які містять мишачі або щурячі варіабельні та/або константні ділянки. Присутність таких білків мишачого або щурячого походження може призводити до швидкого кліренсу антитіл або генерації імунної реакції хворого проти антитіла. Щоб уникнути використання антитіл мишачого або щурячого походження, повністю людські антитіла можуть генеруватися за допомогою введення функціональних людських локусів антитіла в організм гризуна, іншого ссавця або тварини, таким чином, що гризун, інший ссавець або тварина продукує повністю людські антитіла.

Гуманізовані антитіла є такими антитілами, які, хоча спочатку містили послідовності амінокислот антитіла, що не є людськими, але згодом, щонайменше, деякі з цих нелюдських послідовностей амінокислот антитіла були замінені послідовностями людських антитіл. Вони становлять протилежність людським антитілам, в яких антитіло кодується (або може кодуватися) генами, що належать людині.

ВАРІАНТИ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНОГО БІЛКА

Інші запропоновані антитіла є варіантами АЗБ, наведеного вище, які утворені комбінацією або підчастинами варіабельних важких і варіабельних легких ланцюгів, наведених в табл. 2, і містять варіабельні легкі та/або варіабельні важкі ланцюги, кожен з яких є, щонайменше, на 50 %, 50-60, 60-70, 70-80 %, 80-85 %, 85-90 %, 90-95 %, 95-97 %, 97-99 % або більше ніж на 99 % ідентичним послідовностям амінокислот наведених в табл. 2 послідовностей (повна послідовність або підчастина послідовності, наприклад, одна або більше CDR). В деяких випадках такі антитіла містять, щонайменше, один важкий ланцюг і один легкий ланцюг, тоді як в інших випадках варіанти містять два ідентичних легких ланцюги і два ідентичних важких ланцюги (або їх підчастини). У деяких варіантах порівняння послідовностей на фіг. 2A-3D (і 13A-13J, інші варіанти в 15A-15D і на фіг. 48A і 48B) може використовуватися для того, щоб ідентифікувати секції антитіл, які можуть бути модифіковані, шляхом спостереження за тими варіаціями, які впливають на зв'язування і тими варіаціями, які, схоже, не впливають на зв'язування. Наприклад, порівнюючи подібні послідовності, можна ідентифікувати такі секції (наприклад, конкретні амінокислоти), які можуть бути модифіковані, і яким чином вони можуть бути модифіковані, щоб все ж таки зберегти (або покращити) функціональність АЗБ. У деяких варіантах варіанти АЗБ містять такі консенсусні групи і послідовності, які проілюстровані на фіг. 13A, 13C, 13F, 13G, 13H, 13I, 13J та/або 48A і 48B, і варіації дозволені в положеннях, ідентифікованих на фігурах як варіабельні. CDR, проілюстровані на фіг. 13A, 13C, 13F, 13G, 48A і 48B, були визначені на підставі гібридної комбінації способу Chothia (базується на розташуванні структурних ділянок петлі, див., наприклад, "Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins", Bissan Al-Lazikani, Arthur M. Lesk and Cyrus Chothia, Journal of Molecular Biology, 273(4): 927-948, 7 November (1997)) і способу Kabat (базується на варіабельності послідовності, див., наприклад, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242, Kabat et al., (1991)). Кожен залишок, визначений за будь-яким із способів, включений до кінцевого переліку залишків CDR (і представлений на фіг. 13A, 13C, 13F, 13G, і 48A і 48B). CDR на фіг. 13H, 13I і 13J були одержані тільки за способом Kabat. Якщо не вказано інше, деякі консенсусні послідовності, CDR і FR на фіг. 13H-13J визначатимуть і контролюватимуть відзначені CDR і FR на вказаних АЗБ на фіг. 13.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок містить важкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку, яка містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраній з, щонайменше, однієї з послідовностей SEQ ID NO:74, 85, 71, 72, 67, 87, 58, 52, 51, 53, 48, 54, 55, 56, 49, 57, 50, 91, 64, 62, 89, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 69, 81 і 60. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок містить важкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку, яка містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 95 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраній з, щонайменше, однієї з послідовностей SEQ ID NO:74, 85, 71, 72, 67, 87, 58, 52, 51, 53, 48, 54, 55, 56, 49, 57, 50, 91, 64, 62, 89, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 69, 81 і 60. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок містить важкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку, яка містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 99 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраній з, щонайменше, однієї з послідовностей SEQ ID NO:74, 85,

71, 72, 67, 87, 58, 52, 51, 53, 48, 54, 55, 56, 49, 57, 50, 91, 64, 62, 89, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 69, 81 і 60.

У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить послідовність, яка є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною одній або більше CDR із числа CDR, щонайменше, в одній з послідовностей SEQ ID NO:74, 85, 71, 72, 67, 87, 58, 52, 51, 53, 48, 54, 55, 56, 49, 57, 50, 91, 64, 62, 89, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 69, 81 і 60. У деяких варіантах присутня 1, 2, 3, 4, 5 або 6 CDR (кожна з яких, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентична згаданим вище послідовностям).

У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить послідовність, що є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною одній або більше FR із числа FR, щонайменше, в одній з послідовностей SEQ ID NO:74, 85, 71, 72, 67, 87, 58, 52, 51, 53, 48, 54, 55, 56, 49, 57, 50, 91, 64, 62, 89, 65, 79, 80, 76, 77, 78, 83, 69, 81 і 60. У деяких варіантах присутня 1, 2, 3 або 4 FR (кожна з яких є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною згаданим вище послідовностям).

У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить легкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку, яка містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 90 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраній з, щонайменше, однієї з послідовностей SEQ ID NO:5, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 і 46. У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить легкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку, яка містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 95 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраній з, щонайменше, однієї з послідовностей SEQ ID NO:5, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 і 46. У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить легкий ланцюг, що містить варіабельну ділянку, яка містить послідовність амінокислот, щонайменше, на 99 % ідентичну послідовності амінокислот, вибраної з, щонайменше, однієї з послідовностей SEQ ID NO:5, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 і 46.

У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить послідовність, яка є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною одній або більше CDR з числа CDR, щонайменше, в одній з послідовностей SEQ ID NO:5, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 і 46. У деяких варіантах присутня 1, 2, 3, 4, 5 або 6 CDR (кожна з яких є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною згаданим вище послідовностям).

У деяких варіантах антигенз'язувальний білок містить послідовність, яка є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною одній або більше FR із числа FR, щонайменше, в одній з послідовностей SEQ ID NO:5, 7, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 44 і 46. У деяких варіантах присутня 1, 2, 3, або 4 FR (кожна з яких є, щонайменше, на 90 %, 90-95 % та/або 95-99 % ідентичною згаданим вище послідовностям).

У світлі даного розкриття, кваліфікований фахівець зможе визначити відповідні варіанти АЗБ, як було описано в даному описі, із застосуванням відомих методів. У деяких варіантах фахівець в даній галузі може ідентифікувати відповідні області молекули, які можуть бути модифіковані без знищення активності, націлювальними ділянками, які не вважаються важливими для активності. У деяких варіантах можна ідентифікувати залишки і частини молекул, які є консервативними серед подібних поліпептидів. У деяких варіантах навіть області, які можуть бути важливими з точки зору біологічної активності або структури, можуть підлягати консервативним замінам амінокислот без знищення біологічної активності або без несприятливого впливу на структуру поліпептиду.

Додатково, фахівець в даній галузі може розглядати дослідження структури-функції, що ідентифікують залишки в подібних поліпептидах, які важливі для активності або структури. Беручи до уваги таке порівняння, можна передбачити важливість залишків амінокислот в білку, які відповідають залишкам амінокислот, важливим з точки зору активності або структури в подібних білках. Фахівець в даній галузі може вибрати заміни хімічно подібних амінокислот для таких залишків амінокислот з передбаченою значущістю.

Фахівець в даній галузі може також проаналізувати трьохвимірну структуру і послідовність амінокислот щодо такої структури в подібному АЗБ. Приймаючи до уваги таку інформацію, фахівець в даній галузі може передбачити вирівнювання залишків амінокислот антитіла з урахуванням його трьохвимірної структури. У деяких варіантах фахівець в даній галузі може зробити вибір не вносити радикальних змін в залишки амінокислот, передбачені як такі, що знаходяться на поверхні білка, оскільки такі залишки можуть брати участь в значущих

взаємодіях з іншими молекулами. Крім того, фахівець в даній галузі може генерувати тестові варіанти, що містять одинарну заміну амінокислоти в кожному бажаному залишку амінокислоти. Далі може бути проведений скринінг варіантів з використанням аналізів активності, відомих фахівцям в даній галузі. Такі варіанти можуть використовуватися для збору інформації про придатні варіанти. Наприклад, якщо знайдено, що модифікація конкретного залишку амінокислоти призводила до знищення, небажаного зниження або невідповідної активності, варіантів з такою модифікацією можна уникати. Іншими словами, на підставі інформації, одержаної в результаті таких шаблонних експериментів, фахівець в даній галузі, може легко визначити амінокислоти, в яких додаткових замін слід уникати, окремо або в комбінації з іншими мутаціями.

Цілий ряд наукових публікацій присвячений прогнозу вторинної структури. Див. Moulton J., *Curr. Opin. in Biotech.*, 7(4):422-427 (1996); Chou et al., *Biochemistry*, 13(2):222-245 (1974); Chou et al., *Biochemistry*, 113(2):211-222 (1974); Chou et al., *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978); Chou et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276; Chou et al., *Biophys. J.*, 26:367-384 (1979). Крім того, на сьогоднішній день доступні комп'ютерні програми, які допомагають передбачити вторинну структуру. Один із способів прогнозу вторинної структури базується на моделюванні гомології. Наприклад, два поліпептиди або білок, для яких ідентичність послідовностей становить більше 30 % або більше 40 %, часто володіють подібною структурною топологією. Нещодавнє збільшення бази даних про структуру білків (БДБ) забезпечило підвищення передбачуваності вторинної структури, зокрема, потенційну кількість згортань в межах поліпептиду або структури білка. Див. Holm et al., *Nucl. Acid. Res.*, 27(1):244-247 (1999). Висловлено думку (Brenner et al., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (1997)) щодо існування обмеженої кількості згортань в даному поліпептиді або білку, і про те, що як тільки буде визначена критична кількість структур, прогноз структури стане набагато точнішим.

Додаткові способи прогнозу вторинної структури включають "нанизування" (Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):377-87 (1997); Sippl et al., *Structure*, 4(1):15-19 (1996)), "аналіз профілю" (Bowie et al., *Science*, 253:164-170 (1991); Gribskov et al., *Meth. Enzym.*, 183:146-159 (1990); Gribskov et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 84(13):4355-4358 (1987)), і "еволюційне з'єднання" (див. Holm, вище (1999), і Brenner, вище (1997)).

У деяких варіантах варіанти антигензв'язувального білка включають варіанти глікозилювання, в яких кількість та/або тип сайту глікозилювання модифіковані в порівнянні з послідовностями амінокислот батьківського поліпептиду. У деяких варіантах варіанти білка включають більшу або меншу кількість N-зв'язаних сайтів глікозилювання, ніж природний білок. N-зв'язаний сайт глікозилювання характеризується послідовністю: Asn-X-Ser або Asn-X-Thr, в якій залишок амінокислоти, позначений як X, може бути залишком будь-якої амінокислоти, окрім проліну. Заміна залишків амінокислот для створення даної послідовності пропонує потенційний новий сайт для додавання N-зв'язаного вуглеводного ланцюга. Альтернативно, заміни, які виключають дану послідовність, виключатимуть існуючий N-зв'язаний вуглеводний ланцюг. Додатково запропонована реорганізація N-зв'язаних вуглеводних ланцюгів, при якій один або більше N-зв'язаних сайтів глікозилювання (звичайно природних) виключаються, і один або більше нових N-зв'язаних сайтів створюються. Додаткові переважні варіанти антитіла включають цистеїнові варіанти, в яких один або більше залишків цистеїну видаляють або замінюють іншою амінокислотою (наприклад, серином) в порівнянні з батьківською послідовністю амінокислот. Цистеїнові варіанти можуть бути придатними, якщо антитіла повинні бути повторно згорнуті в біологічно активну конформацію, наприклад, після виділення нерозчинних тілець включення. Цистеїнові варіанти, загалом, містять менше залишків цистеїну, ніж природний білок, і звичайно містять парну кількість, щоб мінімізувати взаємодії, які є результатом непарних залишків цистеїну.

Відповідно до деяких варіантів, заміни амінокислот є такими, що: (1) знижують чутливість до протеолізу, (2) знижують чутливість до окиснення, (3) модифікують спорідненість зв'язування для формування білкових комплексів, (4) модифікують спорідненість зв'язування, та/або (4) забезпечують або модифікують інші фізико-хімічні або функціональні властивості таких поліпептидів. Відповідно до деяких варіантів одноразові або множинні заміни амінокислот (у деяких варіантах консервативні заміни амінокислот) можуть бути здійснені в природній послідовності (у деяких варіантах - в частині поліпептиду поза межами домену(ів), що утворюють міжмолекулярні контакти). У деяких варіантах консервативна заміна амінокислоти звичайно може істотною мірою не змінювати структурних характеристик батьківської послідовності (наприклад, заміна амінокислоти не повинна демонструвати тенденції до руйнування спіралі, яка існує в батьківській послідовності, або руйнувати інші види вторинної структури, яка характеризує батьківську послідовність). Приклади визначених в рівні техніки

вторинних і третинних структур поліпептиду описані в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (3. Branden & J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); і Thornton et al., *Nature*, 354:105 (1991), кожна з яких включена до даного опису шляхом посилання.

У деяких варіантах, варіанти є варіантами послідовностей нуклеїнових кислот АЗБ, розкритих в даному описі. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що наведене вище обговорення може використовуватися для ідентифікації, оцінки та/створення варіантів білка АЗБ, а також для послідовностей нуклеїнових кислот, які можуть кодувати такі варіанти білка. Таким чином, передбачені послідовності нуклеїнових кислот, кодуючі такі варіанти білка (а також послідовності нуклеїнових кислот, які кодують АЗБ в табл. 2, але відмінні від явно розкритих в даному описі). Наприклад, варіант АЗБ може бути, щонайменше, на 80, 80-85, 85-90, 90-95, 95-97, 97-99 або більше ідентичним, щонайменше, одній послідовності нуклеїнової кислоти, описаній в SEQ ID NO:152, 153, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, або, щонайменше, від 1 до 6 (і різними їх комбінаціями) CDR, кодованих послідовностями нуклеїнових кислот в SEQ ID NO:152, 153, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 і 151.

У деяких варіантах антитіло (або кодуюча його послідовність нуклеїнової кислоти) є варіантом, якщо послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує конкретний АЗБ (або безпосередньо послідовність нуклеїнової кислоти), може селективно гібридизуватися з будь-якою із послідовностей нуклеїнових кислот, які кодують білки в табл. 2 (наприклад, але, не обмежуючись ними, SEQ ID NO:152, 153, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 і 151) в суворих умовах. В одному з варіантів придатні помірно суворі умови включають попереднє промивання в розчині 5 x натрію хлориду і цитрату (НХЦ); 0,5 % натрію лаурилсульфату, 1,0 mM EDTA (pH 8:0); гібридизацію при 50 °C, -65 °C, 5 x НХЦ протягом ночі, або, у випадку перехресно-видової гомології, при 45 °C із 0,5 x НХЦ; з подальшим промиванням двічі при 65 °C протягом 20 хв кожним з 2x, 0,5x і 0,2 x НХЦ, що містить 0,1 % натрію лаурилсульфату. Такі послідовності, що гібридизуються з ДНК, також знаходяться в межах контексту даного винаходу, оскільки існують нуклеотидні послідовності, які, в результаті виродженості коду, кодують поліпептид антитіла, який кодується послідовністю ДНК, що гібридизується, і послідовності амінокислот, які кодуються такими послідовностями нуклеїнових кислот. У деяких варіантах, варіанти CDR містять послідовності нуклеїнових кислот і послідовності амінокислот, кодовані такими послідовностями, що гібридизуються з одним або більше CDR в межах послідовностей, відзначених вище (індивідуальні CDR можуть легко бути визначені у світлі фіг. 2A-3D, та інші варіанти на фіг. 3CCC-3JJJ і 15A-15D). Вираз "селективно гібридизуватися" в даному контексті позначає детектоване і селективне зв'язування. Полінуклеотиди, олігонуклеотиди та їх фрагменти відповідно до винаходу селективно гібридизуються з ланцюгами нуклеїнової кислоти в умовах гібридизації і промивання, які мінімізують кількості детектованого зв'язування з неспецифічними нуклеїновими кислотами, що піддаються визначенню. Умови високої суворості можуть застосовуватися для забезпечення умов селективної гібридизації, як відомо з рівня техніки і обговорюється в даному описі. Загалом, гомологія послідовностей нуклеїнових кислот між полінуклеотидами, олігонуклеотидами і фрагментами за винаходом і цільовою послідовністю нуклеїнової кислоти становитиме, щонайменше, 80 %, і більше типово, із збільшенням гомології, щонайменше, до 85 %, 90 %, 95 %, 99 % і 100 %. Дві послідовності амінокислот гомологічні, якщо існує часткова або повна ідентичність між ними. Наприклад, гомологія 85 % означає, що 85 % амінокислот ідентичні, якщо дві послідовності вирівняні для максимальної відповідності. Проміжки (у будь-якій з двох співпадаючих послідовностей) дозволені для максимізації відповідності; довжина проміжку 5 або менш є переважною, причому 2 або менш є більш переважною. Альтернативно і переважно, дві послідовності білка (або поліпептидні послідовності, що походять від них, завдовжки, щонайменше, 30 амінокислот) є гомологічними, в тому значенні, в якому даний термін використовується в даному описі, якщо для них бал вирівнювання становить більше 5 (у одиницях стандартного відхилення), з використанням програми ALIGN з матрицею даних мутації і штрафом проміжку 6 або більше. Див. Dayhoff, M. Про., в *Atlas of Protein Sequence and Structure*, pp. 101-110 (Volume 5, National Biomedical Research Foundation (1972)) і доповнення 2

до даного тому, стор. 1-10. Дві послідовності або їх частини, переважніше, є гомологічними, якщо ідентичність їх амінокислот становить $\geq 50\%$, при оптимальному вирівнюванні з використанням програми ALIGN. Термін "відповідає" використовується в даному описі для позначення того, що послідовність полінуклеотиду гомологічна (тобто, ідентична, але не зв'язана суворо еволюційно) всій або частині референтного полінуклеотиду, або що послідовність поліпептиду ідентична послідовності референтного поліпептиду. На протилежність цьому, термін "комплементарний" використовується в даному описі для позначення того, що комплементарна послідовність гомологічна всій або частині послідовності референтного полінуклеотиду. Для ілюстрації, нуклеотидна послідовність "TATAC" відповідає референтній послідовності "TATAC" і комплементарна референтній послідовності "GTATA".

ОДЕРЖАННЯ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНИХ БІЛКІВ (НАПРИКЛАД, АНТИТІЛ)

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки (такі як антитіла) одержують шляхом імунізації антигеном (наприклад, PCSK9). У деяких варіантах антитіла можуть бути продуковані шляхом імунізації повнорозмірним PCSK9, розчинною формою PCSK9, тільки каталітичним доменом, зрілою формою PCSK9, показаною на фіг. 1A, вкороченою варіантною формою PCSK9 або його фрагментом. У деяких варіантах антитіла за винаходом можуть бути поліклональними або моноклональними, та/або можуть бути рекомбінантними антитілами. У деяких варіантах антитіла за винаходом є людськими антитілами, одержаними, наприклад, імунізацією трансгенних тварин, здатних до продукування людських антитіл (див., наприклад, опубліковану заявку РСТ WO 93/12227).

У деяких варіантах можуть застосовуватися деякі стратегії, щоб маніпулювати властивими антитілу властивостями, такими як спорідненість антитіла до його мішені. Такі стратегії включають, не обмежуючись ними, використання сайт-специфічного або випадкового мутагенезу молекули полінуклеотиду, кодуєчої антитіло, щоб генерувати варіант антитіла. У деяких варіантах така генерація завершується скринінгом варіантів антитіла, які демонструють бажану зміну, наприклад підвищену або знижену спорідненість.

У деяких варіантах залишки амінокислоти, що є мішенню в стратегіях мутагенезу, є залишками CDR. У деяких варіантах мішенню служать амінокислоти в каркасних ділянках варіабельних доменів. У деяких варіантах показано, що такі каркасні ділянки вносять свій внесок у властивості зв'язування з мішенню деяких антитіл. Див., наприклад, Hudson, Curr. Opin. Biotech., 9:395-402 (1999) і процитовані в ній посилання.

У деяких варіантах одержують бібліотеки меншого розміру з ефективнішим скринінгом варіантів антитіла шляхом обмеження випадкового або сайт-спрямованого мутагенезу сайтами гіпермутації в CDR, які є сайтами, відповідними областям, схильним до мутації в ході соматичного процесу дозрівання спорідненості. Див., наприклад, Chowdhury & Pastan, Nature Biotech., 17: 568-572 (1999) і процитовані в ній посилання. У деяких варіантах певні види елементів ДНК можуть використовуватися для ідентифікації сайтів гіпермутації, зокрема, але, не обмежуючись ними, деякі прямі і зворотні повтори, деякі консенсусні послідовності, деякі вторинні структури і деякі паліндроми. Наприклад, такі елементи ДНК, які можуть використовуватися для ідентифікації сайтів гіпермутації включають, не обмежуючись ними, послідовність тетраоснови, що містить пурин (А або G), з подальшим гуаніном (G), і далі піримідин (С або Т), з подальшим аденозином або тимідином (А або Т) (тобто, A/G-G-C/T-A/T). Інший приклад елементу ДНК, який може використовуватися для ідентифікації сайтів гіпермутації, - це кодон серину, A-G-C/T.

ОДЕРЖАННЯ ПОВНІСТЮ ЛЮДСЬКИХ АЗБ (НАПРИКЛАД, АНТИТІЛ)

У деяких варіантах техніка показу фага застосовується для генерації моноклональних антитіл. У деяких варіантах така техніка дає повністю людські моноклональні антитіла. У деяких варіантах полінуклеотид, що кодує одинарний Fab або Fv фрагмент антитіла, експресується на поверхні частинки фага. Див., наприклад, Hoogenboom et al., J. Mol. Biol., 227: 381 (1991); Marks et al., J Mol Biol 222: 581 (1991); патент США 5,885,793. У деяких варіантах проводять "скринінг" фага, щоб ідентифікувати фрагменти антитіла, які володіють спорідненістю до мішені. Таким чином, деякі з цих процесів імітують імунну селекцію шляхом показу репертуарів фрагментів антитіл на поверхні волоконного бактеріофага і подальшої селекції фага за їх зв'язуванням з мішенню. У деяких з таких методик виділені функціональні нейтралізуючі фрагменти антитіл з високою спорідненістю. У деяких з таких варіантів (обговорюваних більш детально нижче), повний репертуар генів людських антитіл створений шляхом клонування природним чином реорганізованих генів V людини з лімфоцитів периферичної крові. Див., наприклад, Mullinax et al., Proc Natl Acad Sci (USA), 87: 8095-8099 (1990).

Відповідно до деяких варіантів, антитіла за винаходом одержують з використанням трансгенної миші, організм якої містить істотну частину вставленого генома, що продукує

людське антитіло, але у якій присутній дефіцит продукування ендogenous, мишачих антитіл. Такі миші здатні до продукування молекул людського імуноглобуліну і антитіл, і нездатні до продукування молекул мишачого імуноглобуліну і антитіл. Технології, використовувані для досягнення даного результату, розкриті в патентах, заявках і посиланнях, наведених в даному описі. У деяких варіантах можна застосовувати, наприклад, такі способи, як розкриті в опублікованій заявці PCT WO 98/24893 або в Mendez et al., *Nature Genetics*, 15:146-156 (1997), які таким чином включені шляхом посилання для будь-якої мети.

Загалом, повністю людські моноклональні АЗБ (наприклад, антитіла), специфічні відносно PCSK9, можуть бути одержані, як вказано нижче. Трансгенних мишей, які несуть людські гени імуноглобуліну, імунізують цільовим антигеном, наприклад, PCSK9, і одержують лімфатичні клітини мишей (наприклад, В-клітини), що експресують антитіла. Здійснюють злиття таких виділених клітин з лінією клітин мієлоїдного типу, щоб одержати безсмертні лінії клітин гібридами, і такі лінії клітин гібридами піддають скринінгу та селекції, щоб ідентифікувати лінії клітин гібридами, які продукують антитіла, специфічні відносно цільового антигену. У деяких варіантах запропоноване одержання лінії клітин гібридами, яка продукує антитіла, специфічні відносно PCSK9.

У деяких варіантах повністю людські антитіла продукують, забезпечуючи контакт спленоцитів людини (В- або Т-клітини) з антигеном *in vitro*, з подальшим введенням таких клітин імуноскомпрометованій миші, наприклад, SCID або *nod/SCID*. Див., наприклад, Brams et al., *J. Immunol.* 160: 2051-2058 (1998); Carballido et al., *Nat. Med.*, 6: 103-106 (2000). У деяких з таких підходів, енграфтмент ембріональної тканини людини мишам SCID (SCID-hu) приводить до тривалого гемопоезу і розвитку людських Т-клітин. Див., наприклад, McCune et al., *Science*, 241:1532-1639 (1988); Ifversen et al., *Sem. Immunol.*, 8:243-248 (1996). В деяких випадках, гуморальна імунна реакція у таких химерних мишей залежить від спів-розвитку людських Т-клітин в організмі тварин. Див., наприклад, Martensson et al., *Immunol.*, 83:1271-179 (1994). У деяких підходах, лімфоцити периферичної крові людини пересаджують мишам SCID. Див., наприклад, Mosier et al., *Nature*, 335:256-259 (1988). У деяких з таких варіантів, якщо такі пересаджені клітини обробляють праймувальним агентом, таким як стафілококовий ентеротоксин А (СЕА), або моноклональними антитілами проти CD40 людини, знайдені вищі рівні продукування В-клітин. Див., наприклад, Martensson et al., *Immunol.*, 84: 224-230 (1995); Murphy et al., *Blood*, 86:1946-1953 (1995).

Таким чином, в деяких варіантах повністю людські антитіла можуть бути продукують експресією рекомбінантної ДНК в клітинах-хазяях або експресією в клітинах гібридами. В інших варіантах антитіла можуть бути продукують з використанням методів показу фага, описаних в даному описі.

Антитіла, описані в даному описі, одержували з використанням технології XenoMouse®, як описано в даному описі. Такі миші здатні до продукування молекул людського імуноглобуліну і антитіл і нездатні до продукування молекул мишачого імуноглобуліну і антитіл. Технології, використовувані для досягнення такого результату, розкриті в патентах, заявках і посиланнях, наведених в розділі "Рівень техніки" даного опису. Зокрема, однак, переважний варіант одержання трансгенних мишей і антитіл від них розкритий в патентній заявці США, серійний номер 08/759,620, поданий 3 грудня 1996 р., і Міжнародних патентних заявках WO 98/24893, опублікованій 11 червня 1998 р., і WO 00/76310, опублікованій 21 грудня 2000 р., розкриття яких, таким чином, включено шляхом посилання. Див. також Mendez et al., *Nature Genetics*, 15:146-156 (1997), розкриття якої, таким чином, включено шляхом посилання.

За допомогою застосування такої технології, одержані повністю людські моноклональні антитіла до різних антигенів. По суті, лінії мишей XenoMouse® імунізують цільовим антигеном (наприклад, PCSK9), лімфатичні клітини (наприклад, В-клітини) виділяють у гіперімунізованих мишей, і здійснюють злиття виділених лімфоцитів з лінією клітин мієлоїдного типу, щоб одержати безсмертні лінії клітин гібридами. Такі лінії клітин гібридами піддають скринінгу і селекції, щоб ідентифікувати лінії клітин гібридами, які продукують антитіла, специфічні відносно цільового антигену. У даному описі запропоновані способи одержання множинних ліній клітин гібридами, які продукують антитіла, специфічні відносно PCSK9. Крім того, в даному описі запропонована характеристика антитіл, продукують такими лініями клітин, зокрема, аналізи послідовності нуклеотидів і амінокислот важких і легких ланцюгів таких антитіл.

Одержання порід мишей XenoMouse® додатково обговорюється та ілюструється в патентних заявках США, серійний номер 07/466,008, поданий 12 січня 1990 р., 07/610,515, поданий 8 листопада 1990 р., 07/919,297, поданий 24 липня 1992 р., 07/922,649, поданий 30 липня 1992 р., 08/031,801, поданий 15 березня 1993 р., 08/112,848, поданий 27 серпня 1993 р., 08/234,145, поданий 28 квітня 1994 р., 08/376,279, поданий 20 січня 1995 р., 08/430,938, поданий

27 квітня 1995 р., 08/464,584, поданий 5 червня 1995 р., 08/464,582, поданий 5 червня 1995 р., 08/463,191, поданий 5 червня 1995 р., 08/462,837, поданий 5 червня 1995 р., 08/486,853, поданий 5 червня 1995 р., 08/486,857, поданий 5 червня 1995 р., 08/486,859, поданий 5 червня 1995 р., 08/462,513, поданий 5 червня 1995 р., 08/724,752, поданий 2 жовтня 1996 р., 08/759,620, поданий 3 грудня 1996 р., публікації США 2003/0093820, поданий 30 листопада 2001 р., і патентах США 6,162,963, 6,150,584, 6,114,598, 6,075,181 і 5,939,598, а також японських патентах 3 068 180 В2, 3 068 506 В2 і 3 068 507 В2. Див. також Європейський Патент EP 0 463 151 В1, наданий для публікації 12 червня 1996 р., Міжнародну патентну заявку WO 94/02602, опубліковану 3 лютого 1994 р., Міжнародну патентну заявку WO 96/34096, опубліковану 31 жовтня 1996 р., WO 98/24893, опубліковану 11 червня 1998 р., WO 00/76310, опубліковану 21 грудня 2000 р. Розкриття кожного з процитованих вище патентів, заявок і посилань, таким чином, включено шляхом посилання в повному обсязі.

В альтернативному підході інші, зокрема, GenPharm International, Inc., застосовували підхід "мінілокусу". У підході мінілокусу, екзогенний локус Ig імітують шляхом введення фрагментів (індивідуальні гени) локусу Ig. Таким чином, один або більше генів V_H , один або більше генів D_H , один або більше генів J_H , константна ділянка μ , δ , ϵ , звичайно, друга константна ділянка (переважно, константна ділянка γ) формують конструкт для вставки в організм тварини. Даний підхід описаний в патенті США 5,545,807, виданому Surani із співавт., і патентах США 5,545,806, 5,625,825, 5,625,126, 5,633,425, 5,661,016, 5,770,429, 5,789,650, 5,814,318, 5,877,397, 5,874,299 і 6,255,458, кожен з яких виданий Lonberg і Kay, патентах США 5,591,669 і 6,023,010, виданих Krimpenfort і Berns, патентах США 5,612,205, 5,721,367 і 5,789,215, виданих Berns із співавт., і патенті США 5,643,763, виданому Choi і Dunn, патентних заявках США GenPharm International, серійний номер 07/574,748, поданий 29 серпня 1990 р., 07/575,962, поданий 31 серпня 1990 р., 07/810,279, поданий 17 грудня 1991 р., 07/853,408, поданий 18 березня 1992 р., 07/904,068, поданий 23 червня 1992 р., 07/990,860, поданий 16 грудня 1992 р., 08/053,131, поданий 26 квітня 1993 р., 08/096,762, поданий 22 липня 1993 р., 08/155,301, поданий 18 листопада 1993 р., 08/161,739, поданий 3 грудня 1993 р., 08/165,699, поданий 10 грудня 1993 р., 08/209,741, поданий 9 березня 1994 р., розкриття яких, таким чином, включено шляхом посилання. Див. також Європейський патент № 0 546 073 В1, Міжнародні патентні заявки WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 і WO 98/24884 і патент США 5,981,175, розкриття яких, таким чином, включено шляхом посилання в повному обсязі. Див. також Taylor et al., 1992, Chen et al., 1993, Tuaillon et al., 1993, Choi et al., 1993, Lonberg et al., (1994), Taylor et al., (1994), і Tuaillon et al., (1995), Fishwild et al., (1996), розкриття яких, таким чином, включено шляхом посилання в повному обсязі.

Kirin також продемонстрував генерацію людських антитіл мишами, яким були введені, шляхом мікроклітинного злиття, великі фрагменти хромосом або повнорозмірні хромосоми. Див. Європейські патентні заявки 773 288 і 843 961, розкриття яких, таким чином, включено шляхом посилання. Додатково, одержані миші KMTM, які є результатом схрещування мишей Tc Kirin з мінілокусними мишами Medarex (Humab). Такі миші несуть людську трансхромосому IgH мишей Kirin і трансгенні ланцюги капа мишей Genpharm (Ishida et al., Cloning Stem Cells (2002) 4:91-102).

Людські антитіла також можуть бути одержані за способами *in vitro*. Відповідні приклади включають, не обмежуючись ними, показ фага (CAT, Morphosys, Dyax, Biosite/Medarex, Хома, Symphogen, Alexion (у минулому Proliferon), Affimed), показ рибосоми (CAT), показ дріжджів, тощо.

У деяких варіантах антитіла, описані в даному описі, містять важкі ланцюги IgG4 людини, а також важкі ланцюги IgG2. Антитіла також можуть належати до інших людських ізотипів, зокрема, IgG1. Антитіла володіли високою спорідненістю, звичайно з Kd від приблизно 10^{-6} до приблизно 10^{-13} М або нижче, при вимірюванні різними методами.

Слід розуміти, що антитіла можуть експресуватися в інших лініях клітин, окрім ліній клітин гібридами. Послідовності, що кодують конкретні антитіла, можуть використовуватися для перетворення відповідної ссавцевої клітини-хазяїна. Трансформація може бути здійснена за будь-яким відомим способом для введення полінуклеотидів в клітину-хазяїна, зокрема, наприклад, пакуванням полінуклеотиду у вірус (або у вірусний вектор) і трансфекцію клітини-хазяїна вірусом (або вектором) або за методиками трансфекції, відомими з рівня техніки, наприклад, патенти США 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461 і 4,959,455 (вказані патенти, таким чином, включені до даного опису шляхом посилання). Використовувана методика трансформації залежить від хазяїна, який підлягає трансформації. Способи введення гетерологічних полінуклеотидів в клітини ссавців добре відомі з рівня техніки і включають

опосередковану декстраном трансфекцію, осадження кальцію фосфатом, опосередковану полібреном трансфекцію, злиття протопластів, електропорацію, інкапсуляцію полінуклеотиду(ів) у ліпосому і пряму мікроін'єкцію ДНК в ядра.

Доступні лінії клітин ссавців як хазяїни для експресії добре відомі з рівня техніки і включають численні безсмертні лінії клітин, доступних від Американської Колекції Типових Культур (АКТК), зокрема, але, не обмежуючись ними, клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), клітини HeLa, ниркові клітини дитинчат хом'яка (BHK), ниркові клітини мавпи (COS), клітини гепатоцелюлярної карциноми людини (наприклад, Нер G2), клітини ниркового епітелію людини 293, і цілий ряд інших ліній клітин. Особливо переважні лінії клітин вибирають шляхом відбору ліній клітин з високими рівнями експресії і продукуванням антитіл з конститутивними властивостями зв'язування з PCSK9.

У деяких варіантах антитіла та/або АЗБ продукує, щонайменше, одна з наступних гібридом: 21B12, 31H4, 16F12, будь-які інші гібридами, наведені в табл. 2 або розкриті в прикладах. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки зв'язуються з PCSK9 з константою дисоціації (KD) менше ніж приблизно 1 nM, наприклад, від 1000 pM до 100 pM, від 100 pM до 10 pM, від 10 pM до 1 pM та/або від 1 pM до 0,1 pM або менше.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять молекулу імуноглобуліну, щонайменше, одного з ізотипів IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE, IgA, IgD і IgM. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг капа та/або людський важкий ланцюг. У деяких варіантах важкий ланцюг належить до ізотипу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE, IgA, IgD або IgM. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки клоновані для експресії в клітинах ссавців. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять іншу константну ділянку, окрім будь-якої з константних ділянок ізотипу IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE, IgA, IgD і IgM.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг лямбда і людський важкий ланцюг IgG2. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг лямбда і людський важкий ланцюг IgG4. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг лямбда і людський важкий ланцюг IgG1, IgG3, IgE, IgA, IgD або IgM. В інших варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг капа і людський важкий ланцюг IgG2. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг капа і людський важкий ланцюг IgG4. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять людський легкий ланцюг капа і людський важкий ланцюг IgG1, IgG3, IgE, IgA, IgD або IgM. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять варіабельні ділянки антитіл, лігвані з константною ділянкою, яка не є ані константною ділянкою для ізотипу IgG2, ані константною ділянкою для ізотипу IgG4. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки клоновані для експресії в клітинах ссавців.

У деяких варіантах консервативні модифікації важких і легких ланцюгів антитіл, щонайменше, із однієї з ліній гібридами: 21B12, 31H4 і 16F12 (і відповідні модифікації кодуєчих нуклеотидів) даватимуть антитіла проти PCSK9, володіючи функціональними і хімічними характеристиками, подібними до антитіл з ліній гібридами: 21B12, 31H4 і 16F12. І, навпаки, в деяких варіантах істотні модифікації функціональних та/або хімічних характеристик антитіл проти PCSK9 можуть бути досягнуті шляхом вибору заміни в послідовності амінокислот важких і легких ланцюгів, які істотно відрізняються за їх впливом на збереження (а) структури молекулярного скелета основи в ділянці заміни, наприклад, як листової або спіральної конформації, (б) заряду або гідрофобності молекули на цільовому сайті, або (в) більшої частини бічного ланцюга.

Наприклад, "консервативна заміна амінокислоти" може включати заміну природного залишку амінокислоти неприродним залишком, таким чином, що присутній незначний або відсутній вплив на полярність або заряд залишку амінокислоти в даному положенні. Крім того, будь-який природний залишок в поліпептиді також може бути замінений аланіном, як було описано раніше для "аланінсканувального мутагенезу".

Бажані заміни (консервативні або неконсервативні) амінокислот можуть бути визначені фахівцем в даній галузі в той час, коли такі заміни будуть бажаними. У деяких варіантах заміни амінокислот можуть використовуватися для ідентифікації значущих залишків антитіл проти PCSK9, або підвищення або зниження спорідненості антитіл до PCSK9, як описано в даному описі.

У деяких варіантах антитіла за даним винаходом можуть експресуватися в інших лініях клітин, окрім ліній клітин гібридами. У деяких варіантах послідовності, що кодують конкретні антитіла, можуть використовуватися для трансформації придатної ссавцевої клітини-хазяїна. Відповідно до деяких варіантів, трансформація може бути здійснена за будь-яким відомим способом для введення полінуклеотидів в клітину-хазяїна, зокрема, наприклад, пакуванням

полінуклеотиду у вірус (або у вірусний вектор) і трансфекцію клітини-хазяїна вірусом (або вектором) або за методиками трансфекції, відомими з рівня техніки, наприклад, патенти США 4,399,216, 4,912,040, 4,740,461 і 4,959,455 (вказані патенти, таким чином, включені до даного опису шляхом посилання для будь-якої мети). У деяких варіантах використовується методика

5 трансформації може залежати від хазяїна, який підлягає трансформації. Способи введення гетерологічних полінуклеотидів в клітини ссавців добре відомі з рівня техніки і включають, не обмежуючись ними, опосередковану декстраном трансфекцію, осадження кальцію фосфатом, опосередковану полібреном трансфекцію, злиття протопласта, електропорацію, інкапсуляцію полінуклеотиду(ів) в ліпосоми і пряму мікроін'єкцію ДНК в ядра.

10 Доступні лінії клітин ссавців як хазяїни для експресії добре відомі з рівня техніки і включають численні безсмертні лінії клітин, доступні від Американської Колекції Типових Культур (АКТК), зокрема, але, не обмежуючись ними, клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), клітини HeLa, ниркові клітини дитинчат хом'яка (ВНК), ниркові клітини мавпи (COS), клітини гепатоцелюлярної карциноми людини (наприклад, Нер G2), клітини ниркового епітелію людини 293, і цілий ряд

15 інших ліній клітин. У деяких варіантах лінії клітин можуть бути вибрані шляхом відбору ліній клітин з високими рівнями експресії і продукуванням антитіл з конститутивними властивостями зв'язування з фактором росту гепатоцитів (ФРГ). Придатні вектори експресії для ссавцевих клітин-хазяїнів добре відомі.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки містять один або більше поліпептидів. У

20 деяких варіантах будь-яка з різноманітних систем вектор експресії/хазяїн може використовуватися для експресії молекул полінуклеотиду, кодуючих поліпептиди, що містять один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ. Такі системи включають, не обмежуючись ними, мікроорганізми, наприклад, бактерії, трансформовані рекомбінантним бактеріофагом, плазмиду або космідні вектори експресії ДНК; дріжджі, трансформовані

25 дріжджовими векторами експресії; системи клітин комах, інфіковані вірусними векторами експресії (наприклад, бакуловірус); системи рослинних клітин, трансфіковані вірусними векторами експресії (наприклад, вірус мозаїки цвітної капусти, CaMV, вірус мозаїки тютюну, TMV) або трансформовані бактеріальними векторами експресії (наприклад, Ті або плазміда рBR322); або системи тваринних клітин.

У деяких варіантах поліпептид, що містить один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ, рекомбінантно експресується в дріжджах. У деяких з таких варіантів використовуються комерційно доступні системи експресії, наприклад, система експресії *Pichia* (Invitrogen, Сан Дієго, Каліфорнія), відповідно до інструкцій виробника. У деяких варіантах така система залежить від послідовності рге-рго-альфа для спрямування секреції. У деяких

35 варіантах транскрипцією вставки управляє промотор алкогільоксидази (АОХ1) в умовах індукції метанолом.

У деяких варіантах виділений поліпептид, що містить один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ, очищують із середовища культивування дріжджів. У деяких варіантах способи, використовувані для очищення поліпептиду із середовища культивування дріжджів, є

40 такими ж, як застосовуються для очищення поліпептиду від супернатантів бактеріальних клітин і ссавцевих клітин.

У деяких варіантах нуклеїнова кислота, що кодує поліпептид, який містить один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ, клонувана у вектор експресії бакуловірусу, наприклад, pVL1393 (PharMingen, Сан Дієго, Каліфорнія). У деяких варіантах такий вектор може

45 застосовуватися згідно вказівок виробника (PharMingen) для інфікування клітин *Spodoptera frugiperda* у вільних від білка середовищах sf9 і продукування рекомбінантного поліпептиду. У деяких варіантах поліпептид очищають і концентрують із такого середовища з використанням колонки гепарин-Сефароза (Pharmacia).

У деяких варіантах поліпептид, що містить один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ, експресується в системі комах. Деякі системи комах для експресії

50 поліпептиду добре відомі фахівцям в даній галузі. В одній із таких систем, вірус ядерного поліедрузу *Autographa californica* (AcNPV) використовується як вектор для експресії чужорідних генів в клітинах *Spodoptera frugiperda* або в личинках *Trichoplusia*. У деяких варіантах молекула нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептид, може бути вставлена в несуттєвий ген вірусу,

55 наприклад, в межах гена поліедрусу, і розміщена під контролем промотору для вказаного гена. У деяких варіантах успішна вставка молекули нуклеїнової кислоти буде утримувати несуттєвий ген в неактивному стані. У деяких варіантах така інактивація дає детектовану характеристику. Наприклад, інактивація гена поліедрусу приводить до утворення вірусу без оболонкового білка.

У деяких варіантах рекомбінантні віруси можуть використовуватися для інфікування клітин *S. frugiperda* або личинок *Trichoplusia*. Див., наприклад, Smith et al., J. Virol., 46: 584 (1983); Engelhard et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 91: 3224-7 (1994).

У деяких варіантах поліпептиди, що містять один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ, одержують в бактеріальних клітинах, продукованими у вигляді нерозчинних тілець включення в бактеріях. У деяких варіантах клітини-хазяїни, що містять такі тільця включення, відокремлюють центрифугуванням; промивають в 0,15 М NaCl, 10 мМ Трис, рН 8, 1 мМ ЕДТА; та обробляють 0,1 мг/мл лізоциму (Sigma, Сент-Луїс, Міссурі) протягом 15 хв при кімнатній температурі. У деяких варіантах лізат освітлюють ультразвуком, та уламки клітин гранулюють центрифугуванням протягом 10 хв із швидкістю $12\,000 \times g$. У деяких варіантах гранулу, що містить поліпептид, ресуспендують в 50 мМ Трис, рН 8, і 10 мМ ЕДТА; нашаровують на 50 % гліцерин; і центрифугують протягом 30 хв при $6000 \times g$. У деяких варіантах така гранула може бути ресуспендована в стандартному буферизованому фосфатом сольовому розчині (ФБР), вільному від Mg^{++} і Ca^{++} . У деяких варіантах поліпептид додатково очищують, фракціонуючи ресуспендовану гранулу в денатуруючому натрій лаурилсульфат-поліакриламідному гелі (див., наприклад, Sambrook із співавт..., вище). У деяких варіантах такий гель може бути просочений 0,4 М KCl для візуалізації білка, який може бути вирізаний та електроелюований в буфері для аналізу на гелі, що не містить натрію лаурилсульфату. Відповідно до деяких варіантів, злитий білок, глутатіон-S-трансфераза (ГСТ) виробляється в бактеріях як розчинний білок. У деяких варіантах такий злитий білок ГСТ очищують з використанням модуля очищення ГСТ (Pharmacia).

У деяких варіантах бажано "повторно згорнути" деякі поліпептиди, наприклад, поліпептиди, що містять один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ. У деяких варіантах такі поліпептиди продукують з використанням деяких рекомбінантних систем, обговорюваних в даному описі. У деяких варіантах поліпептиди "повторно згортають" та/або окиснюють, щоб сформувати бажану третинну структуру та/або генерувати дисульфідні зв'язки. У деяких варіантах така структура та/або зв'язки мають відношення до певної біологічної активності поліпептиду. У деяких варіантах повторне згортання здійснюють з використанням будь-якої із цілого ряду методик, відомих з рівня техніки. Приклади способів включають, не обмежуючись ними, контакт із солюбілізуючим поліпептид агентом, звичайно, при рН вище 7, в присутності хаотропного агента. Прикладом хаотропного агента є гуанідин. У деяких варіантах розчин для повторного згортання/окиснення також містить відновлювальний агент і окиснену форму такого відновлювального агента. У деяких варіантах відновлювальний агент і його окиснена форма присутні у співвідношенні, яке генеруватиме конкретний редокс-потенціал, що дозволяє дисульфідне перетасування. У деяких варіантах таке перетасування дозволяє утворення цистеїнових містків. Приклад редокс-пар включає, не обмежуючись ними, цистеїн/цистамін, глутатіон/дитіобісглутатіон, міді хлорид, дитіотрейтол ДТТ/дитіан ДТТ і 2-меркаптоетанол (bME)/дитіо-bME. У деяких варіантах, співрозчинник використовується для підвищення ефективності повторного згортання. Приклади співрозчинників включають, не обмежуючись ними, гліцерин, поліетиленгліколь з різною молекулярною масою та аргінін.

У деяких варіантах проводять істотне очищення поліпептиду, що містить один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ. Деякі методи очищення білка відомі фахівцям в даній галузі. У деяких варіантах очищення білка включає фракціонування неочищеної речовини для відокремлення поліпептидних частинок від не поліпептидних частинок. У деяких варіантах поліпептиди очищають з використанням хроматографічних та/або електрофоретичних методів. Приклади методів очищення включають, не обмежуючись ними, осадження сульфатом амонію; осадження ПЕГ; імунопреципітацію; денатурування нагріванням з подальшим центрифугуванням; хроматографію, зокрема, але, не обмежуючись ними, афінну хроматографію (наприклад, протеїн-А-сефароза), іонообмінну хроматографію, ексклюзійну хроматографію та обернено-фазову хроматографію; гель-фільтрацію; хроматографію на гідроксиапатиті; ізоелектричне фокусування; електрофорез на поліакриламідному гелі; і комбінації вказаних та інших методів. У деяких варіантах поліпептид очищають швидкою рідинною хроматографією білка або рідинною хроматографією з високим тиском (ВЕРХ). У деяких варіантах стадії очищення можуть бути модифіковані, або деякі стадії можуть бути опущені, та все ж даватимуть придатний спосіб одержання істотною мірою очищеного поліпептиду.

У деяких з варіантів кількісно визначають ступінь очищення препарату поліпептиду. Деякі способи кількісного визначення ступеню очищення відомі фахівцям в даній галузі. Деякі приклади способів включають, не обмежуючись ними, визначення специфічної активності зв'язування препарату і оцінку кількості поліпептиду в препараті методом SDS/PAGE. Деякі

приклади способів кількісної оцінки очищення препарату поліпептиду включають обчислення активності зв'язування препарату та порівняння її з активністю зв'язування початкового екстракту. У деяких варіантах результати такого обчислення виражають як "кратність очищення". Одиниці, використовувані для кількісного представлення активності зв'язування, залежать від конкретного аналізу, що проводиться.

У деяких варіантах поліпептид, що містить один або більше компонентів АЗБ або безпосередньо АЗБ, частково очищений. У деяких варіантах часткове очищення може бути здійснене з використанням меншої кількості стадій очищення або різних форм однієї і тієї ж загальної схеми очищення. Наприклад, в деяких варіантах катіонообмінна колонкова хроматографія, що проводиться з використанням приладу для ВЕРХ, загалом, даватиме більшу "кратність очищення", ніж така ж методика з використанням системи хроматографії з низьким тиском. У деяких варіантах способи, що дають нижчий ступінь очищення, можуть надавати перевагу з точки зору загального виходу поліпептиду або збереження у поліпептиду активності зв'язування.

В деяких випадках, електрофоретична міграція поліпептиду може варіювати, іноді значно, за різних умов SDS/PAGE. Див., наприклад, Caraldi et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 76: 425 (1977). Слід розуміти, що в різних умовах електрофорезу очевидна молекулярна маса очищеного або частково очищеного поліпептиду може відрізнятися.

ПРИКЛАДИ ЕПІТОПІВ

Запропоновані епітопи, з якими зв'язуються анти-PCSK9 антитіла. У деяких варіантах епітопи, з якими зв'язуються розкриті в даному описі антитіла, є особливо придатними. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки, які зв'язуються з будь-яким з епітопів, що зв'язуються з антитілами, описаними в даному описі, є придатними. У деяких варіантах епітопи, зв'язані з будь-яким із антитіл, наведених в табл. 2 і на фіг. 2 і 3, є особливо придатними. У деяких варіантах епітоп розташований на каталітичному домені PCSK9.

У деяких варіантах епітоп PCSK9 може використовуватися для попередження (наприклад, зменшення) зв'язування анти-PCSK9 антитіла або антигензв'язувального білка з PCSK9. У деяких варіантах епітоп PCSK9 може використовуватися для зменшення зв'язування анти-PCSK9 антитіла або антигензв'язувального білка з PCSK9. У деяких варіантах епітоп PCSK9 може використовуватися, щоб істотною мірою перешкодити зв'язуванню анти-PCSK9 антитіла або антигензв'язувального білка з PCSK9.

У деяких варіантах епітоп PCSK9 може використовуватися для виділення антитіл або антигензв'язувальних білків, що зв'язуються з PCSK9. У деяких варіантах епітоп PCSK9 може використовуватися для генерації антитіл або антигензв'язувальних білків, що зв'язуються з PCSK9. У деяких варіантах епітоп PCSK9 або послідовність, що містить епітоп PCSK9, може використовуватися як імуногенний засіб для генерації антитіл або антигензв'язувальних білків, що зв'язуються з PCSK9. У деяких варіантах епітоп PCSK9 можна вводити тварині, і антитіла, що зв'язуються з PCSK9, можуть бути згодом одержані від тварини. У деяких варіантах епітоп PCSK9 або послідовність, що містить епітоп PCSK9, може використовуватися, щоб перешкодити нормальній опосередкованій PCSK9 активності, такій як асоціація PCSK9 з ЛПНЩР.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки, розкриті в даному описі, зв'язуються специфічно з N-кінцевим рго-доменом, субтилізин-подібним каталітичним доменом та/або С-кінцевим доменом. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з жолобком зв'язування PCSK-9 із субстратом (описаний в Cunningham із співавт., включена до даного опису в повному обсязі шляхом посилання).

У деяких варіантах домен(и)/ділянка(ки), що містить залишки, які знаходяться у контакті з або приховані антитілом, може бути ідентифікований шляхом мутації конкретних залишків в PCSK9 (наприклад, антиген дикого типу) і визначення того, чи може антигензв'язувальний білок зв'язуватися з мутантним або варіантним білком PCSK9. Шляхом створення ряду індивідуальних мутацій, можуть бути ідентифіковані залишки, які відіграють пряму роль в зв'язуванні або які знаходяться в достатній близькості до антитіла, таким чином, що мутація може вплинути на зв'язування між антигензв'язувальним білком та антигеном. Визначення таких амінокислот може пролити світло на домен(и) або ділянку(ки) антигену, які містять залишки у контакті з антигензв'язувальним білком або вкриті антитілом. Такий домен може містити епітоп зв'язування з антигензв'язувальним білком. В одному з конкретних прикладів даного загального підходу використовується протокол сканування аргініну/глутамінової кислоти (див., наприклад, Nanevich, T., et al., 1995, J. Biol. Chem., 270:37, 21619-21625 і Zupnick, A., et al., 2006, J. Biol. Chem., 281:29, 20464-20473). В цілому, аргініном і глутаміновою кислотою замінюють (звичайно, індивідуально) амінокислоти в поліпептиді дикого типу, оскільки дані амінокислоти заряджені та

об'ємні, і, таким чином володіють потенціалом руйнування зв'язування між антигензв'язувальним білком і антигеном на ділянці антигену, де здійснена мутація. Залишки аргініну, які присутні в антигені дикого типу, замінюють глутаміновою кислотою. Одержують спектр таких індивідуальних мутантів, і одержані результати зв'язування аналізують з метою визначення того, які залишки впливають на зв'язування.

Модифікація (наприклад, зменшення або збільшення) зв'язування між антигензв'язувальним білком і варіантом PCSK9 в даному описі означає, що присутня зміна спорідненості зв'язування (наприклад, виміряна відомими методами, такими як випробування Biacore або аналіз на основі гранул, описані в прикладах нижче), EC₅₀ та/або зміна (наприклад, зменшення) загальної ємності зв'язування антигензв'язувального білка (наприклад, за даними зменшення Bmax на графіку концентрації антигензв'язувального білка проти концентрації антигену). Значна зміна зв'язування вказує на те, що мутантний залишок безпосередньо бере участь в зв'язуванні з антигензв'язувальним білком або знаходиться в достатній близькості до зв'язувального білка, коли зв'язувальний білок зв'язується з антигеном.

У деяких варіантах істотне зменшення зв'язування означає, що спорідненість зв'язування, EC₅₀ та/або ємність між антигензв'язувальним білком і мутантним антигеном PCSK9 знижена більш, ніж на 10 %, більш, ніж на 20 %, більш, ніж на 40 %, більш, ніж на 50 %, більш, ніж на 55 %, більш, ніж на 60 %, більш, ніж на 65 %, більш, ніж на 70 %, більш, ніж на 75 %, більш, ніж на 80 %, більш, ніж на 85 %, більш, ніж на 90 %, або більш, ніж на 95 %, щодо зв'язування між антигензв'язувальним білком і PCSK9 дикого типу (наприклад, показаним в SEQ ID NO:1 та/або SEQ ID NO:(303)). У деяких варіантах зв'язування зменшується нижче за межі детектування. У деяких варіантах говорять про істотне зменшення зв'язування, якщо зв'язування антигензв'язувального білка з варіантом білка PCSK9 становить менш, ніж 50 % (наприклад, менш, ніж 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 % або 10 %) від зв'язування, спостережуваного між антигензв'язувальним білком і білком PCSK9 дикого типу (наприклад, білок SEQ ID NO:1 та/або SEQ ID NO:(303)). Такі вимірювання зв'язування можуть бути проведені з використанням різноманітних аналізів зв'язування, відомих з рівня техніки.

У деяких варіантах запропоновані антигензв'язувальні білки, які демонструють істотне зниження зв'язування з варіантом білка PCSK9, в якому залишок в білку PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303) замінений аргініном або глутаміновою кислотою. У деяких варіантах зв'язування антигензв'язувального білка істотно зменшене або збільшене для варіанту білка PCSK9, що містить будь-яку одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або 244) з наступних мутацій: R207E, D208R, R185E, R439E, E513R, V538R, E539R, T132R, S351R, A390R, A413R, E582R, D162R, R164E, E167R, S123R, E129R, A311R, D313R, D337R, R519E, H521R і Q554R, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303). У короткій нотації, використовуваний в даному описі, формат є наступним: залишок дикого типу: положення в поліпептиді: мутантний залишок, із нумерацією залишків, як показано в SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303.

У деяких варіантах зв'язування антигензв'язувального білка істотно зменшене або збільшене для мутантного білка PCSK9, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або більше) мутацій в наступних положеннях: 207, 208, 185, 181, 439, 513, 538, 539, 132, 351, 390, 413, 582, 162, 164, 167, 123, 129, 311, 313, 337, 519, 521 і 554, як показано в SEQ ID NO:1, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303). У деяких варіантах зв'язування антигензв'язувального білка зменшене або збільшене для мутантного білка PCSK9, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, або більше) мутацій в наступних положеннях: 207, 208, 185, 181, 439, 513, 538, 539, 132, 351, 390, 413, 582, 162, 164, 167, 123, 129, 311, 313, 337, 519, 521 і 554, як показано в SEQ ID NO:1, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303). У деяких варіантах зв'язування антигензв'язувального білка істотною мірою зменшене або збільшене для мутантного білка PCSK9, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 або більше) мутацій в наступних положеннях: 207, 208, 185, 181, 439, 513, 538, 539, 132, 351, 390, 413, 582, 162, 164, 167, 123, 129, 311, 313, 337, 519, 521 і 554, в межах SEQ ID NO:1, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303).

У деяких варіантах зв'язування з АЗБ істотно зменшене або збільшене для мутантного білка PCSK9, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, тощо) із наступних мутацій: R207E, D208R, R185E, R439E, E513R, V538R, E539R, T132R, S351R, A390R, A413R, E582R, D162R, R164E, E167R, S123R, E129R, A311R, D313R, D337R, R519E, H521R і Q554R в межах SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303).

У деяких варіантах зв'язування з АЗБ істотно зменшене або збільшене для мутантного білка PCSK9, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, тощо) із наступних мутацій: R207E, D208R, R185E, R439E, E513R, V538R, E539R, T132R, S351R, A390R, A413R і E582R в межах SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303). У деяких варіантах зв'язування зменшене. У деяких варіантах зменшення зв'язування спостерігається як зміна EC₅₀. У деяких варіантах зміна EC₅₀ являє собою збільшення чисельного значення EC₅₀ (і, таким чином, представляє зменшення зв'язування).

У деяких варіантах зв'язування з АЗБ істотно зменшене або збільшене для мутантного білка PCSK9, що містить одну або більше (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, тощо) із наступних мутацій: D162R, R164E, E167R, S123R, E129R, A311R, D313R, D337R, R519E, H521R і Q554R в межах SEQ ID NO:1, в порівнянні з білком PCSK9 дикого типу (наприклад, SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303). У деяких варіантах зв'язування зменшене. У деяких варіантах зменшення зв'язування спостерігається як зміна B_{max}. У деяких варіантах зсув B_{max} представляє зменшення максимального сигналу, що генерується АЗБ. У деяких варіантах для амінокислоти, яка є частиною епітопу, значення B_{max} знижене, щонайменше, на 10 %, наприклад, зниження, щонайменше, на будь-яку з наступних величин: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 98, 99 або 100 % може, в деяких варіантах, указувати на те, що залишок є частиною епітопу.

Хоча на наведені безпосередньо вище варіанти посиляються відносно послідовності дикого типу, показаної в SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303, слід розуміти, що в алельному варіанті PCSK9 амінокислота у вказаному положенні може відрізнятися. Антигензв'язувальні білки, що демонструють істотно нижче зв'язування з такими алельними формами PCSK9, також передбачені. Відповідно, в деяких варіантах будь-який із згаданих вище варіантів може швидше порівнюватися з алельною послідовністю, ніж винятково з послідовністю дикого типу, показаною на фіг. 1A.

У деяких варіантах зв'язування антигензв'язувального білка істотно зменшене для варіанту білка PCSK9, в якому залишок у вибраному положенні білка PCSK9 дикого типу мутований до будь-якого іншого залишку. У деяких варіантах даного опису описані заміни аргініну/глутамінової кислоти використовуються для ідентифікованих положень. У деяких варіантах аланін використовується для ідентифікованих положень.

Як наголошувалося вище, залишки, що безпосередньо беруть участь в зв'язуванні або вкриті антигензв'язувальним білком, можуть бути ідентифіковані на основі результатів сканування. Такі залишки можуть, таким чином, забезпечити вказівку на домени або ділянки SEQ ID NO:1 (або SEQ ID NO:303 або SEQ ID NO:3), які містять ділянку(ки) зв'язування, з якою зв'язуються антигензв'язувальні білки. Як можна побачити з результатів, підсумованих в Прикладі 39, в деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот: 207, 208, 185, 181, 439, 513, 538, 539, 132, 351, 390, 413, 582, 162, 164, 167, 123, 129, 311, 313, 337, 519, 521 і 554 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот 207, 208, 185, 181, 439, 513, 538, 539, 132, 351, 390, 413, 582, 162, 164, 167, 123, 129, 311, 313, 337, 519, 521 і 554 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот 162, 164, 167, 207 та/або 208 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. У деяких варіантах більш ніж одним (наприклад, 2, 3, 4, або 5) із ідентифікованих залишків є частина ділянки, яка зв'язується з АЗБ. У деяких варіантах АЗБ конкурує з АЗБ 21B12.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот 185 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. У деяких варіантах АЗБ конкурує з АЗБ 31H4.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот 439, 513, 538 та/або 539 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. У деяких варіантах більш ніж один (наприклад, 2, 3 або 4) із ідентифікованих залишків є частиною ділянки, яка зв'язується з АЗБ. У деяких варіантах АЗБ конкурує з АЗБ 31A4.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот 123, 129, 311, 313, 337, 132, 351, 390 та/або 413 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. У деяких варіантах більш ніж один (наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9) із ідентифікованих залишків є частиною ділянки, яка зв'язується з АЗБ. У деяких варіантах АЗБ конкурує з АЗБ 12H11.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок зв'язується з ділянкою, яка містить, щонайменше, одну з амінокислот 582, 519, 521 та/або 554 SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. У

деяких варіантах більш ніж один (наприклад, 2, 3 або 4) із ідентифікованих залишків є частиною ділянки, яка зв'язується з АЗБ. У деяких варіантах АЗБ конкурує з АЗБ 3С4.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки зв'язуються з вищеписаними ділянками в межах фрагмента або повнорозмірної послідовності SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303. В інших варіантах антигензв'язувальні білки зв'язуються з поліпептидами, що складаються з таких ділянок. Посилання на "SEQ ID NO:1 або SEQ ID NO:303" означає, що одна або обидві із цих послідовностей можуть використовуватися або є доречними. Вираз не означає, що слід використовувати тільки одну.

Як наголошується вище, у вищевикладеному описі конкретні положення амінокислот наведені із посиланням на SEQ ID NO:1. Однак, в описі в цілому, посилання зроблено на домен Pro/Cat, який розпочинається в положенні 31, запропонованому в SEQ ID NO:3. Як наголошується нижче, в SEQ ID NO:1 та SEQ ID NO:303 відсутня сигнальна послідовність PCSK9. Таким чином, будь-яке порівняння між цими різними розкриттям повинно приймати до уваги дану різницю в нумерації. Зокрема, будь-яке положення амінокислоти в SEQ ID NO:1, відповідатиме положенню амінокислоти на 30 амінокислот далі в білку SEQ ID NO:3. Наприклад, положення 207 SEQ ID NO:1 відповідає положенню 237 SEQ ID NO:3 (повнорозмірна послідовність і система нумерації, загалом використовується в даному описі). Табл. 39.6 у загальних рисах показує, яким чином відзначені вище положення з посиланням на SEQ ID NO:1 (та/або SEQ ID NO:303) відповідають SEQ ID NO:3 (яка містить сигнальну послідовність). Таким чином, будь-який з відзначених вище варіантів, які описані з посиланням на SEQ ID NO:1 (та/або SEQ ID NO:303), описаний з посиланням на SEQ ID NO:3 та відповідними відзначеними положеннями.

У деяких варіантах АЗБ 21В12 зв'язується з епітопом, що містить залишки 162-167 (наприклад, залишки D162-E167 SEQ ID NO:1). У деяких варіантах АЗБ 12Н11 зв'язується з епітопом, який містить залишки 123-132 (наприклад, S123-T132 SEQ ID NO:1). У деяких варіантах АЗБ 12Н11 зв'язується з епітопом, який містить залишки 311-313 (наприклад, A311-D313 SEQ ID NO:1). У деяких варіантах АЗБ можуть зв'язуватися з епітопом, містить будь-яку із послідовностей цих ланцюгів.

КОНКУРУЮЧІ АНТИГЕНЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ БІЛКИ

В іншому аспекті запропоновані антигензв'язувальні білки, які конкурують з одним із прикладів антитіл або функціональних фрагментів, що зв'язуються з епітопом, описаному в даному описі, за специфічне зв'язування з PCSK9. Такі антигензв'язувальні білки можуть також зв'язуватися з тим же епітопом, що і один з наведених в даному описі як приклад антигензв'язувальних білків, або з епітопом, що частково перекривається. Очікується, що антигензв'язувальні білки і фрагменти, які конкурують або зв'язуються з тим же епітопом, що і наведені для прикладу антигензв'язувальні білки, демонструватимуть подібні функціональні властивості. Наведені для прикладу антигензв'язувальні білки і фрагменти включають описані вище, зокрема, такі, що містять важкі і легкі ланцюги, домени варіабельних ділянок і CDR, проілюстровані в табл. 2 та/або на фіг. 2-3. Таким чином, як конкретний приклад, запропоновані антигензв'язувальні білки включають такі, що конкурують з антитілом або антигензв'язувальним білком, що містить:

- (а) всі 6 CDR, перераховані для антитіла, наведеного на фіг. 2-3;
- (б) VH і VL, перераховані для антитіла, наведеного в табл. 2; або
- (в) два легких ланцюги і два важких ланцюги, як визначено для антитіла, наведеного в табл.

2.

ТЕРАПЕВТИЧНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ І ВВЕДЕННЯ

У даному винаході пропонуються фармацевтичні композиції, що містять антигензв'язувальні білки проти PCSK9. У даному описі "фармацевтична композиція (препарат)" - це стерильна композиція фармацевтично активного лікарського засобу, а саме, щонайменше, одного антигензв'язувального білка проти PCSK9, придатна для парентерального введення (зокрема, але, не обмежуючись ними, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, аерозольного, внутрішньолегеневого, інтраназального або інтратекального) хворому, який потребує цього, і містить тільки фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, розбавлювачі та інші добавки, визнані безпечними Федеральним Управлінням Лікарських Засобів або національними відомствами інших країн. Фармацевтичні композиції включають рідину, наприклад, водні розчини, які можуть бути введені безпосередньо, і ліофілізовані порошки, які можуть бути розбавлені з одержанням розчинів шляхом додавання розбавлювача перед введенням. Конкретно виключені з контексту терміну "фармацевтична композиція (препарат)" композиції для місцевого застосування у хворих, композиції для прийому всередину і композиції для парентерального харчування.

У деяких варіантах фармацевтична композиція є стабільною фармацевтичною композицією. У даному описі вирази "стабільна фармацевтична композиція (препарат)", "стабільна композиція (препарат)" або "фармацевтична композиція (препарат) є стабільною" позначають фармацевтичну композицію біологічно активних білків, яка демонструє підвищену агрегацію та/або знижену втрату біологічної активності не більш, ніж 5 % в умовах зберігання при 2-8 °C, щонайменше, протягом 1 місяця або 2 місяців, або 3 місяців, або 6 місяців, або 1 року або 2 років, в порівнянні з контрольним зразком композиції. Стабільність композиції може бути легко визначена фахівцем в даній галузі з використанням будь-якої кількості стандартних аналізів, зокрема, але, не обмежуючись ними, ексклюзійної ВЕРХ ("ЕК-ВЕРХ"), катіонообмінної ВЕРХ (КО-ВЕРХ), виявленням мікроскопічних частинок за розсіюванням світла ("НІАС") та/або візуальною перевіркою.

У деяких варіантах фармацевтична композиція містить будь-який з антигензв'язувальних білків проти PCSK9, проілюстрованих в табл. 2 і на фіг. 2 та/або 3 і фіг. 48A і 48B. У деяких інших варіантах фармацевтична композиція може містити інші антигензв'язувальні білки проти PCSK9; а саме, антитіло, що складається з варіабельного домену легкого ланцюга, SEQ ID NO:588, і варіабельного домену важкого ланцюга, SEQ ID NO:589. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить будь-який з 21B12, 26H5, 31H4, 8A3, 11F1 або 8A1.

У деяких варіантах фармацевтична композиція містить більш ніж один інший антигензв'язувальний білок проти PCSK9. У деяких варіантах фармацевтичні композиції містять більш ніж один антигензв'язувальний білок проти PCSK9, причому антигензв'язувальні білки проти PCSK9 зв'язуються більш ніж з одним епітопом. У деяких варіантах різні антигензв'язувальні білки не конкуруватимуть один з одним за зв'язування із PCSK9. У деяких варіантах будь-які з антигензв'язувальних білків, проілюстрованих в табл. 2 і на фіг. 2 та/або 3 можуть бути поєднані у фармацевтичній композиції.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 та/або терапевтична молекула сполучені з носієм, що збільшує період напіввиведення, який відомий в даній галузі. Такий носій включає, не обмежуючись ними, поліетиленгліколь, глікоген (наприклад, глікозилування АЗБ) і декстран. Такий носій описаний, наприклад, в заявці США, серійний номер 09/428,082, на даний час патент США 6,660,843, і опублікованій заявці РСТ WO 99/25044, які, таким чином, включені шляхом посилання для будь-якої мети.

У деяких варіантах прийнятні матеріали композиції переважно є нетоксичними для реципієнтів у використовуваних дозах і концентраціях. У деяких варіантах матеріал(и) композиції призначені для п/ш та/або в/в введення. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить матеріали композиції для модифікації, підтримки або збереження, наприклад, рН, осмолярності, в'язкості, прозорості, кольору, ізотонічності, запаху, стерильності, стабільності, швидкості розчинення або вивільнення, адсорбції або проникнення композиції.

У деяких варіантах відповідні матеріали композиції включають, не обмежуючись ними, амінокислоти (наприклад, пролін, аргінін, лізин, метіонін, таурин, гліцин, глутамін або аспаргін); протимікробні речовини; антиоксиданти (наприклад, аскорбінова кислота, натрію сульфід або натрію гідросульфід); буфери (наприклад, борат, бікарбонат, натрію фосфат ("NaOAC"), Трис-HCl, буфер Трис, цитрати, фосфатний буфер, буферизований фосфатом сольовий розчин (тобто, буфер ФБР) або інші органічні кислоти); наповнювачі (наприклад, маніт або гліцин); хелатні агенти (наприклад, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА)); комплексоутворювальні агенти (наприклад, кофеїн, полівінілпіролідон, бета-циклодекстрин або гідроксипропіл-бета-циклодекстрин); наповнювачі; моносахариди; дисахариди; та інші вуглеводи (наприклад, глюкоза, сахароза, фруктоза, лактоза, маноза, трегалоза або декстрини); білки (наприклад, альбумін сироватки, желатин або імуноглобуліни); барвники, смакові добавки і розбавлювачі; емульгатори; гідрофільні полімери (наприклад, полівінілпіролідон); низькомолекулярні поліпептиди; солеутворювальні протиіони (наприклад, натрій); консерванти (наприклад, бензалконію хлорид, бензойна кислота, саліцилова кислота, тимеросал, фенетилловий спирт, метилпарабен, пропілпарабен, хлоргексидин, сорбінова кислота або пероксид водню); розчинники (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь або поліетиленгліколь); цукрові спирти (наприклад, маніт або сорбіт); суспендувальні агенти; поверхнево-активні речовини або зволожувачі (наприклад, плуроники, ПЕГ, ефіри сорбітану, полісорбати, такі як полісорбат 20, полісорбат 80, тритон, трометамін, лецитин, холестерин, тилоксапол); агенти для підвищення стабільності (наприклад, сахароза або сорбіт); агенти для збільшення тонічності (наприклад, галогеніди лужних металів, переважно, натрію або калію хлорид, маніт, сорбіт); розчинник для введення; розбавлювачі; допоміжні речовини та/або фармацевтичні ад'юванти. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995).

У деяких варіантах оптимальна фармацевтична композиція буде визначена фахівцем в даній галузі в залежності від, наприклад, передбаченого способу введення, формату введення і бажаних доз. Див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, вище. У деяких варіантах такі композиції можуть впливати на фізичний стан, стабільність, швидкість вивільнення *in vivo* і швидкість кліренсу антитіл за винаходом *in vivo*.

В одному з аспектів фармацевтична композиція містить високі концентрації антигензв'язувального білка проти PCSK9. У деяких варіантах інтервал концентрації АЗБ становить від приблизно 70 мг/мл до приблизно 250 мг/мл, наприклад, приблизно 70 мг/мл, приблизно 80 мг/мл, приблизно 90 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 130 мг/мл, приблизно 140 мг/мл, приблизно 150 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 170 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 190 мг/мл, приблизно 200 мг/мл, приблизно 210 мг/мл, приблизно 220 мг/мл, приблизно 230 мг/мл, приблизно 240 мг/мл або приблизно 250 мг/мл, і, зокрема, всі значення між ними. У деяких варіантах концентрація 21В12, 26Н5 або 31Н4 знаходиться в інтервалі від приблизно 100 мг/мл до приблизно 150 мг/мл, наприклад, 100 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 130 мг/мл, приблизно 140 мг/мл або приблизно 150 мг/мл. У деяких варіантах концентрація 8А3, 11F1 або 8А1 варіює від приблизно 140 мг/мл до приблизно 220 мг/мл, наприклад, 140 мг/мл, приблизно 150 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 170 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 190 мг/мл, приблизно 200 мг/мл, приблизно 210 мг/мл, приблизно 220 мг/мл або приблизно 250 мг/мл.

В іншому аспекті фармацевтична композиція містить, щонайменше, один буферизуючий агент, такий як, наприклад, натрію ацетат, натрію хлорид, фосфати, буферизований фосфатом сольовий розчин ("ФБР") та/або буфер Трис, рН приблизно 7,0-8,5. Буфер служить для підтримки фізіологічно прийнятного значення рН. Крім того, буфер може служити цілям підвищення ізотонічності і хімічної стабільності фармацевтичної композиції. У деяких варіантах вміст буферизуючого агента варіює від приблизно 0,05 мМ до приблизно 40 мМ, наприклад, приблизно 0,05 мМ, приблизно 0,1 мМ, приблизно 0,5 мМ, приблизно 1,0 мМ, приблизно 5,0 мМ, приблизно 10 мМ, приблизно 15 мМ, приблизно 20 мМ, приблизно 30 мМ, приблизно 40 мМ, приблизно 50 мМ, приблизно 60 мМ, приблизно 70 мМ, приблизно 80 мМ, приблизно 90 мМ, або приблизно 100 нМ буферизуючого агента, в тому числі, всі значення між ними. У деяких варіантах буферизуючий агент являє собою NaOAC. Приклади значень рН фармацевтичної композиції включають від приблизно 4 до приблизно 6, або від приблизно 4,8 до приблизно 5,8, або від приблизно 5,0 до приблизно 5,2, або приблизно 5, або приблизно 5,2.

У деяких варіантах фармацевтична композиція є ізотонічною, з осмоляльністю в межах від приблизно 250 до приблизно 350 мОсм/кг, наприклад, приблизно 250 мОсм/кг, приблизно 260 мОсм/кг, приблизно 270 мОсм/кг, приблизно 280 мОсм/кг, приблизно 290 мОсм/кг, приблизно 300 мОсм/кг, приблизно 310 мОсм/кг, приблизно 320 мОсм/кг, приблизно 330 мОсм/кг, приблизно 340 мОсм/кг або приблизно 350 мОсм/кг, і, зокрема, всі значення між ними. У даному описі "осмоляльність" є мірою співвідношення розчинних речовин до об'єму рідини. Іншими словами, це кількість молекул та іонів (або молекул) на кг розчину. Осмоляльність може бути виміряна на аналітичному приладі під назвою осмометр, такому як осмометр Advanced Instruments 2020 Multi-sample, Норвуд, Массачусетс. Осмометр Advanced Instruments 2020 Multi-sample вимірює осмоляльність з використанням методу зниження точки замерзання. Чим вище вміст осмолітів у розчині, тим нижче знижується температура, при якій він замерзає. Осмоляльність також можна виміряти з використанням будь-яких інших методів та в будь-яких інших одиницях, відомих з рівня техніки, наприклад, лінійною екстраполяцією.

Ще в одному аспекті фармацевтична композиція містить, щонайменше, одну поверхнево-активну речовину, зокрема, але, не обмежуючись ними, Полісорбат-80, Полісорбат-60, Полісорбат-40 і Полісорбат-20. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить поверхнево-активну речовину в концентрації, що варіює від приблизно 0,004 % до приблизно 10 % мас./об. ("мас./об.") композиції, наприклад, приблизно 0,004 %, приблизно 0,005 %, приблизно 0,006 %, приблизно 0,007 %, приблизно 0,008 %, приблизно 0,009 %, приблизно 0,01 %, приблизно 0,05 %, приблизно 0,1 %, приблизно 0,5 %, приблизно 1 %, приблизно 5 %, або приблизно 10 % мас./об. поверхнево-активної речовини в композиції. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить полісорбат 80 в концентрації, що варіює від приблизно 0,004 % до приблизно 0,1 % мас./об. композиції. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить полісорбат 20 в концентрації, що варіює від приблизно 0,004 % до приблизно 0,1 % мас./об. композиції.

У деяких варіантах фармацевтична композиція містить, щонайменше, один стабілізуючий агент, наприклад, полігідроксивуглеводень (зокрема, але, не обмежуючись ними, сорбіт, маніт,

гліцерин і дульцит) та/або дисахарид (зокрема, але, не обмежуючись ними, сахарозу, лактозу, мальтозу і трегалозу) та/або амінокислоту (зокрема, але, не обмежуючись ними, пролін, аргінін, лізин, метіонін і таурин) та/або бензиловий спирт; загальний зміст вказаного полігидроксивуглеводню та/або дисахариду та/або амінокислоти та/або бензинового спирту становить від приблизно 0,5 % до приблизно 10 %, мас/об композиції. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 %, приблизно 5 %, приблизно 6 %, приблизно 7 %, приблизно 8 %, приблизно 9 % або приблизно 10 % сахарози. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації приблизно 5 % сахарози. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 %, приблизно 5 %, приблизно 6 %, приблизно 7 %, приблизно 8 %, приблизно 9 % або приблизно 10 % сорбіталю. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації приблизно 9 % сорбіталю. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 %, приблизно 5 % проліну, аргініну, лізину, метіоніну та/або таурину. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації в інтервалі приблизно 2-3 % проліну. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації приблизно 1 %, приблизно 2 %, приблизно 3 %, приблизно 4 %, приблизно 5 % бензинового спирту. У деяких варіантах фармацевтична композиція містить стабілізуючий агент в концентрації в інтервалі приблизно 1-2 % бензинового спирту.

В одному з аспектів в'язкість фармацевтичної композиції становить менш ніж приблизно 30 сантипуансон (сП), за даними вимірювання при кімнатній температурі (тобто, 25 °C). У даному описі "в'язкість" являє собою опір рідини витіканню, і може бути виміряна в одиницях сантипуансони (сП) або міліпаскаль-с (мПа-с), причому 1 сП = 1 мПа-с, при заданій швидкості зсуву. В'язкість може бути виміряна з використанням віскозиметру, наприклад, Brookfield Engineering Dial Reading Viscometer, модель LVT. В'язкість також може бути виміряна з використанням будь-яких інших способів і в будь-яких інших одиницях, відомих з рівня техніки (наприклад, абсолютна, кінематична або динамічна в'язкість або абсолютна в'язкість). У деяких варіантах рівень в'язкості фармацевтичної композиції становить менш ніж приблизно 25 сП, приблизно 20 сП, приблизно 18 сП, приблизно 15 сП, приблизно 12 сП, приблизно 10 сП; приблизно 8 сП, приблизно 6 сП, приблизно 4 сП; приблизно 2 сП; або приблизно 1 сП.

В одному з аспектів фармацевтична композиція є стабільною за даними вимірювання, щонайменше, за допомогою одного аналізу стабільності, відомого фахівцю в даній галузі, наприклад, аналізу, в якому досліджують біофізичні або біохімічні характеристики біологічно активних білків у часі. Як згадано вище, стабільна фармацевтична композиція за даним винаходом є фармацевтичною композицією біологічно активних білків, які демонструють підвищену агрегацію та/або зменшене зниження біологічної активності не більше ніж 5 %, в умовах зберігання при 2-8 °C, щонайменше, протягом 1 місяця або 2 місяців, або 3 місяців, або 6 місяців, або 1 року або 2 років, в порівнянні з контрольним зразком композиції. У деяких варіантах стабільність фармацевтичної композиції вимірюють з використанням ексклюзійної ВЕРХ ("ЕК-ВЕРХ"). ЕК-ВЕРХ розділяє білки на підставі їх відмінностей в гідродинамічних об'ємах. Молекули з великим гідродинамічним об'ємом білків елюються раніше, ніж молекули з меншими об'ємами. У випадку ЕК-ВЕРХ, стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати збільшення вмісту високомолекулярних форм не більш ніж на 5 %, в порівнянні з контрольною вибіркою. У деяких інших варіантах фармацевтична композиція повинна продемонструвати збільшення вмісту високомолекулярних форм не більше 4 %, не більше 3 %, не більше 2 %, не більше 1 %, не більше 0,5 %, в порівнянні з контрольною вибіркою.

У деяких варіантах стабільність фармацевтичної композиції вимірюють з використанням катіонообмінної ВЕРХ (КО-ВЕРХ). КО-ВЕРХ розділяє білки на базі відмінностей їх поверхневого заряду. При встановленому значенні рН, заряджені ізоформи анти-PCSK9 АЗБ розділяють на катіонообмінній колонці та елюють з використанням градієнта солі. Елюент контролюють за УФ-поглинанням. Розподіл зарядженої ізоформи оцінюють, визначаючи площу піку кожної ізоформи як відсоток загальної площі піку. У випадку КО-ВЕРХ, стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати зменшення не більше ніж на 5 % основного піку ізоформи в порівнянні з контрольною вибіркою. У деяких інших варіантах, стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати зменшення не більше ніж на 3–5 % основного піку ізоформи в порівнянні з контрольною вибіркою. У деяких варіантах фармацевтична композиція повинна продемонструвати зменшення не більше ніж на 4 %,

зменшення не більше ніж на 3 %, зменшення не більше ніж на 2 %, зменшення не більше ніж на 1 %, зменшення не більше ніж на 0,5 % основного піку ізоформи в порівнянні з контрольною вибіркою.

У деяких варіантах стабільність фармацевтичної композиції вимірюють з використанням виявлення мікроскопічних частинок за розсіюванням світла ("HIAC"). Електронна система підрахунку частинок в рідині (HIAC/Royco 9703 або еквівалентна), обладнана датчиком розсіювання світла (HIAC/Royco HRLD-150 або еквівалентним) з пристроєм для відбору зразків рідини визначає кількість частинок та інтервал їх розміру в даному досліджуваному зразку. Якщо частинки в рідині проходять між джерелом світла і детектором, вони зменшують або "затемнюють" пучок світла, який падає на детектор. Якщо концентрація частинок знаходиться в межах нормального інтервалу датчика, такі частинки виявляються по одній. Проходження кожної частинки через зону виявлення зменшує світло, що падає на фотодетектор, і напруга на виході фотодетектора негайно знижується. Зміни напруги реєструють як електричні імпульси, які прилад переводить в кількість присутніх частинок. Метод є неспецифічним, і вимірює частинки незалежно від їх походження. Контрольовані розміри частинки складають, загалом, 10 мкм і 25 мкм. У випадку HIAC, стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати не більше 6000 частинок розміром 10 мкм на контейнер (або одиницю), в порівнянні з контрольною вибіркою. У деяких варіантах стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати не більше 5000, не більше 4000, не більше 3000, не більше 2000, не більше 1000 частинок розміром 10 мкм на контейнер (або одиницю), в порівнянні з контрольною вибіркою. В інших варіантах стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати не більше 600 частинок розміром 25 мкм на контейнер (або одиницю), в порівнянні з контрольною вибіркою. У деяких варіантах стабільна фармацевтична композиція повинна продемонструвати не більше 500, не більше 400, не більше 300, не більше 200, не більше 100, не більше 50 частинок розміром 25 мкм на контейнер (або одиницю), в порівнянні з контрольною вибіркою.

У деяких варіантах стабільність фармацевтичної композиції вимірюють з використанням візуальної оцінки. Візуальна оцінка є якісним методом, використовуваним для опису видимих фізичних характеристик зразка. Зразок розглядають проти чорного фону та/або білого фону в камері для перевірки, в залежності від оцінюваної характеристики (наприклад, колір, прозорість, присутність частинок або чужорідної речовини). Зразки також розглядають проти референтного стандарту опалесценції та референтних стандартів кольору. У випадку візуальної оцінки, стабільна фармацевтична композиція не повинна демонструвати істотної зміни кольору, прозорості, присутності частинок або чужорідної речовини, в порівнянні з контрольною вибіркою.

Одним з аспектів даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить: (i) від приблизно 70 мг/мл до приблизно 250 мг/мл антигензв'язувального білка проти PCSK9; (ii) від приблизно 0,05 мМ до приблизно 40 мМ буфера, такого як натрію ацетат ("NaOAc") в ролі буферизуючого агента; (iii) від приблизно 1 % до приблизно 5 % проліну, аргініну, лізину, метіоніну або таурину (також відомого, як 2-аміноетансульфонова кислота) та/або від 0,5 % до приблизно 5 % бензилового спирту, який служить стабілізуючим агентом; і (iv) від приблизно 0,004 % до приблизно 10 %, мас/об композиції неіонної поверхнево-активної речовини (зокрема, але, не обмежуючись ними, Полісорбату-80, Полісорбату-60, Полісорбату-40 і Полісорбату-20); причому рН вказаної композиції знаходиться в інтервалі від приблизно 4,0 до 6,0. У деяких інших варіантах фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i), щонайменше, приблизно 70 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 140 мг/мл, приблизно 150 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 170 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 190 мг/мл, приблизно 200 мг/мл анти-PCSK9 антитіла; (ii) приблизно 10 мМ NAOAc; (iii) приблизно 0,01 % полісорбату 80; і (iv) приблизно 2-3 % проліну (або від приблизно 250 мМ до приблизно 270 мМ проліну), при тому, що рН композиції становить приблизно 5. У деяких інших варіантах фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i) щонайменше, приблизно 70 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 140 мг/мл анти-PCSK9 антитіла, 21B12, 26H5 та/або 31H4; (ii) приблизно 10 мМ NAOAc; (iii) приблизно 0,01 % полісорбату 80; і (iv) приблизно 2-3 % проліну (або від приблизно 250 мМ до приблизно 270 мМ проліну), при тому, що рН композиції становить приблизно 5. В деяких інших варіантах, фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i), щонайменше, приблизно 150 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 170 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 190 мг/мл, приблизно 200 мг/мл анти-PCSK9 антитіла, 8A3, 11F1 та/або 8A1; (ii) приблизно 10 мМ NAOAc; (iii) приблизно 0,01 % полісорбату 80; і (iv) приблизно 2-3 % проліну (або від приблизно 250 мМ до приблизно 270 мМ проліну), при тому, що рН композиції становить приблизно 5.

Одним з аспектів даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить (i) щонайменше, від приблизно 70 мг/мл до приблизно 250 мг/мл анти-PCSK9 антитіла; (ii) від приблизно 5 мМ до приблизно 20 мМ буфера, наприклад, NAOAC; (iii) від приблизно 1 % до приблизно 10 % мас./об. композиції полігидроксигуглеводною, наприклад, сорбіту, або дисахариду, наприклад, сахарози; і (iv) від приблизно 0,004 % до приблизно 10 % мас./об. композиції поверхнево-активної речовини, наприклад, полісорбату 20 або полісорбату 80; причому рН вказаної композиції становить приблизно від 4,8 до 5,8; при тому, що фармацевтична композиція необов'язково містить від приблизно 80 мМ до приблизно 300 мМ проліну, аргініну, лізину, метіоніну або таурину та/або від 0,5 % до приблизно 5 % бензилового спирту, який служить меті зниження в'язкості. У деяких інших варіантах фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i) щонайменше, від приблизно 70 мг/мл до приблизно 250 мг/мл анти-PCSK9 антитіла; (ii) приблизно 10 мМ NAOAC; (iii) приблизно 9 % сахарози; і (iv) приблизно 0,004 % полісорбату 20, причому рН композиції становить приблизно 5,2. У деяких інших варіантах фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i) щонайменше, приблизно 70 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 140 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 200 мг/мл анти-PCSK9 антитіла; (ii) приблизно 15 мМ NAOAC; (iii) приблизно 9 % сахарози; і (iv) приблизно 0,01 % полісорбату 20, при тому, що рН композиції становить приблизно 5,2. У деяких інших варіантах фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i) щонайменше, приблизно 70 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 140 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 200 мг/мл анти-PCSK9 антитіла; (ii) приблизно 20 мМ NAOAC; (iii) приблизно 9 % сахарози; і (iv) приблизно 0,01 % полісорбату 20, причому рН композиції становить приблизно 5,2. У деяких інших варіантах фармацевтичні композиції за даним винаходом містять (i) щонайменше, приблизно 70 мг/мл, приблизно 100 мг/мл, приблизно 120 мг/мл, приблизно 140 мг/мл, приблизно 160 мг/мл, приблизно 180 мг/мл, приблизно 200 мг/мл анти-PCSK9 антитіла; (ii) приблизно 10 мМ NAOAC; (iii) приблизно 9 % сахарози; (iv) приблизно 0,01 % полісорбату 80; і (v) приблизно 250 мМ проліну, причому рН композиції становить приблизно 5.

Фармацевтичні композиції за винаходом можна вводити у складі комбінованої терапії, тобто, в поєднанні з іншими засобами. У деяких варіантах комбінована терапія включає антигензв'язувальний білок, здатний до зв'язування з PCSK9, в комбінації, щонайменше, з одним антихолестеринемічним засобом. Засоби включають, не обмежуючись ними, одержані *in vitro* синтетичні хімічні композиції, антитіла, антигензв'язувальні ділянки, а також їх комбінації і кон'югати. У деяких варіантах агент може діяти як агоніст, антагоніст, алостеричний модулятор або токсин. У деяких варіантах дія агента може полягати в інгібуванні або стимуляції мішені (наприклад, активація або інгібування рецептора або ферменту), і, таким чином, сприянні підвищенню експресії ЛПНЩР або зниженні рівнів холестерину в сироватці.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 може вводитися до, одночасно з і після лікування засобом для зниження рівня холестерину (у сироватці та/або загального холестерину). У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 можна вводити профілактично, щоб попередити або пом'якшити початок гіперхолестеринемії, захворювання серця, діабету та/або будь-якого із пов'язаних з холестерином розладів. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 можна вводити для лікування існуючого гіперхолестеринемічного стану. У деяких варіантах АЗБ відсовує початок розладу та/або симптомів, пов'язаних з розладом. У деяких варіантах АЗБ пропонують суб'єкту, у якого відсутні які-небудь симптоми будь-якого із пов'язаних з холестерином розладів або їх підмножина.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 застосовується з конкретними терапевтичними засобами для лікування різноманітних пов'язаних з холестерином розладів, таких як гіперхолестеринемія. У деяких варіантах, з урахуванням стану і бажаного рівня лікування, можна вводити два, три або більше засобів. У деяких варіантах такі засоби можуть бути забезпечені спільно шляхом введення в одну і ту ж саму композицію. У деяких варіантах такий засіб(оби) і антигензв'язувальний білок проти PCSK9 можуть бути забезпечені спільно шляхом введення в одну і ту ж саму композицію. У деяких варіантах такі засоби можуть бути введені в композиції окремо і забезпечені спільно шляхом включення до схеми лікування. У деяких варіантах такі засоби і антигензв'язувальний білок проти PCSK9 можуть бути введені в композиції окремо і забезпечені спільно шляхом включення до схеми лікування. У деяких варіантах такі засоби можуть бути забезпечені окремо.

У деяких варіантах композиція, що містить антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, може бути підготовлена для зберігання шляхом змішування вибраної композиції, що володіє бажаним ступенем чистоти, з необов'язковими агентами композиції (Remington's Pharmaceutical Sciences,

вище) у формі ліофілізованої грудки або водного розчину. Додатково, в деяких варіантах композиція, що містить антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, може бути одержана як ліофілізат, з використанням відповідних допоміжних речовин.

У деяких варіантах, якщо передбачено парентеральне введення, терапевтична композиція може знаходитися у формі апірогенного, придатного для парентерального введення водного розчину, що містить бажаний антигензв'язувальний білок проти PCSK9, з додатковими терапевтичними засобами або без них, у фармацевтично прийнятному носії. У деяких варіантах носій для парентеральної ін'єкції є стерильною дистильованою водою, що містить антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, одержану у формі стерильного, ізотонічного розчину, з необхідними консервантами. У деяких варіантах композиція може містити препарат бажаної молекули з агентом, таким як ін'єкційні мікросфери, біорозкладані частинки, полімерні сполуки (наприклад, полімолочна кислота або полігліколева кислота), гранули або ліпосоми, що може забезпечити контрольоване або безперервне вивільнення продукту, який далі може бути введений за допомогою ін'єкції депо. У деяких варіантах композиція може використовуватися гіалуронова кислота, і може сприяти тривалому знаходженню в кровотоку. У деяких варіантах імплантовані пристрої для доставки лікарського засобу можуть використовуватися для введення бажаної молекули.

У деяких варіантах фармацевтична композиція може набувати форми для інгаляції. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, може бути одержаний у формі сухого порошку для інгаляції. У деяких варіантах розчин для інгаляції, який містить антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, може бути одержаний з пропелентом для доставки аерозолі. У деяких варіантах розчини можуть бути розпилені. Легеневе введення додатково описане в заявці PCT № PCT/US94/001875, в якій описано легеневе введення хімічно модифікованих білків.

У деяких варіантах фармацевтична композиція може містити ефективну кількість антигензв'язувального білка проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, в суміші з нетоксичними допоміжними речовинами, придатними для виробництва таблеток. У деяких варіантах шляхом розчинення таблеток в стерильній воді або іншому відповідному розчиннику, можуть бути одержані розчини в однодозовій формі. У деяких варіантах придатні допоміжні речовини включають, не обмежуючись ними, інертні розбавлювачі, такі як карбонат кальцію, карбонат або бікарбонат натрію, лактоза або фосфат кальцію; або зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, желатин або акацієва камедь; або змашувачі, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк.

Додаткові фармацевтичні композиції будуть очевидними для фахівців в даній галузі, зокрема, композиції, що містять антигензв'язувальні білки проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом(ами) або без нього, в препаратах із сповільненою або контрольованою доставкою. У деяких варіантах способи одержання різноманітних інших засобів сповільненої або контрольованої доставки, наприклад, ліпосомальні носії, біорозкладані мікрочастинки або пористі гранули та ін'єкції депо, також відомі фахівцям в даній галузі. Див. наприклад, заявку PCT № PCT/US93/00829, в якій описано контрольоване вивільнення з пористих полімерних мікрочастинок для доставки фармацевтичних препаратів. У деяких варіантах композиції із сповільненим вивільненням можуть містити напівпроникні полімерні матриці у визначеній геометричній формі, наприклад, плівки або мікрокапсули. Матриці із сповільненим вивільненням можуть містити полієфіри, гідрогелі, полілактиди (US 3,773,919 і EP 058,481), співполімери L-глутамінової кислоти і гама-етил-L-глутамату (Sidman et al., *Biopolymers*, 22:547-556 (1983)), полі(2-гідроксиетилметакрилат) (Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 15:167-277 (1981) і Langer, *Chem. Tech.*, 12:98-105 (1982)), етиленвінілацетат (Langer із співавт., вище) або полі-D(-)-3-гідроксимасляну кислоту (EP 133,988). У деяких варіантах препарати із сповільненим вивільненням можуть також містити ліпосоми, які можуть бути одержані за будь-яким із декількох способів, відомих з рівня техніки. Див., наприклад, Eppstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:3688-3692 (1985); EP 036,676; EP 088,046 і EP 143,949.

Фармацевтична композиція для введення *in vivo* звичайно є стерильною. У деяких варіантах це може бути досягнуто фільтруванням крізь мембрани для стерилізуючої фільтрації. У деяких варіантах, в яких композицію ліофілізують, стерилізація із застосуванням даного способу може проводитися до або після ліофілізації і розбавлення. У деяких варіантах композиція для парентерального введення може зберігатися в ліофілізованій формі або розчині. У деяких варіантах парентеральні композиції, загалом, вміщують до контейнеру, обладнаного

стерильним портом доступу, наприклад, пакет або флакон для розчину для внутрішньовенного введення, обладнаний пробкою, яку можна проткнути голкою для підшкірних ін'єкцій.

У деяких варіантах фармацевтична композиція безпосередньо після одержання може зберігатися в стерильних флаконах як розчин, суспензія, гель, емульсія, тверда речовина або як дегідратований або ліофілізований порошок. У деяких варіантах такі композиції можуть зберігатися в готовій до застосування формі або у формі (наприклад, ліофілізованій), яку розбавляють перед введенням.

У деяких варіантах фармацевтична композиція безпосередньо після одержання може зберігатися в попередньо заповнених шприцах у вигляді розчину або суспензії в готовій до застосування формі.

У деяких варіантах запропоновані набори для одержання однодозових форм для введення. У деяких варіантах набір може містити як перший контейнер, що містить сухий білок, так і другий контейнер, що містить водну композицію. У деяких варіантах включені набори, що містять одно- і багатокамерні попередньо заповнені шприци (наприклад, шприци з рідиною і ліошприци).

У деяких варіантах ефективна кількість фармацевтичної композиції, що містить антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, для терапевтичного застосування буде залежати, наприклад, від терапевтичного контексту і завдань. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що придатні рівні дози для лікування, згідно деяких варіантів, таким чином, варіюватимуть, частково, в залежності, від молекули, що вводиться, показання, при якому застосовується антигензв'язувальний білок проти PCSK9, щонайменше, з одним додатковим терапевтичним засобом або без нього, способу введення і розмірів (маса тіла, площа поверхні тіла або розмір органу) та/або стану (вік і загальний стан здоров'я) хворого. У деяких варіантах клініцист може титрувати дози і змінювати спосіб введення, щоб одержати оптимальний терапевтичний ефект.

У деяких варіантах композицію можна вводити локально за допомогою імплантації мембрани, губки або іншого відповідного матеріалу, на якому бажана молекула абсорбована або в якому інкапсульована. У деяких варіантах, якщо застосовується імплантований пристрій, він може бути імплантований в будь-яку відповідну тканину або орган, і доставка бажаної молекули може здійснюватися за допомогою дифузії, хронометрованого болюсу або безперервного введення.

ДОЗИ І СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

Будь-який із антигензв'язувальних білків проти PCSK9, проілюстрованих в табл. 2 і на фіг. 2 та/або 3 та/або фіг. 48A і 48B, можна вводити хворому відповідно до способів за даним винаходом. У деяких варіантах антигензв'язувальні білки проти PCSK9 включають 21B12, 26H5, 31H4, 8A3, 11F1 або 8A1.

Кількість антигензв'язувального білка проти PCSK9 (наприклад, анти-PCSK9 антитіло), що вводиться хворому відповідно до способів за даним винаходом, загалом, є терапевтично ефективною кількістю. Кількість АЗБ може бути виражена в термінах мг антитіла (тобто, мг) або міліграмів антитіла на кілограм маси тіла хворого (тобто, мг/кг). У деяких варіантах типові дози антигензв'язувального білка проти PCSK9 можуть варіювати від приблизно 0,1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг або більше антигензв'язувального білка проти PCSK9. У деяких варіантах доза може варіювати від 0,1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг; або від 1 мг/кг до приблизно 100 мг/кг; або від 5 мг/кг до приблизно 100 мг/кг антигензв'язувального білка проти PCSK9; або від 1 мг/кг до приблизно 50 мг/кг антигензв'язувального білка проти PCSK9; або від 2 мг/кг до приблизно 20 мг/кг антигензв'язувального білка проти PCSK9; або від 2 мг/кг до приблизно 10 мг/кг антигензв'язувального білка проти PCSK9.

У деяких варіантах кількість (або доза) антигензв'язувального білка проти PCSK9 може варіювати, щонайменше, від приблизно 10 мг до приблизно 1400 мг; або від приблизно 14 мг до приблизно 1200 мг; або від приблизно 14 мг до приблизно 1000 мг; або від приблизно 14 мг до приблизно 800 мг; або від приблизно 14 мг до приблизно 700 мг; або від приблизно 14 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 20 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 70 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 80 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 90 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 100 мг до приблизно 480 мг, або від приблизно 105 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 110 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 115 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 120 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 125 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 130 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 135 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 140 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 145 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 150 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 160 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 170 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 180 мг до

приблизно 480 мг; або від приблизно 190 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 200 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 210 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 220 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 230 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 240 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 250 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 260 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 270 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 280 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 290 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 300 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 310 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 320 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 330 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 340 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 350 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 360 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 370 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 380 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 390 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 400 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 410 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 420 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 430 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 440 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 450 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 460 мг до приблизно 480 мг; або від приблизно 470 мг до приблизно 480 мг антигензв'язувального білка проти PCSK9.

У деяких варіантах частота введення враховує фармакокінетичні параметри антигензв'язувального білка проти PCSK9 та/або будь-яких додаткових терапевтичних засобів у вживаному препараті. У деяких варіантах клініцист буде вводити препарат до досягнення дози, яка забезпечує бажаний ефект. Таким чином, в деяких варіантах препарат можна вводити у вигляді одноразової дози, або у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше доз (які можуть містити або не містити однакову кількість цільової молекули) через проміжки часу, або у формі безперервної інфузії через імплантований пристрій або катетер. Препарат також може бути введений підшкірно або внутрішньовенно за допомогою стандартної голки і шприца. Крім того, з урахуванням підшкірного введення, пристрої для введення у формі ручки, а також пристрої, для введення у формі аутоінжектора знаходять застосування для введення фармацевтичної композиції за даним винаходом. Додаткове уточнення відповідних доз шаблоном проводиться середніми фахівцями в даній галузі і знаходиться в межах кола задач, шаблоном виконуваних ними. У деяких варіантах відповідні дози можуть бути визначені шляхом використання відповідних даних доза-реакція. У деяких варіантах кількість і частота введення може враховувати бажаний рівень холестерину (у сироватці та/або загальний), якого слід досягти, а також існуючий рівень холестерину у суб'єкта, рівень ЛПНЩ та/або рівні ЛПНЩР, всіх з яких можуть бути досягнуті за способами, добре відомими фахівцям в даній галузі.

У деяких варіантах дозу, щонайменше, приблизно 10 мг; або до приблизно 14 мг; або до приблизно 20 мг; або до приблизно 35 мг; або до приблизно 40 мг, або до приблизно 45 мг, або до приблизно 50 мг; або до приблизно 70 мг антигензв'язувального білка проти PCSK9 вводять 1 раз на тиждень (КТ) хворому, який потребує цього.

У деяких інших варіантах, дозу, щонайменше, приблизно 70 мг, або до приблизно 100 мг; або до приблизно 105 мг, або до приблизно 110 мг; або до приблизно 115 мг, або до приблизно 120 мг; або до приблизно 140 мг; або до приблизно 160 мг; або до приблизно 200 мг; або до приблизно 250 мг; або до 280 мг; або до 300 мг; або до 350 мг; або до 400 мг; або до 420 мг антигензв'язувального білка проти PCSK9 вводять 1 раз на 2 тижні (або кожні два тижні) (К2Т) хворому, який потребує цього.

У деяких інших варіантах дозу, щонайменше, приблизно 250 мг; або до приблизно 280 мг; або до приблизно 300 мг; або до приблизно 350 мг; або до приблизно 400 мг; або до приблизно 420 мг; або до приблизно 450 мг; або до 480 мг антигензв'язувального білка проти PCSK9 вводять 1 раз на 4 тижні (або щомісячно) хворому, який потребує цього.

У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 15 %, в порівнянні з рівнем холестерину ЛПНЩ в сироватці до введення дози. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 20 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 25 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 30 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 40 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 50 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 55 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 60 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 65 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше, приблизно на 70 %. У деяких варіантах рівень холестерину ЛПНЩ в сироватці знижується, щонайменше,

(що включає "пов'язані з холестерином сироватки розлади") включає будь-яке одне або більше з наступного: родинна гіперхолестеринемія, неродинна гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, захворювання серця, метаболічний синдром, діабет, захворювання коронарних судин серця, інсульт, серцево-судинні захворювання, хвороба Альцгеймера і дисліпідемії в цілому, які можуть виявлятися, наприклад, підвищеним рівнем загального холестерину в сироватці, підвищеним рівнем ЛПНЩ, підвищеним рівнем тригліцеридів, підвищеним рівнем ЛПДНЩ та/або низьким рівнем ЛПВЩ. Деякі не обмежуючі приклади первинних і вторинних дисліпідемій, які можна лікувати із застосуванням АЗБ, окремо або в комбінації з одним або більше інших засобів, включають метаболічний синдром, цукровий діабет, родинну комбіновану гіперліпідемію, родинну гіпертригліцеридемію, родинні гіперхолестеринемії, зокрема, гетерозиготну гіперхолестеринемію, гомозиготну гіперхолестеринемію, родинний дефектний аполіпопротеїн В-100; полігенну гіперхолестеринемію; захворювання видалення ремнанту, дефіцит печінкової ліпази; дисліпідемію, вторинну до будь-якого з наступного: нерациональне харчування, гіпотиреоз, лікарські засоби, в тому числі, естрогенову і прогестинову терапію, бета-блокатори і тіазидні діуретики; нефротичний синдром, хронічну ниркову недостатність, синдром Кушінга, первинний біліарний цироз, хвороби зберігання глікогену, гепатому, холестаза, акромегалію, інсуліному, ізольований дефіцит гормону росту і спричинену алкоголем гіпертригліцеридемію. АЗБ також може бути придатним для попередження або лікування атеросклеротичних захворювань, таких як смерть внаслідок серцево-судинних катастроф, смерть внаслідок не серцево-судинних або загальних причин, захворювання коронарних судин серця, захворювання коронарних артерій, захворювання периферичних артерій, інсульт (ішемічний та геморагічний), стенокардія або цереброваскулярне захворювання і гострий коронарний синдром, інфаркт міокарду і нестабільна стенокардія. У деяких варіантах АЗБ придатний для зниження ризику: фатальних і не фатальних серцевих нападів, фатальних і не фатальних інсультів, деяких видів хірургічних втручань на серці, госпіталізації з приводу серцевої недостатності, болю в грудях у хворих на захворювання серця, та/або серцево-судинних катастроф в результаті діагностованого захворювання серця, такого як серцевий напад в анамнезі, хірургічне втручання на серці в анамнезі та/або біль в грудях з доказами закупорювання артерій та/або пов'язане з трансплантацією захворювання судин. У деяких варіантах АЗБ придатний для попередження або зниження серцево-судинного ризику в результаті підвищеного рівня С-реактивного білка (СРБ) або високочутливого С-реактивного білка (вСРБ). У деяких варіантах АЗБ і способи можуть застосовуватися для зниження ризику рецидивів серцево-судинних катастроф.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, при захворюваннях або розладах, на які, загалом, спрямовані (або які піддаються лікуванню, або піддаються профілактиці) шляхом застосування статинів, можна також одержати користь від застосування розчинних антигензв'язувальних білків. Крім того, в деяких варіантах, розлади або захворювання, при яких можна одержати користь від запобігання синтезу холестерину або збільшення експресії ЛПНЩР, можна також лікувати різними варіантами антигензв'язувальних білків. Крім того, як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, застосування анти-PCSK9 антитіл може бути особливо придатним для лікування діабету. Діабет не тільки сам по собі є фактором ризику захворювання коронарних судин серця, але й інсулін збільшує експресію PCSK9. Таким чином, у хворих на діабет підвищені рівні ліпідів в плазмі (що може бути пов'язане з високими рівнями PCSK9), і вони можуть одержати користь від зниження вказаних рівнів. Це, загалом, обговорюється детальніше в Costet et al. ("Hepatic PCSK9 Expression is Regulated by Nutritional Status via Insulin and Sterol Regulatory Element-binding Protein 1C", J. Biol. Chem., 281: 6211-6218, 2006), яка включена до даного опису шляхом посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок вводять тим, у кого присутній цукровий діабет, аневризми черевної аорти, атеросклероз та/або захворювання периферичних судин для того, щоб знизити у них рівні холестерину в сироватці до безпечнішого інтервалу. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок вводять хворим, схильним до ризику розвитку будь-якого з описаних в даному описі розладів. У деяких варіантах АЗБ вводять суб'єктам, які палять або палили (тобто, колишні курці), з гіпертензією або родинним анамнезом ранніх серцевих нападів.

У деяких варіантах суб'єктам вводять АЗБ, якщо вони схильні до помірного ризику або вище згідно цілей лікування НОПХ 2004. У деяких варіантах АЗБ вводять суб'єкту, якщо рівень холестерину ЛПНЩ у суб'єкта вищий за 160 мг/дл. У деяких варіантах АЗБ вводять, якщо рівень холестерину ЛПНЩ у суб'єктів вищий за 130 (і вони схильні до помірного або помірно підвищеного ризику згідно цілей лікування НОПХ 2004). У деяких варіантах АЗБ вводять, якщо рівень холестерину ЛПНЩ у суб'єктів вищий за 100 (і вони схильні до високого або дуже високого ризику згідно цілей лікування НОПХ 2004). У деяких варіантах АЗБ вводять, якщо

рівень холестерину ЛПНЩ у суб'єктів вищий за 80 мг/дл. У деяких варіантах АЗБ вводять, якщо рівень холестерину ЛПНЩ у суб'єктів вищий за 70 мг/дл.

Лікар зможе вибрати відповідні показання для лікування і цільові рівні ліпідів, в залежності від індивідуального профілю конкретного хворого. Одним з широко визнаних стандартів лікування гіперліпідемії є Третій Звіт Національної освітньої програми з холестерину (НОПХ), Завершальний звіт Експертної панелі з виявлення, оцінки та лікування високого рівня холестерину в крові дорослих (Панель лікування дорослих III), Національні Інститути Здоров'я, NIH Publication No. 02-5215 (2002), надрукована версія якої, таким чином, включена шляхом посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах антигензв'язувальні білки проти PCSK9 застосовуються для лікування або попередження гіперхолестеринемії, гіперліпідемії або дисліпідемії та/або для одержання призначених для цієї мети лікарських засобів та/або при інших пов'язаних з холестерином розладах (таким як відзначені в даному описі). У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 застосовується для лікування або попередження таких станів, як гіперхолестеринемія, при яких активність PCSK9 є нормальною. При таких станах, наприклад, зниження активності PCSK9 нижче за норму може забезпечити терапевтичний ефект.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

У деяких варіантах запропоновані способи лікування пов'язаного з холестерином розладу, такого як гіперхолестеринемія, гіперліпідемія або дисліпідемія, що включають введення терапевтично ефективної кількості одного або більше антигензв'язувальних білків проти PCSK9 та іншого терапевтичного агента. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 вводять до введення, щонайменше, одного іншого терапевтичного агента. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 вводять одночасно з введенням, щонайменше, одного іншого терапевтичного агента. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 вводять після введення, щонайменше, одного іншого терапевтичного агента.

Терапевтичні агенти (окрім антигензв'язувального білка), включають, не обмежуючись ними, щонайменше, один інший агент для зниження рівня холестерину (у сироватці та/або загального холестерину в організмі). У деяких варіантах агент збільшує експресію ЛПНЩР, згідно спостереженням підвищував рівні ЛПВЩ в сироватці, знижував рівні ЛПНЩ або знижував рівні тригліцеридів. Приклади засобів включають, не обмежуючись ними, статини (аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), нікотинову кислоту (ніацин) (НІАКОР, НІАСПАН (ніацин сповільненого вивільнення), СЛО-НІАЦИН (ніацин сповільненого вивільнення), КОРДАПТИВ (ларопірант)), фібринову кислоту (ЛОПІД (гемфіброзил), ТРИКОР (фенофібрат), секвестранти жовчних кислот (КВЕСТРАН (холестирамін), холезевелам (велхол), колестид (колестипол)), інгібітори абсорбції холестерину (ЗЕТІА (езетиміб)), комбінації нікотинової кислоти і статину (АДВІКОР (ловастатин і НІАСПАН), комбінації статину з інгібітором абсорбції (ВІТОРИН (ЗОКОР і ЗЕТІА) та/або модифікуючими ліпіди засобами. У деяких варіантах АЗБ комбінують з агоністами ППАР гама, агоністами ППАР альфа/гама, інгібіторами скваленсинтетази, інгібіторами ТБХЕ, антигіпертензивними засобами, протидіабетичними засобами (такими як похідні сульфонілсечовини, інсулін, аналоги GLP-1, інгібітори ДДП4, наприклад, метформін), модулятори АроВ, наприклад, міпомерсан, інгібітори МТБ та/або засоби для лікування облітерувального артеріосклерозу. У деяких варіантах АЗБ комбінують із засобом, який підвищує рівень білка ЛПНЩР у суб'єкта, таким як статини, деякі цитокіни, наприклад, онкостатин М, естроген та/або деякі рослинні інгредієнти, наприклад, берберин. У деяких варіантах АЗБ комбінують із засобом, який підвищує рівні холестерину в сироватці суб'єкта (такими як деякі антипсихотичні засоби, деякі інгібітори ВІЧ, дієтичні фактори, наприклад, високий вміст фруктози, сахарози, холестерину або деяких жирних кислот, і агоністи деяких ядерних рецепторів та антагоністи ретиноїдного Х рецептора, рецептора ретиноєвої кислоти, рецептора Х печінки, рецептор фарнезоліду Х). У деяких варіантах АЗБ комбінують із засобом, який підвищує рівень PCSK9 у суб'єкта, таким як статини та/або інсулін. Комбінація двох засобів може дозволити пом'якшення побічної дії інших засобів під впливом АЗБ.

У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 може застосовуватися, щонайменше, з одним протизапальним терапевтичним засобом. У деяких варіантах антигензв'язувальний білок проти PCSK9 може застосовуватися, щонайменше, з одним терапевтичним засобом для лікування імунного розладу. Приклади терапевтичних засобів для лікування запалення та імунних розладів включають, не обмежуючись ними, інгібітори циклооксигенази типу 1 (ЦОГ-1) і 2 (ЦОГ-2), низькомолекулярні модулятори мітоген-активованої протейнінази розміром 38 кДа (р38-МАРК); низькомолекулярні модулятори внутрішньоклітинних молекул, що приймають участь в шляху запалення, причому такі внутрішньоклітинні молекули

включають, не обмежуючись ними, jnk, IKK, NF-κB, ZAP70 і Ick. Деякі приклади терапевтичних засобів для лікування запалення описані, наприклад, в C.A. Dinarello & L.L. Moldawer Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis: A Primer for Clinicians Third Edition (2001) Amgen Inc. Thousand Oaks, Каліфорнія.

5 ДІАГНОСТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

У деяких варіантах АЗБ застосовується як діагностичний інструмент. АЗБ може застосовуватися для кількісного аналізу PCSK9, присутнього в зразку та/або організмі суб'єкта. Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, такі АЗБ не повинні бути нейтралізуючими АЗБ. У деяких варіантах діагностичний АЗБ не є нейтралізуючим АЗБ. У деяких варіантах

10 діагностичний АЗБ зв'язується з іншим епітопом, ніж нейтралізуючий АЗБ. У деяких варіантах два АЗБ не конкурують один з одним.

У деяких варіантах АЗБ, розкриті в даному описі, застосовуються або пропонуються в наборі для аналізу та/або способі виявлення PCSK9 в тканинах або клітинах ссавців з метою скринінгу/діагностики захворювання або розладу, пов'язаного із змінами рівнів PCSK9. Набір

15 містить АЗБ, який зв'язується з PCSK9, і засоби для виявлення зв'язування АЗБ з PCSK9, якщо воно присутнє, і необов'язково, визначення рівнів білка PCSK9. Можуть використовуватися різноманітні засоби для виявлення присутності АЗБ. Наприклад, флюорофори, інші молекулярні зонди або ферменти можуть зв'язуватися з АЗБ, і присутність АЗБ може бути виявлена різноманітними способами. Спосіб скринінгу для виявлення таких розладів може включати

20 використання набору, або просте використання одного з розкритих АЗБ і визначення того, чи зв'язується АЗБ з PCSK9 в зразку. Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, високі або підвищені рівні PCSK9 будуть приводити до більшої кількості АЗБ, зв'язаного із PCSK9 в зразку. Таким чином, ступінь зв'язування АЗБ може використовуватися для визначення кількості PCSK9 в зразку. Суб'єкти або зразки із кількістю PCSK9, яка перевищує попередньо визначену кількість

25 (наприклад, кількість або інтервал, який був би присутній у особи без пов'язаного з PCSK9 розладу) можуть бути охарактеризовані як такі, що мають опосередкований PCSK9 розлад. У деяких варіантах АЗБ вводять суб'єкту, який отримує статин, з метою визначення того, чи збільшує статин кількість PCSK9 у суб'єкта.

У деяких варіантах АЗБ є не нейтралізуючим АЗБ і застосовується для визначення кількості PCSK9 у суб'єкта, який одержує лікування АЗБ та/або статином.

30 ПРИКЛАДИ

Наступні приклади, зокрема проведені досліді і отримані результати, запропоновані тільки для ілюстративних цілей і не повинні бути інтерпретовані як обмежуючі даний винахід.

Приклад 1

35 Імунізація і титрування

ГЕНЕРАЦІЯ АНТИ-PCSK9 АНТИТІЛ І ГІБРИДОМ

Антитіла до зрілої форми PCSK9 (проілюстрованої як послідовність на фіг. 1А, з підкресленим рго-доменом) були одержані у мишей XenoMouse® (Abgenix, Fremont, Каліфорнія), які є мишами, що містять гени людського імуноглобуліну. Дві групи мишей

40 XenoMouse®, групи 1 і 2, використовували для продукування антитіл проти PCSK9. Група 1 включала породу мишей XenoMouse® XMG2-KL, яка продукує повністю людські антитіла IgG2k і IgG2λ. Групу 1 мишей імунізували людським PCSK9. PCSK9 одержували з використанням стандартних рекомбінантних методів, з використанням послідовності GenBank як референтної (NM_174936). Група 2 включала мишей породи XenoMouse® XMG4-KL, які продукують повністю людські антитіла IgG4k і IgG4λ. Мишей групи 2 також імунізували людським PCSK9.

45 Мишам з обох груп ін'єкційно вводили антиген 11 разів, згідно розкладу в табл. 3. При початковій імунізації, кожній миші вводили загальну кількість 10 мкг антигену внутрішньочеревинно в черево. Подальшими бустерними дозами були дози 5 мкг, і метод ін'єкції розподілявся в шаховому порядку між внутрішньочеревинними ін'єкціями в черево і

50 підшкірними ін'єкціями в основу хвоста. Для внутрішньочеревинних ін'єкцій антиген готували у вигляді емульсії TiterMax® Gold (Sigma, кат. № T2684), і для підшкірних ін'єкцій антиген змішували з галуном (алюмінію фосфат) та олігонуклеотидами CpG. В ході ін'єкцій 2-8 і 10 кожній миші вводили загальну кількість 5 мг антигену в гелі ад'юванту алюмінію фосфату. Завершальну ін'єкцію 5 мг антигену на мишу вводили в буферизованому фосфатом сольовому

55 розчині і проводили в 2 місця 50 % внутрішньочеревинно в черево і 50 % підшкірно в основу хвоста. Програми імунізації підсумовані в табл. 3 нижче.

Таблиця 3

Порода мишей	XMG2/kl	XMG4/kl
К-ть тварин	10	10
Імуноген	PCSK9-V5/His	PCSK9-V5/His
1-ша бустерна ін'єкція	в/б ін'єкція	в/б ін'єкція
	10 мкг кожна	10 мкг кожна
	Titermax Gold	Titermax Gold
2-га бустерна ін'єкція	ін'єкція в хвіст	ін'єкція в хвіст
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Алюмінію фосфат/СрG ODN	Алюмінію фосфат/СрG ODN
3-тя бустерна ін'єкція	в/б ін'єкція	в/б ін'єкція
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Titermax Gold	Titermax Gold
4-та бустерна ін'єкція	ін'єкція в хвіст	ін'єкція в хвіст
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Алюмінію фосфат/СрG ODN	Алюмінію фосфат/СрG ODN
5-та бустерна ін'єкція	в/б ін'єкція	в/б ін'єкція
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Titermax Gold	Titermax Gold
6-та бустерна ін'єкція	ін'єкція в хвіст	ін'єкція в хвіст
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Алюмінію фосфат/СрG ODN	Алюмінію фосфат/СрG ODN
7-ма бустерна ін'єкція	в/б ін'єкція	в/б ін'єкція
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Titermax Gold	Titermax Gold
8-ма бустерна ін'єкція	ін'єкція в хвіст	ін'єкція в хвіст
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Алюмінію фосфат/СрG ODN	Алюмінію фосфат/СрG ODN
Відбір зразка крові		
9-а бустерна ін'єкція	в/б ін'єкція	в/б ін'єкція
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Titermax Gold	Titermax Gold
10-а бустерна ін'єкція	ін'єкція в хвіст	ін'єкція в хвіст
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	Алюмінію фосфат/СрG ODN	Алюмінію фосфат/СрG ODN
11-а бустерна ін'єкція	БІП	БІП
	5 мкг кожна	5 мкг кожна
	ФБР	ФБР
Збір тканин		

- 5 Протокол, використовуваний для титрування у тварин XenoMouse, був наступним: планшети Costar 3368 для середовища зв'язування вкривали нейтравідином в концентрації 8 мкг/мл (50 мкл/лунку) та інкубували при 4 °C в 1 × ФБР/0,05 % азиду протягом ночі. Їх промивали з використанням 3 циклів промивання TiterTek водою, очищеною за допомогою зворотного осмосу та іонного обміну (OI). Планшети блокували з використанням 250 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували, щонайменше, протягом 30 хв при кімнатній температурі. Блок вимивали з використанням 3 циклів промивання TiterTek водою OI. Далі планшет вкривали b-людським
- 10 PCSK9 в концентрації 2 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca²⁺ (розбавлювач аналізу) 50 мкл/лунку та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі промивали з використанням 3 циклів промивання TiterTek водою OI. Для первинного антитіла, сироватки титрували 1:3 в подвійному повторенні від 1:100. Це здійснювали в розбавлювачі аналізу 50 мкл/лунку та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі промивали з
- 15 використанням 3 циклів промивання TiterTek водою OI. Вторинне антитіло було козиним анти-людським IgG Fc ПХ в концентрації 400 нг/мл в розбавлювачі аналізу в кількості 50 мкл/лунку. Планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі їх промивали з використанням 3 циклів промивання TiterTek водою OI і промокали насухо паперовими

рушниками. Для субстрату використовували розчин ТМБ для однієї стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) (50 мкл/лунку) і дозволяли проявлятися протягом 30 хв при кімнатній температурі.

Протоколи, яким слідували в аналізах ТІФА, були наступними: для зразків, що містять b-PCSK9 без мітки V5His, використовували наступний протокол: планшети Costar 3368 для середовища зв'язування (Corning Life Sciences) вкривали нейтравідином в концентрації 8 мкг/мл в 1ХФБР/0,05 % азиду (50 мкл/лунку). Планшети інкубували при 4 °С протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek M384 (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 250 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів M384. Здійснювали 3 цикли промивання. Для покриття використовували b-hu PCSK9, без мітки V5, і додавали в концентрації 2 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca²⁺ (40 мкл/лунку). Далі планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Здійснювали 3 цикли промивання. Сироватки титрували 1:3 в подвійному повторенні від 1:100, і ряд Н був холостим для сироваток. Титрування проводили в розбавлювачі аналізу, в об'ємі 50 мкл/лунку. Планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі виконували 3 цикли промивання. Козиний анти-людський IgG Fc ПХ в концентрації 100 нг/мл (1:4000) в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca²⁺ (50 мкл/лунку) додавали на планшет та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети промивали ще раз, з використанням 3 циклів промивання. Далі планшети промокали насухо паперовим рушником. В кінці, ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) (50 мкл/лунку) додавали на планшет і гасили 1 н хлористоводневою кислотою (50 мкл/лунку) через 30 хв при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek.

Позитивним контролем для виявлення зв'язаного із планшетом PCSK9 були розчинний рецептор ЛПНЩ (R&D Systems, кат. № 2148LD/CF) і поліклональне кроляче анти-PCSK9 антитіло (Cayman Chemical № 10007185), титроване 1:3 в подвійному повторенні від 3 мкг/мл в розбавлювачі аналізу. ЛПНЩР виявляли за допомогою козиного анти-ЛПНЩР (R&D Systems, кат. № AF2148) і кролячого анти-козиного IgGFc ПХ в концентрації 400 нг/мл; поліклональне кроляче антитіло виявляли з використанням козиного анти-кролячого IgG Fc в концентрації 400 нг/мл в розбавлювачі аналізу. Негативним контролем були наївні сироватки XMG2-KL і XMG4-KL, титровані 1:3 в подвійному повторенні від 1:100 в розбавлювачі аналізу.

Для зразків, що містять b-PCSK9 з міткою V5His, використовували наступний протокол: планшети Costar 3368 для середовища зв'язування (Corning Life Sciences) вкривали нейтравідином в концентрації 8 мкг/мл в 1ХФБР/0,05 % азиду (50 мкл/лунку). Планшети інкубували при 4 °С протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek M384 (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 250 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів M384. Здійснювали 3 цикли промивання. Для покриття використовували b-hu PCSK9, з міткою V5, і додавали в концентрації 2 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca²⁺ (40 мкл/лунку). Далі планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Здійснювали 3 цикли промивання. Сироватки титрували 1:3 в подвійному повторенні від 1:100, і ряд Н був холостим для сироваток. Титрування проводили в розбавлювачі аналізу, в об'ємі 50 мкл/лунку. Планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів M384, з використанням 3 циклів промивання. Козиний анти-людський IgG Fc ПХ в концентрації 400 нг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca²⁺ додавали на планшет в концентрації 50 мкл/лунку, і планшет інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети промивали знову, з використанням 3 циклів промивання. Далі планшети промокали насухо паперовим рушником. В кінці, ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) (50 мкл/лунку) додавали на планшет, і планшет гасили 1 н хлористоводневою кислотою (50 мкл/лунку) через 30 хв при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek.

Позитивним контролем був ЛПНЩ, кролячий анти-PCSK9, титрований 1:3 в подвійному повторенні від 3 мкг/мл в розбавлювачі аналізу. ЛПНЩР виявляли за допомогою козиного анти-ЛПНЩР (R&D Systems, кат. № AF2148) і кролячого анти-козиного IgG Fc ПХ в концентрації 400 нг/мл; поліклональне кроляче антитіло виявляли з використанням козиного анти-кролячого IgG Fc в концентрації 400 нг/мл в розбавлювачі аналізу. Людські анти-His 1.2.3 і анти-V5 1.7.1, титровані 1:3 в подвійному повторенні від 1 мкг/мл в розбавлювачі аналізу; обидва виявляли з використанням козиного анти-людського IgG Fc ПХ в концентрації 400 нг/мл в розбавлювачі

аналізу. Негативним контролем були наївні сироватки XMG2-KL і XMG4-KL, титровані 1:3 в подвійному повторенні від 1:100 в розбавлювачі аналізу.

- 5 Титри антитіла проти людського PCSK9 вимірювали в аналізі ТІФА для мишей, імунізованих розчинним антигеном, як було описано. У табл. 4 підсумовані дані ТІФА, і показано, що були деякі миші, які, схоже, були специфічними відносно PCSK9. Див., наприклад, табл. 4. Таким чином, в кінці програми імунізації, 10 мишей (виділені напівжирним шрифтом в табл. 4) були вибрані для відбору тканин, і спленоцити і лімфоцити був виділені із селезінок та лімфатичних вузлів, відповідно, як описано в даному описі.

Таблица 4

Резюме результатів ТІФА

	Ідентифікатор тварини	Титр	Титр
		b-hu PCSK9 (V5His) @ 2 мкг/мл	b-hu PCSK9 @ 2 мкг/мл
Група 1-IgG2k/l	P175807	>72900 @ OD 2,2	68359
	P175808	>72900 @ OD 2,3	>72900 @ OD 2,5
	P175818	>72900 @ OD 3,2	>72900 @ OD 3,0
	P175819	>72900 @ OD 3,4	>72900 @ OD 3,2
	P175820	>72900 @ OD 2,4	>72900 @ OD 2,5
	P175821	>72900 @ OD 3,4	>72900 @ OD 3,0
	P175830	>72900 @ OD 2,6	>72900 @ OD 2,5
	P175831	>72900 @ OD 3,1	>72900 @ OD 3,1
	P175832	>72900 @ OD 3,8	>72900 @ OD 3,6
	P175833	>72900 @ OD 2,6	>72900 @ OD 2,3
Група 2-IgG4k/l	P174501	19369	17109
	P174503	31616	23548
	P174508	48472	30996
	P174509	23380	21628
	P174510	15120	9673
	P175773	19407	15973
	P175774	54580	44424
	P175775	60713	55667
	P175776	30871	22899
	P175777	16068	12532
	Наївний G2	<100 @ OD 0,54	<100 @ OD 0,48
	Наївний G4	<100 @ OD 1,57	<100 @ OD 1,32

10

Приклад 2

Одержання лімфоцитів, виділення В-клітин, злиття і генерація гібридом

- 15 У даному прикладі проілюстровано, яким чином були одержані імунні клітини і згенеровані гібридами. Відібраних імунізованих мишей умертвляли зсувом шийних хребців, дренажні лімфатичні вузли витягали і об'єднували в пул від кожної когорти. В-Клітини відокремлювали від лімфоїдної тканини шляхом помелу в модифікованому Дюльбекко середовищі Ігла (МДСІ), щоб звільнити клітини від тканин, і клітини суспендували в МДСІ. Клітини перераховували, і 0,9 мкл МДСІ на 100 млн лімфоцитів додавали до гранули клітин, щоб обережно, але повністю ресуспендувати клітини.

- 20 Лімфоцити змішували з клітинами несекреторної мієломи Р3 × 63Ag8.653, придбаними у АКТК, кат. № CRL 1580 (Kearney et al., (1979) J. Immunol. 123, 1548-1550), у співвідношенні 1:4. Суміш клітин обережно гранулювали центрифугуванням при 400 x g протягом 4 хв. Після декантації супернатанта, клітини обережно перемішували з використанням піпетки 1 мкл. Підігрітий розчин ПЕГ/ДМСО від Sigma (кат. № P7306) (1 мл на мільйон В-клітин) повільно додавали при ретельному збовтуванні протягом 1 хв, з подальшим перемішуванням протягом 1 хв. Далі додавали підігріте мінімальне есенціальне середовище Дюльбекко, модифіковане за способом Ісков (МЕСДІ, 2 мл на мільйон клітин В) (МДСІ без глутаміну, L-глутамін, пеніцилін/стрептоміцин, замінні амінокислоти МЕС (всі від Invitrogen), протягом 2 хв при ретельному збовтуванні. В кінці підігріте МЕСДІ (8 мкл на 10⁶ В-клітин) додавали протягом 3 хв.

25

Злиті клітини осаджували при $400 \times g$ протягом 6 хв і ресуспендували в 20 мл селекційного середовища (MDCI (Invitrogen), 15 % сироватки телячого ембріона (Hyclone), з додаванням L-глутаміну, пеніциліну/стрептоміцину, замінних амінокислот МЕС, натрію пірувату, 2-меркаптоетанолу (всі від Invitrogen), НА-азасерину гіпоксантину та ОПІ (оксалоацетат, піруват, телячий інсулін) (обидва від Sigma) та IL-6 (Boehringer Mannheim)) на мільйон В-клітин. Клітини інкубували протягом 20-30 хв при 37 °C, а потім ресуспендували в 200 мл селекційного середовища і культивували протягом 3-4 днів в колбі T175 до вміщення на 96-лункові планшети. Таким чином, одержували гібридоми, які продукували антигензв'язувальні білки проти PCSK9.

Приклад 3

Селекція антитіл проти PCSK9

Даний приклад у загальних рисах ілюструє, яким чином проводилася характеристика і відбір різноманітних антигензв'язувальних білків проти PCSK9. Оцінювали зв'язування виділених антитіл (продукованих гібридомами, одержаними в Прикладах 1 і 2) з PCSK9. Селекція антитіл базувалася на даних зв'язування та інгібуванні зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР і спорідненості. Зв'язування з розчинним PCSK9 було проаналізоване методом ТІФА, як описано нижче. BIAcore® (резонанс поверхневого плазмону) використовували для кількісного визначення спорідненості зв'язування.

ПЕРВИННИЙ СКРИНІНГ

Здійснювали первинний скринінг антитіл, які зв'язуються з PCSK9 дикого типу. Первинний скринінг проводили на двох партіях. Первинний скринінг включав аналіз методом ТІФА і виконувався з використанням наступного протоколу.

Використовували 384-лункові планшети Costar 3702 (Corning Life Sciences) для середовища зв'язування. Планшети вкривали нейтравідином в концентрації 4 мкг/мл в 1ХФБР/0,05 % азиду в об'ємі 40 мкл/лунку. Планшети інкубували при 4 °C протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 90 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали. Знову виконували 3 цикли промивання. Як зразок покриття використовували біотинільований-PCSK9, без мітки V5, і додавали в концентрації 0,9 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} в об'ємі 40 мкл/лунку. Далі планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. 10 мкл супернатанта переносили в 40 мкл 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} та інкубували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Планшети знову промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. 40 мкл/лунку козиного анти-людського IgG Fc пероксидази в концентрації 100 нг/мл (1:4000) в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} додавали на планшет та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети промивали ще раз, з використанням 3 циклів промивання. В кінці, 40 мкл/лунку ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) додавали на планшет і гасили за допомогою 40 мкл/лунку 1 н хлористоводневої кислоти через 30 хв при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для читування планшетів Titertek.

Первинний скринінг дав загалом 3104 антигенспецифічних гібридом, ідентифікованих для 2 партій. На підставі найбільшого значення оптичної густини в аналізі ТІФА, 1500 гібридом на партію були переведені в загальну кількість 3000 позитивних.

ПІДТВЕРДЖУЮЧИЙ СКРИНІНГ

Далі 3000 позитивних були піддані вторинному скринінгу на зв'язування із PCSK9 дикого типу, щоб підтвердити утворення стабільних гібридом. Скринінг проводили таким чином: використовували 384-лункові планшети Costar 3702 (Corning Life Sciences) для середовища зв'язування. Планшети вкривали нейтравідином в концентрації 3 мкг/мл в 1 × ФБР/0,05 % азиду в об'ємі 40 мкл/лунку. Планшети інкубували при 4 °C протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 90 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів M384. Здійснювали 3 цикли промивання. Як зразок покриття використовували b-PCSK9, без мітки V5, і додавали в концентрації 0,9 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} в об'ємі 40 мкл/лунку. Далі планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. 10 мкл супернатанта переносили в 40 мкл 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} та інкубували протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Планшети знову промивали за допомогою пристрою для промивання

планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. 40 мкл/лунку козиного анти-людського IgG Fc пероксидази в концентрації 100 нг/мл (1:4000) в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ додавали на планшет та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети промивали ще раз, з використанням 3 циклів промивання. В кінці, 40 мкл/лунку ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) додавали на планшет і гасили за допомогою 40 мкл/лунку 1 н хлористоводневої кислоти через 30 хв при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek. Всього 2441 позитивних були повторені при вторинному скринінгу. Ці антитіла далі використовували для подальшого скринінгу.

СКРИНІНГ ПЕРЕХРЕСНОЇ РЕАКТИВНОСТІ МИШИ

Далі проводили скринінг панелі гібридом щодо перехресної реактивності з мишачим PCSK9, щоб переконатися у тому, що антитіла можуть зв'язуватися як з людським, так і мишачим PCSK9. Наступний протокол використовували для скринінгу перехресної реактивності: використовували 384-лункові планшети Costar 3702 (Corning Life Sciences) для середовища зв'язування. Планшети вкривали нейтравідином в концентрації 3 мкг/мл в 1 × ФБР/0,05 % азиду в об'ємі 40 мкл/лунку. Планшети інкубували при 4 °C протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek M384 (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 90 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. Як зразок покриття використовували біотинільований мишачий PCSK9, і додавали в концентрації 1 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ в об'ємі 40 мкл/лунку. Далі планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. 50 мкл супернатанта переносили на планшети та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети знову промивали з використанням 3 циклів промивання. 40 мкл/лунку козиного анти-людського IgG Fc пероксидази в концентрації 100 нг/мл (1:4000) в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ додавали на планшет, і планшет інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети промивали ще раз, з використанням 3 циклів промивання. В кінці, 40 мкл/лунку ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) додавали на планшет і гасили за допомогою 40 мкл/лунку 1 н хлористоводневої кислоти через 30 хв при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek. Для 579 антитіл спостерігалася перехресна реактивність з мишачим PCSK9. Далі ці антитіла були використані для подальшого скринінгу.

СКРИНІНГ ЗВ'ЯЗУВАННЯ З МУТАНТНИМ D374Y

Мутація D374Y в PCSK9 документована в людській популяції (наприклад, Timms KM et al. "A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree", Hum. Genet. 114: 349-353, 2004). Для того, щоб визначити, чи були антитіла специфічними для дикого типу або також зв'язувалися із формою PCSK9 D374Y, проводили додатковий скринінг зразків щодо зв'язування з мутантною послідовністю PCSK9, що містить мутацію D374Y. Протокол скринінгу був наступним: в ході скринінгу використовували 384-лункові планшети Costar 3702 (Corning Life Sciences) для середовища зв'язування. Планшети вкривали нейтравідином в концентрації 4 мкг/мл в 1 × ФБР/0,05 % азиду в об'ємі 40 мкл/лунку. Планшети інкубували при 4 °C протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek M384 (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 90 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети вкривали біотинільованим людським PCSK9 D374Y в концентрації 1 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. Пізній супернатант культури гібридами розбавляли 1:5 у ФБР/молоко/Ca²⁺ (10 плюс 40 мл) та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі, 40 мкл/лунку кролячого анти-людського PCSK9 (Cayman Chemical) і людського анти-His 1.2.3 1:2 в концентрації 1 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ титрували на планшети, які далі інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали ще раз, з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. 40 мкл/лунку козиного анти-людського IgG Fc ПХ в концентрації 100 нг/мл (1:4000) в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ додавали на планшет та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. 40 мкл/лунку козиного анти-кролячого IgG Fc ПХ в концентрації 100 нг/мл (1:4000) в 1 × ФБР/1 % молока/10 mM Ca²⁺ додавали на планшет,

і планшет інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. В кінці, 40 мкл/лунку ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) додавали на планшет і гасили за допомогою 40 мкл/лунку 1 н хлористоводневої кислоти через 30 хв при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek. Понад 96 % позитивних антитіл по відношенню до PCSK9 дикого типу також зв'язувалися з мутантним PCSK9.

СКРИНІНГ БЛОКУВАННЯ ЛІГАНДУ РЕЦЕПТОРА У ВЕЛИКИХ МАСШТАБАХ

Для скринінгу на антитіла, які блокують зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР, був розроблений аналіз з використанням мутанта D374Y PCSK9. Мутант використовували для даного аналізу, оскільки він володіє вищою спорідненістю зв'язування з ЛПНЩР, що дозволяє розробити чутливіший аналіз блокування ліганду рецептора. Наступний протокол використовували для скринінгу блокування ліганду рецептора: в ході скринінгу використовували 384-лункові планшети Costar 3702 (Corning Life Sciences) для середовища зв'язування. Планшети вкривали козиним анти-ЛПНЩР (R&D кат. № AF2148) в концентрації 2 мкг/мл в 1 х ФБР/0,05 % азиду в об'ємі 40 мкл/лунку. Планшети інкубували при 4 °C протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek M384 (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 90 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Знову виконували 3 цикли промивання. Як зразок покриття використовували ЛПНЩР (R&D, кат. № 2148LD/CF), і додавали в концентрації 0,4 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca²⁺ в об'ємі 40 мкл/лунку. Далі планшети інкубували протягом 1 год. 10 хв при кімнатній температурі. Одночасно, 20 нг/мл біотинільованого людського D374Y PCSK9 інкубували з 15 мкл пізнього супернатанта гібридами в поліпропіленових планшетах Nunc, і концентрацію пізнього супернатанта розбавляли 1:5. Далі планшети попередньо інкубували приблизно на 1 год. 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. 50 мкл/лунку попередньо інкубованої суміші переносили на вкриті ЛПНЩР планшети ТІФА та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Щоб виявити ЛПНЩР-зв'язаний b-PCSK9, 40 мкл/лунку стрептавідину ПХ в концентрації 500 нг/мл в розбавлювачі аналізу додавали на планшети. Планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети знову промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. В кінці 40 мкл/лунку ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) додавали на планшет, і через 30 хв гасили за допомогою 40 мкл/лунку 1 н хлористоводневої кислоти при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek. Скринінг ідентифікував 384 антитіла, які ефективно блокують взаємодію між PCSK9 і ЛПНЩР, причому 100 антитіл блокували взаємодію з високою активністю (OD <0,3). Вказані антитіла перешкоджали взаємодії зв'язування PCSK9 з ЛПНЩР більш ніж на 90 % (інгібування більш ніж на 90 %).

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗУВАННЯ З ЛІГАНДОМ РЕЦЕПТОРА НА ПІДМНОЖИНІ БЛОКАТОРІВ

Далі аналіз ліганду рецептора повторювали з використанням мутантного ферменту на підмножині із 384 нейтралізуючих членів, ідентифікованих в першому аналізі інгібування ліганду рецептора у великому масштабі. Такий же протокол використовували для скринінгового аналізу підмножини із 384 блокуючих членів, як проводили для скринінгу блокування ліганду рецептора у великому масштабі. Даний повторний скринінг підтвердив дані початкового скринінгу.

Даний скринінг підмножини із 384 членів ідентифікував 85 антитіл, які блокують взаємодію між мутантним ферментом PCSK9 і ЛПНЩР більш ніж на 90 %.

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗУВАННЯ З ЛІГАНДОМ РЕЦЕПТОРА БЛОКАТОРІВ, ЯКІ ЗВ'ЯЗУЮТЬСЯ З PCSK9 ДИКОГО ТИПУ, АЛЕ НЕ З МУТАНТОМ D374Y

У початковій панелі із 3000 супернатантів присутні 86 антитіл, які продемонстрували специфічне зв'язування з PCSK9 дикого типу, але не з мутантом huPCSK9(D374Y). Дані 86 супернатантів були перевірені щодо здатності блокувати зв'язування PCSK9 дикого типу з рецептором ЛПНЩР. Здійснювали наступний протокол: в ході скринінгу використовували 384-лункові планшети Costar 3702 (Corning Life Sciences) для середовища зв'язування. Планшети вкривали анти-His 1.2.3 в концентрації 10 мкг/мл в 1 × ФБР/0,05 % азиду в об'ємі 40 мкл/лунку. Планшети інкубували при 4 °C протягом ночі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek M384 (Titertek, Huntsville, AL). Здійснювали 3 цикли промивання. Планшети блокували 90 мкл 1 × ФБР/1 % молока та інкубували приблизно 30 хв при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для

промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. ЛПНЩР (R&D Systems, кат. № 2148LD/CF або R&D, № 2148LD) додавали в концентрації 5 мкг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} в об'ємі 40 мкл/лунку. Далі планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали за допомогою пристрою для промивання планшетів Titertek, з використанням 3 циклів промивання. Одночасно, біотинільований людський PCSK9 дикого типу попередньо інкубували з пізнім супернатантом гібридами в поліпропіленових планшетах Nunc. 22 мкл супернатанта гібридами переносили в 33 мкл b-PCSK9 в концентрації 583 нг/мл в 1 × ФБР/1 % молока/10 мМ Ca^{2+} з одержанням кінцевої концентрації b-PCSK9=350 нг/мл і пізнього супернатанта в кінцевому розведенні 1:2,5. Планшети попередньо інкубували приблизно протягом 1 год. і 30 хв при кімнатній температурі. 50 мкл/лунку попередньо інкубованої суміші переносили на вкриті ЛПНЩР планшети ТІФА та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. На планшети додавали 40 мкл/лунку стрептавідину ПХ в концентрації 500 нг/мл в розбавлювачі аналізу. Планшети інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі планшети промивали з використанням пристрою для промивання планшетів Titertek. Здійснювали 3 цикли промивання. В кінці, 40 мкл/лунку ТМБ для 1 стадії (Neogen, Лексингтон, Кентуккі) додавали на планшет і через 30 хв гасили за допомогою 40 мкл/лунку 1 н хлористоводневої кислоти при кімнатній температурі. Значення оптичної густини реєстрували негайно на довжині хвилі 450 нм з використанням пристрою для зчитування планшетів Titertek.

РЕЗУЛЬТАТИ СКРИНІНГУ

На базі результатів описаних аналізів, декілька ліній гібридами був ідентифіковані як продукуючі антитіла з бажаною взаємодією із PCSK9. Обмежене розведення застосовували для виділення керованої кількості клонів із кожної лінії. Клони були позначені за номером лінії гібридами (наприклад, 21B12) і номером клону (наприклад, 21B12.1). В цілому, функціональні аналізи, описані в даному описі, не виявили різниці між різними клонами конкретної лінії. У декількох випадках, були ідентифіковані клони з конкретної лінії, які поводити себе інакше у функціональних аналізах, наприклад, було знайдено, що 25A7.1 не блокує PCSK9/ЛПНЩР, тоді як 25A7.3 (тут і надалі 25A7) є нейтралізуючим. Кожен із виділених клонів вміщували в 50-100 мл середовища гібридами і дозволяли рости до виснаження (тобто, життєздатність клітини менш ніж приблизно 10 %). Концентрацію і активність антитіл проти PCSK9 в супернатантах таких культур визначали методом ТІФА і функціональними тестами *in vitro*, як описано в даному описі. В результаті скринінгу, описаного в даному описі, були ідентифіковані гібридами з найвищими титрами антитіл проти PCSK9. Відібрані гібридами показані на фіг. 2A-3D і в табл. 2.

Приклад 4.1

Продуктування гібридомами людських антитіл 31H4 IgG4

Даний приклад, загалом, описує, яким чином один із антигензв'язувальних білків був одержаний від лінії гібридами. Для роботи із продуктування застосовували генерації 50 мкл пізнього супернатанта, з подальшим очищенням протеїном А. Продуктування Integra застосовували для масштабу і проводили пізніше. Лінія гібридами 31H4 була вирощена в колбах T75 в 20 мл середовища (Integra Media, табл. 5). Коли гібридома практично досягала злиття в колбах T75, її переносили в колбу Integra (Integra Biosciences, Integra CL1000, кат. № 90 005).

Колба Integra є колбою для культури клітин, яка розділена мембраною на дві камери, маленьку камеру і велику камеру. Об'єм клітин гібридами 20-30 мл з мінімальною повністю клітин 1 × 10⁶ клітин на мл від лінії гібридами 31H4 вміщували до маленької камери колби Integra в середовищі Integra (див. табл. 5 щодо компонентів середовища Integra). Тільки середовище Integra (1 л) вміщували у великі камери колб Integra. Мембрана, що розділяє дві камери, є проникною для низькомолекулярних поживних речовин, але герметична для клітин гібридами і антитіл, продукованих такими клітинами. Таким чином, клітини гібридами і антитіла, продуковані такими клітинами гібридами, утримувалися в маленькій камері.

Через 1 тиждень середовища видаляли з обох камер колби Integra і замінювали свіжими середовищами Integra. Зібрані середовища з маленьких камер зберігали окремо. Після другого тижня росту, середовища з маленьких камер збирали знову. Зібрані середовища тижня 1 для лінії гібридами поєднували із зібраними середовищами тижня 2 лінії гібридами. Одержаний зразок зібраних середовищ лінії гібридами центрифугували для видалення клітин і уламків (15 хв при 3000 об/хв), і одержаний супернатант фільтрували (0,22 мкм). Освітлені кондиційовані середовища завантажували на колонку протеїн А Сефарози. Необов'язково, середовища спочатку можна концентрувати, а потім завантажувати на колонку протеїн А Сефарози. Неспецифічне зв'язування виключали інтенсивним промиванням ФБР. Зв'язані білки антитіла на

- колонці протеїну А витягали стандартною кислотною елюацією антитіл з колонок протеїну А (наприклад, 50 мМ цитрату, рН 3,0). Агреговані білки антитіл з пулу протеїну А Сефарози видаляли ексклюзійною хроматографією або іонообмінною хроматографією зв'язування на аніонообмінній смолі, такий як смола Q Сефароза. Конкретні умови іонного обміну для білків 31Н4 являли собою Q-Сефарозу НР при рН 7,8-8,0. Антитіло елюювали з градієнтом NaCl 10-500 мМ в 25 об'ємах колонки.

Таблиця 5

Склад середовищ

Середовища INTEGRA	
Безсироваткове середовище для вирощування гібридом	
10 % сироватки з ультранизьким вмістом IgG	
2 ммоль/л L-глутаміну	
1 % замінних амінокислот	
4 г/л глюкози	

Приклад 4.2

- 10 Продукування рекомбінантних людських антитіл 31Н4 IgG2 трансфікованими клітинами

У даному прикладі проілюстровано у загальних рисах, яким чином антитіла 31Н4 IgG2 були продуковані трансфікованими клітинами. Клітини 293 для тимчасової експресії і клітини CHO для стабільної експресії були трансфіковані плазмідами, які кодують важкі і легкі ланцюги 31Н4. Кондиційовані середовища від трансфікованих клітин витягали, видаляючи клітини та уламки клітин. Освітлені кондиційовані середовища завантажували на колонку протеїн А Сефарози. Необов'язково, середовища спочатку можна концентрувати, а потім завантажувати на колонку протеїн А Сефарози. Неспецифічне зв'язування виключали інтенсивним промиванням ФБР. Зв'язані білки антитіла на колонці протеїну А витягали стандартною кислотною елюацією антитіл з колонок протеїну А (наприклад, 50 мМ цитрату, рН 3,0). Агреговані білки антитіл з пулу протеїну А Сефарози видаляли ексклюзійною хроматографією або іонообмінною хроматографією зв'язування на аніонообмінній смолі, такий як смола Q Сефароза. Конкретні умови іонного обміну для білків 31Н4 являли собою Q-Сефарозу НР при рН 7,8-8,0. Антитіло елюювали з градієнтом NaCl 10-500 мМ в 25 об'ємах колонки.

Приклад 5

- 25 Продукування людських антитіл 21В12 IgG4 гібридомою

У даному прикладі проілюстровано у загальних рисах, яким чином антитіла 21В12 IgG4 були продуковані гібридомами. Лінію гібридом 21В12 вирощували в колбах Т75 в середовищах (Integra Media, табл. 5). Коли гібридоми практично досягали злиття в колбах Т75, їх переносили в колби Integra (Integra Biosciences, Integra CL1000, кат. № 90 005).

- 30 Колба Integra є колбою для культури клітин, яка розділена мембраною на дві камери, маленьку камеру і велику камеру. Об'єм клітин гібридоми 20-30 мл з мінімальною щільністю клітин 1×10^6 клітин на мл від лінії гібридоми 31Н4 вміщували до маленької камери колби Integra в середовищі Integra (див. табл. 5 щодо компонентів середовища Integra). Тільки середовище Integra (1 л) вміщували у великі камери колб Integra. Мембрана, що розділяє дві камери, є проникною для низькомолекулярних поживних речовин, але герметична для клітин гібридоми і антитіл, продукованих такими клітинами. Таким чином, клітини гібридоми і антитіла, продуковані такими клітинами гібридоми, утримувалися в маленькій камері.

- Через 1 тиждень середовища видаляли з обох камер колби Integra і замінювали свіжими середовищами Integra. Зібрані середовища з маленьких камер зберігали окремо. Після другого тижня росту, середовища з маленьких камер збирали знову. Зібрані середовища тижня 1 для лінії гібридоми поєднували із зібраними середовищами тижня 2 лінії гібридоми. Одержаний зразок зібраних середовищ лінії гібридоми центрифугували для видалення клітин та уламків (15 хв при 3000 об/хв), і одержаний супернатант фільтрували (0,22 мкм). Освітлені кондиційовані середовища завантажували на колонку протеїн А Сефарози. Необов'язково, середовища спочатку можна концентрувати, а потім завантажувати на колонку протеїн А Сефарози. Неспецифічне зв'язування виключали інтенсивним промиванням ФБР. Зв'язані білки антитіла на колонці протеїну А витягали стандартною кислотною елюацією антитіл з колонок протеїну А (наприклад, 50 мМ цитрату, рН 3,0). Агреговані білки антитіл з пулу протеїну А Сефарози видаляли ексклюзійною хроматографією або іонообмінною хроматографією зв'язування на аніонообмінній смолі, такий як смола Q Сефароза. Конкретні умови іонного обміну для білків

21B12 являли собою Q-Сефарозу HP при pH 7,8-8,0. Антитіло елюювали з градієнтом NaCl 10-500 мМ в 25 об'ємах колонки.

Приклад 6

Продуктування людських антитіл 21B12 IgG2 трансфікованими клітинами

У даному прикладі проілюстровано у загальних рисах, яким чином антитіла 21B12 IgG2 були продукувані трансфікованими клітинами. Клітини 293 для тимчасової експресії і клітини CHO для стабільної експресії були трансфіковані плазмідами, які кодують важкі і легкі ланцюги 21B12. Кондиційовані середовища від трансфікованих клітин витягали, видаляючи клітини і уламки клітин. Освітлені кондиційовані середовища завантажували на колонку протеїн А Сефарози. Необов'язково, середовища спочатку можна концентрувати, а потім завантажувати на колонку протеїн А Сефарози. Неспецифічне зв'язування виключали інтенсивним промиванням ФБР. Зв'язані білки антитіла на колонці протеїну А витягали стандартною кислотною елюацією антитіл з колонок протеїну А (наприклад, 50 мМ цитрату, pH 3,0). Агреговані білки антитіл з пулу протеїну А Сефарози видаляли ексклюзійною хроматографією або іонообмінною хроматографією зв'язування на аніонообмінній смолі, такий як смола SP-Сефароза. Конкретні умови іонного обміну для білків 21B12 являли собою SP-Сефарозу HP при pH 5,2. Антитіла елюювали в 25 об'ємах колонки буферного розчину з градієнтом NaCl 10-500 мМ в 20 мМ натрій-ацетатного буфера.

Приклад 7

Аналіз послідовності важкого і легкого ланцюгів антитіла

Послідовності нуклеїнових кислот і амінокислот для легких і важких ланцюгів згаданих вище антитіл далі були визначені секвенуванням нуклеотидів Sanger (дидезокси). Далі послідовності амінокислот були виведені з послідовностей нуклеїнових кислот. Послідовності нуклеїнових кислот для варіабельних доменів проілюстровані на фіг. 3E-3JJ.

Послідовності кДНК для варіабельних ділянок легкого ланцюга лямбда 31H4, 21B12 і 16F12 були визначені і розкриті як SEQ ID NO:153, 95 і 105, відповідно.

Послідовності кДНК для варіабельних ділянок важкого ланцюга 31H4, 21B12 і 16F12 були визначені і розкриті як SEQ ID NO:152, 94 і 104, відповідно.

Константна ділянка легкого ланцюга лямбда (SEQ ID NO:156) і константні ділянки важкого ланцюга IgG2 і IgG4 (SEQ ID NO:154 і 155) проілюстровані на фіг. 3KK.

Були визначені послідовності поліпептидів, передбачені для кожної з таких послідовностей кДНК. Передбачені послідовності поліпептидів для варіабельних ділянок легкого ланцюга лямбда 31H4, 21B12 і 16F12 були передбачені і розкриті як SEQ ID NO:12, 23 і 35, відповідно, константної ділянки легкого ланцюга лямбда (SEQ ID NO:156), для варіабельних ділянок важкого ланцюга 31H4, 21B12 і 16F12 були передбачені і розкриті як (SEQ ID NO:67, 49 і 79, відповідно). Константні ділянки важкого ланцюга IgG2 і IgG4 (SEQ ID NO:154 і 155).

Розподіл на FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 показано на фіг. 2A-3D.

На підставі даних послідовності, були визначені гени зародкової лінії, з яких була одержана кожна варіабельна ділянка важкого ланцюга або легкого ланцюга. Ідентичність генів зародкової лінії вказана після відповідної лінії гібридами на фіг. 2A-3D, і кожен представлений унікальним SEQ ID NO:Фіг. 2A-3D також ілюструють деякі послідовності амінокислот для додаткових антитіл, які були охарактеризовані.

Приклад 8

Характеристика зв'язування антитіл з PCSK9

Після ідентифікації ряду антитіл, які зв'язуються з PCSK9, декілька підходів використовувалися для кількісного визначення і додаткової характеристики природи зв'язування. В одному з аспектів дослідження виконували аналіз спорідненості Biacore. У іншому аспекті дослідження виконували аналіз спорідненості KinExA®. Зразки і буфери, використовувані в даних дослідженнях, представлені в табл. 6 нижче.

Таблиця 6

Зразок	[Зразок] мг/мл	Буфер	[Зразок] мкМ
hPCSK9	1,26	ФБР	16,6
mPCSK9-8xHIS	1,44	ФБР	18,9
cPCSK9-V5-6xHIS	0,22	ФБР	2,9
16F12, анти-PCSK9 hulgG4	4,6	20 мМ NaOAC, pH 5,2, 50 мМ NaCl	31,9
21B12, анти-PCSK9 hulgG4	3,84	10 мМ NAOAC, pH 5,2, 9 % сахарози	27,0
31H4, анти-PCSK9 hulgG4	3,3	10 мМ NAOAC, pH 5,2, 9 % сахарози	22,9

Вимірювання спорідненості BIAcore®

Аналіз спорідненості BIAcore® (пристрій резонансу поверхневого плазмону, BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) для антитіл 21B12 проти PCSK9, описаний в даному Прикладі, виконувався згідно інструкціям виробника.

Якщо коротко, експерименти з резонансом поверхневого плазмону виконувалися з використанням оптичних біодатчиків BIAcore 2000 (BIAcore, Healthcare GE, Piscataway, Нью-Джерсі). Кожне індивідуальне анти-PCSK9 антитіло іммобілізували на чіпі біодатчика категорії "для досліджень" CM5 шляхом амінного сполучення при рівнях, які давали максимальну реакцію (R_{max}) зв'язування аналізованої речовини не більше ніж 200 одиниць резонансу (RU, OP). Концентрацію білка PCSK9 варіювали з 2-разовими проміжками (аналізована речовина) і вводили ін'єкційно над поверхнею з іммобілізованим антитілом (із швидкістю потоку 100 мкл/хв протягом 1,5 мін). Свіжий буфер HBS-P (pH 7,4, 0,01 M Hepes, 0,15 M NaCl, 0,005 % поверхнево-активних речовин P-20, BIAcore) з додаванням 0,01 % альбуміну телячої сироватки (ATC) використовували як буфер зв'язування. Спорідненість зв'язування для кожного анти-PCSK9 антитіла вимірювали в окремих експериментах проти кожного з білків PCSK9 людини, миші і яванської макаки при pH 7,4 (використовувані концентрації становили 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 і 0 нМ).

Крім того, спорідненість зв'язування антитіла з PCSK9 людини також вимірювали при pH 6,0 з використанням буфера HBS-P, pH 6.0 (pH 6,0, 0,01 M Hepes, 0,15 M NaCl, 0,005 % поверхнево-активних речовин P-20, BIAcore) з додаванням 0,01 % ATC. Одержаний сигнал зв'язування був пропорційний вмісту вільного PCSK9 в розчині. Рівноважна константа дисоціації (K_D) була отримана в результаті нелінійного регресивного аналізу кривих конкуренції з використанням однорідної моделі гомогенного зв'язування на одному сайті з подвійною кривою (програмне забезпечення KinExA®, Savidyne Instruments Inc., Boise, Індіана) ($n=1$ для циклів з pH 6,0). Цікаво, що антитіла, схоже, демонструють вищу спорідненість зв'язування при нижчих значеннях pH (при яких K_d становила 12,5, 7,3 і 29 пМ для 31H4, 21B12 і 16F12, відповідно).

Кінетичні параметри зв'язування антитіла, зокрема k_a (константа швидкості асоціації), k_d (константа швидкості дисоціації) і K_D (рівноважна константа дисоціації) були визначені з використанням комп'ютерної програми оцінки BIA 3.1 (BIAcore, Inc. Piscataway, Нью-Джерсі). Нижчі значення рівноважної константи дисоціації вказують на вищу спорідненість антитіла до PCSK9. Значення K_D , визначені аналізом спорідненості BIAcore®, наведені в табл. 7.1 нижче.

Таблиця 7.1

Антитіло	hPCSK9 (людини)	СупоPCSK9 (яванської макаки)	mPCSK9 (миші)
31H4	210 пМ	190 пМ	6 нМ
21B12	190 пМ	360 пМ	460 нМ
16F12	470 пМ	870 пМ	6.4 нМ

У табл. 7.2 проілюстровані швидкості k_{on} і k_{off} .

Таблиця 7.2

	K_{on} (M ⁻¹ c ⁻¹)	K_{off} (c ⁻¹)	K_D
31H4.1, pH 7,4	2,45 e+5	5,348 e-5	210 пМ
31H4.1, pH 6	5,536 e+6	6,936 e-5	12,5 пМ
21B12.1, pH 7,4	3,4918 e+4	6,634 e-6	190 пМ
21B12.1, pH 6	2,291 e+6	1,676 e-5	7,3 пМ
16F12.1, pH 7,4	1,064 e+5	4,983 e-5	470 пМ
16F12.1, pH 6	2,392 e+6	7,007 e-5	29 пМ

Вимірювання спорідненості KinExA®

Аналіз спорідненості KinExA® (Savidyne Instruments, Inc., Boise, Індіана) 16F12 і 31H4 виконували згідно інструкціям виробника. Якщо коротко, Reacti-Gel™ (6x) (Pierce) попередньо вкривали одним із білків PCSK9 людини, яванської макаки з міткою V5 або миші з міткою His і блокували ATC. 10 або 100 пМ антитіла 31H4 та один з білків PCSK9 далі інкубували з різними концентраціями (0,1 пМ-25 нМ) білків PCSK9 при кімнатній температурі протягом 8 год. перед пропусканням через вкриті PCSK9 гранули. Кількість зв'язаного з гранулою 31H4 визначали за допомогою козиного анти-людського IgG (H+L) антитіла з флуоресцентною міткою (Cy5) (Jackson Immuno Research). Сигнал зв'язування пропорційний концентрації вільного 31H4

в рівновазі зв'язування. Рівноважна константа дисоціації (K_D) була одержана в результаті нелінійної регресії двох наборів кривих конкуренції з використанням моделі гомогенного зв'язування на одному сайті. В аналізі використовували програмне забезпечення KinExA® Pro. Криві зв'язування, що генеруються в даному аналізі, проілюстровані на фіг. 4A-4F.

5 Як 16F12, так і 31H4 антитіла продемонстрували подібну спорідненість до PCSK9 людини і яванської макаки, але приблизно в 10-250 разів нижчу спорідненість до PCSK9 миші. Із двох антитіл, досліджених з використанням системи KinExA®, антитіло 31H4 продемонструвало вищу спорідненість до PCSK9 як людини, так і яванської макаки, із значенням K_D 3 і 2 нМ, відповідно. 16F12 продемонструвало дещо нижчу спорідненість із значенням K_D 15 нМ у

10 випадку PCSK9 людини і K_D 16 нМ у випадку PCSK9 яванської макаки.
Результати аналізу спорідненості KinExA® підсумовані в табл. 8.1 нижче.

Таблиця 8.1

Зразок	hPCSK9		cPCSK		mPCSK	
	K_D (нМ)	довірчий інтервал 95 %	K_D (нМ)	довірчий інтервал 95 %	K_D (нМ)	довірчий інтервал 95 %
31H4.1	3	1~5	2	1~3	500	400~620

15 Додатково, проводили аналіз SDSPAGE, щоб перевірити якість і кількість зразків; результати показані на фіг. 5A. cPCSK9 продемонстрував результат приблизно на 50 % менший на гелі, а також від активної концентрації зв'язування, обчисленої на підставі аналізу KinExA®. Таким чином, K_D mAb проти cPCSK9 була скоректована з урахуванням присутності 50 % активного cPCSK9.

20 Аналіз рівноважного зв'язування в розчині Biacore використовували для вимірювання значень K_D для антигензв'язувального білка 21B12. 21B12.1 продемонстрував низький сигнал в аналізі KinExA, тому застосовували аналіз рівноваги в розчині Biacore. Оскільки не спостерігалось значущого зв'язування при зв'язуванні антитіл з поверхнею з іммобілізованим PCSK9, антитіло 21B12 було іммобілізоване на проточній кюветі 4 чіпу CM5 з використанням амінного сполучення з густиною приблизно 7000 OP. Проточну кювету 3 використовували як

25 контроль фону. 0,3, 1 і 3 нМ PCSK9 людини або PCSK9 яванської макаки змішували із серійними розведеннями зразків антитіла 21B12.1 (які варіювали від 0,001 до ~25 нМ) у ФБР плюс 0,1 мг/мл альбуміну телячої сироватки, 0,005 % P20. Зв'язування вільного PCSK9 в змішаних розчинах вимірювали шляхом ін'єкції над поверхнею антитіла 21B12.1. 100 % сигнал зв'язування PCSK9 на поверхні 21B12.1 було визначено за відсутності mAb в розчині. Знижена

30 відповідь у формі зв'язування з PCSK9 з підвищенням концентрацій mAb показувала зв'язування PCSK9 з mAb в розчині, який блокував зв'язування PCSK9 з поверхнею з іммобілізованим пептитілом. Після нанесення на графік сигналу зв'язування PCSK9 проти концентрацій mAb, було обчислене значення K_D на основі трьох наборів кривих (фіксована концентрація PCSK9 0,3, 1 і 3 нМ) з використанням моделі гомогенного зв'язування на одному

35 сайті в програмному забезпеченні KinExA Pro™. Хоча cPCSK9 містить нижчу концентрацію білка за даними аналізу KinExA і гелю натрію лаурилсульфату, його концентрація не була скоректована в даному дослідженні, оскільки концентрація cPCSK9 не використовувалася для обчислення K_D . Результати показані в табл. 8.2 нижче і на фіг. 5B-5D. Фіг. 5B ілюструє результати аналізу рівноваги в розчині для hPCSK9 при трьох різних концентраціях hPCSK9. Фіг. 5C ілюструє подібний набір результатів для mPCSK9. Фіг. 5D ілюструє результати

40 описаного вище аналізу захоплення Biacore.

Таблиця 8.2

Зразок	hPCSK9		cPCSK		mPCSK	
	K_D (нМ)	довірчий інтервал 95 %	K_D (нМ)	довірчий інтервал 95 %	K_D (нМ)	довірчий інтервал 95 %
21B12.1	15	9~23	11	7~16	17 000	-

Приклад 9

45 Ефективність 31H4 і 21B12 з точки зору блокування зв'язування D374Y PCSK9/ЛПНЦР
Даний приклад забезпечує значення IC_{50} для двох із антитіл, що володіють здатністю блокувати зв'язування PCSK9 D374Y з ЛПНЦР. Прозорі 384-лункові планшети (Coster)

вкривали 2 мкг/мл козиного антитіла проти рецептора ЛПНЩ (R&D Systems), розбавленого буферним розчином А (100 мМ натрію ацетату, рН 7,4). Планшети ретельно промивали буферним розчином А, а потім блокували протягом 2 год. буферним розчином В (1 % молока в буферному розчині А). Після промивання планшети інкубували протягом 1,5 год. з 0,4 мкг/мл рецептора ЛПНЩ (R&D Systems), розбавленого буферним розчином С (буферний розчин В із додаванням 10 мМ CaCl_2). Паралель з даною інкубацією, 20 нг/мл біотинільованого D374Y PCSK9 інкубували з різними концентраціями антитіл 31H4 IgG2, 31H4 IgG4, 21B12 IgG2 або 21B12 IgG4, які були розбавлені буферним розчином А, або тільки з буферним розчином А (контроль). ЛПНЩ планшети, що містять рецептор, промивали, біотинільовану суміш D374Y PCSK9/антитіло переносили в них та інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Зв'язування біотинільованого D374Y з рецептором ЛПНЩ виявляли інкубацією із стрептавідин-ПХ (Biosource) в концентрації 500 нг/мл буферного розчину С, з подальшим додаванням субстрату ТМБ (KPL). Сигнал гасили 1 н HCl, і зчитували поглинання на довжині хвилі 450 нм.

Результати даного дослідження зв'язування показані на фіг. 6A-6D. Сумарно, значення IC_{50} були визначені для кожного антитіла і становили 199 нМ для 31H4 IgG2 (фіг. 6A), 156 нМ для 31H4 IgG4 (фіг. 6B), 170 нМ для 21B12 IgG2 (фіг. 6C), і 169 нМ для 21B12 IgG4 (фіг. 6D).

У даному аналізі антитіла також блокували зв'язування PCSK9 дикого типу з ЛПНЩР.

Приклад 10

Аналіз захоплення ЛПНЩ клітинами

Даний приклад демонструє здатність різноманітних антигензв'язувальних білків зменшувати захоплення ЛПНЩ клітинами. Людські клітини HepG2 висівали в 96-лункові чорні планшети з прозорим дном (Costar) в концентрації 5×10^5 клітин на лунку в середовищі МДІ (Mediatech, Inc) з додаванням 10 % сироватки телячого ембріона та інкубували при 37 °C (5 % CO_2) протягом ночі. Для утворення комплексу PCSK9 і антитіла, 2 мкг/мл людського D374Y PCSK9 інкубували з різними концентраціями антитіла, розбавленого буферним розчином захоплення (МДІ з вмістом 1 % сироватки телячого ембріона), або тільки з буферним розчином захоплення (контроль) протягом 1 год. при кімнатній температурі. Після промивання клітин ФБР, суміш D374Y PCSK9/антитіло переносили в кювети, після чого додавали ЛПНЩ-BODIPY (Invitrogen), розбавлений буферним розчином захоплення до кінцевої концентрації 6 мкг/мл. Після інкубації протягом 3 год. при 37 °C (5 % CO_2) клітини ретельно промивали ФБР, і сигнал флуоресценції в кюветі визначали за допомогою Safire™ (TECAN) на довжині хвилі 480-520 нм (збудження) і 520-600 нм (емісія).

Результати аналізу захоплення клітинами проілюстровані на фіг. 7A-7D. Сумарно, значення IC_{50} були визначені для кожного антитіла і становили 16,7 нМ для 31H4 IgG2 (фіг. 7A), 13,3 нМ для 31H4 IgG4 (фіг. 7B), 13,3 нМ для 21B12 IgG2 (фіг. 7C) і 18 нМ для 21B12 IgG4 (фіг. 7D). Одержані результати демонструють, що застосування антигензв'язувальних білків може зменшувати блокуючий вплив PCSK9 (D374Y) на захоплення ЛПНЩ клітинами. Антитіла також блокували вплив PCSK9 дикого типу в даному аналізі.

Приклад 11

Зниження рівня холестерину в сироватці під дією антитіла 31H4 в 6-денному дослідженні

Для того, щоб оцінити зниження загального холестерину (ОХ) сироватки у мишей дикого типу (ДТ) при лікуванні антитілом проти білка PCSK9, виконували наступну методику.

Мишей-самців ДТ (порода C57BL/6, вік 9-10 тижнів, 17-27 г), одержаних від Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) годували звичайним кормом (Harland-Teklad, раціон 2918) протягом всього експерименту. Мишам вводили анти-PCSK9 антитіло 31H4 (2 мг/мл у ФБР) або IgG (2 мг/мл у ФБР) в кількості 10 мкг/кг у хвостову вену в Т=0. Наївні миші були також залишені як група наївного контролю. Дози в групах і час смертності наведені в табл. 9.

Таблиця 9

Група	Лікування	Точка часу після введення дози	К-ть
1	IgG	8 годин	7
2	31H4	8 годин	7
3	IgG	24 години	7
4	31H4	24 години	7
5	IgG	72 години	7
6	31H4	72 години	7
7	IgG	144 години	7
8	31H4	144 години	7
9	Наївні	н/в	7

Мишей умертвляли асфіксією CO₂ в попередньо визначених точках часу, наведених в табл. 9. Кров збирали через порожнисту вену в пробірку Еппендорфа і дозволяли зсідатися при кімнатній температурі протягом 30 хв. Далі зразки центрифугували в настільній центрифугі при 12 000 × g протягом 10 хв для відокремлення сироватки. Загальний холестерин сироватки і ЛПВЩ-Х вимірювали з використанням клінічного аналізатора Hitachi 912 і наборів Roche/Hitachi для визначення ОХ і ЛПВЩ-Х.

Результати експерименту проілюстровані на фіг. 8А-8D. Сумарно, миші, яким вводили антитіло 31Н4, продемонстрували знижені рівні холестерину сироватки протягом експерименту (фіг. 8А і фіг. 8В). Крім того, наголошується, що миші також продемонстрували знижені рівні ЛПВЩ (фіг. 8С і фіг. 8D). Для фіг. 8А і фіг. 8С відсоток зміни показано у співвідношенні до контролю IgG в тій же точці часу (*P <0,01, # P <0,05). Для фіг. 8В і фіг. 8D, відсоток зміни показаний у співвідношенні до рівнів загального холестерину сироватки і ЛПВЩ, виміряних у naïвних тварин в t=0 год. (*P <0,01, # P <0,05).

Із урахуванням знижених рівнів ЛПВЩ, наголошується, що фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що зниження рівня ЛПВЩ у мишей не є показником того, що зниження рівня ЛПВЩ буде відбуватися у людини, і відображає тільки те, що рівень холестерину сироватки в організмі знижений. Наголошується, що в організмі мишей велика частина холестерину сироватки переноситься у формі частинок ліпопротеїну високої щільності (ЛПВЩ), що відрізняється від людини, у якій велику частину холестерину сироватки переносять частинки ЛПНЩ. У мишей вимірювання загального холестерину сироватки найбільш подібне до рівня ЛПВЩ-Х в сироватці. ЛПВЩ миші містить аполіпопротеїн Е (apoE), який є лігандом для рецептора ЛПНЩ (ЛПНЩР) і дозволяє його кліренс під дією ЛПНЩР. Таким чином, дослідження ЛПВЩ є придатним показником для даного прикладу у мишей (з розумінням того, що зниження ЛПВЩ у людини не очікується). Наприклад, ЛПВЩ людини, навпаки, не містить apoE і не є лігандом для ЛПНЩР. В міру того, як антитіла PCSK9 збільшують експресію ЛПНЩР у миші, печінка може здійснювати кліренс ЛПВЩ і, таким чином, знижує рівні ЛПВЩ-Х в сироватці.

Приклад 12

Вплив антитіла 31Н4 на рівні ЛПНЩР в 6-денному дослідженні

Даний приклад демонструє, що антигензв'язувальний білок змінює рівень ЛПНЩР у суб'єкта, як було передбачено, з часом. Для того, щоб з'ясувати вплив антитіла 31Н4 на рівні ЛПНЩР, виконували аналіз методом вестерн-блотингу. 50-100 мг тканини печінки, одержаної від умертвлених мишей, описаних в Прикладі 13, гомогенізували в 0,3 мл буфера радіоімунопреципітаційного аналізу (RIPA, Santa Cruz Biotechnology Inc.), що містив повний інгібітор протеази (Roche). Гомогенат інкубували на льоду протягом 30 хв і центрифугували, щоб гранулювати уламки клітин. Концентрацію білка в супернатанті вимірювали з використанням реактивів для аналізу білка BioRad (BioRad laboratories). 100 мкг білка денатурували при 70 °C протягом 10 хв і розділяли на градієнтному гелі 4-12 % біс-Трис натрію лаурилсульфату (Invitrogen). Білки переносили на ПВДФ мембрану з розміром отворів 0,45 мкм (Invitrogen) і блокували в буфері промивання (50 мМ Трис, рН 7,5, 150 мМ NaCl, 2 мМ CaCl₂ і 0,05 % Твіну 20), що містив 5 % нежирного молока протягом 1 год. при кімнатній температурі. Далі пляму зондували з козиним антитілом проти мишачого ЛПНЩР (R&D Systems) 1:2000 або анти-β-актином (Sigma) 1:2000 протягом 1 год. при кімнатній температурі. Пляму коротко промивали та інкубували з телячим анти-козиним IgG-ПХ (Santa Cruz Biotechnology Inc.) 1:2000 або козиним анти-мишачим IgG-ПХ (Upstate) 1:2000. Після інкубації протягом 1 год. при кімнатній температурі, пляму ретельно промивали, та імунореактивні групи виявляли з використанням набору ECL plus (Amersham biosciences). Вестерн-блот продемонстрував підвищення рівнів білка ЛПНЩР в присутності антитіла 31Н4, як проілюстровано на фіг. 9.

Приклад 13

Зниження рівня холестерину в сироватці під дією антитіла 31Н4 в 13-денному дослідженні

Для того, щоб оцінити зниження загального холестерину (ОХ) сироватки у мишей дикого типу (ДТ) при лікуванні антитілом проти білка PCSK9, в 13-денному дослідженні, виконували наступну методику.

Мишей-самців ДТ (порода C57BL/6, вік 9-10 тижнів, 17-27 г), одержаних від Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) годували звичайним кормом (Harland-Teklad, раціон 2918) протягом всього експерименту. Мишам вводили анти-PCSK9 антитіло 31Н4 (2 мг/мл у ФБР) або IgG (2 мг/мл у ФБР) в кількості 10 мкг/кг у хвостову вену в T=0. Наївні миші були також залишені як група naïвного контролю.

Дози в групах і час умертвіння наведені в табл. 10. Тварин умертвляли, печінку витягали і обробляли, як описано в Прикладі 13.

Таблиця 10

Група	Лікування	Точка часу після введення дози	К-ть	Доза
1	IgG	72 години	6	10 мкг/кг
2	31H4	72 години	6	10 мкг/кг
3	31H4	72 години	6	1 мкг/кг
4	IgG	144 години	6	10 мкг/кг
5	31H4	144 години	6	10 мкг/кг
6	31H4	144 години	6	1 мкг/кг
7	IgG	192 години	6	10 мкг/кг
8	31H4	192 години	6	10 мкг/кг
9	31H4	192 години	6	1 мкг/кг
10	IgG	240 години	6	10 мкг/кг
11	31H4	240 години	6	10 мкг/кг
12	31H4	240 години	6	1 мкг/кг
13	IgG	312 години	6	10 мкг/кг
14	31H4	312 години	6	10 мкг/кг
15	31H4	312 години	6	1 мкг/кг
16	Наївні	н/в	6	н/в

При розширенні 6-денного експерименту до 13-денного дослідження, такий же знижуючий вплив на холестерин сироватки, який спостерігали в 6-денному дослідженні, також спостерігався в 13-денному дослідженні. Більш конкретно, тварини, яким вводили 10 мг/кг, продемонстрували зниження холестерину сироватки на 31 % на 3-й день, і поступове повернення до рівня перед лікуванням на 13-й день. Фіг. 10А ілюструє результати даного експерименту. Фіг. 10С ілюструє результати повторення описаної вище методики з дозою 10 мкг/кг 31H4, та з іншим антитілом, 16F12, також в дозі 10 мкг/кг. Дози в групах і час умертвіння наведені в табл. 11.

Таблиця 11

Група	Лікування	Точка часу після введення дози	К-ть	Доза
1	IgG	24 години	6	10 мкг/кг
2	16F12	24 години	6	10 мкг/кг
3	31H4	24 години	6	10 мкг/кг
4	IgG	72 години	6	10 мкг/кг
5	16F12	72 години	6	10 мкг/кг
6	31H4	72 години	6	10 мкг/кг
7	IgG	144 години	6	10 мкг/кг
8	16F12	144 години	6	10 мкг/кг
9	31H4	144 години	6	10 мкг/кг
10	IgG	192 години	6	10 мкг/кг
11	16F12	192 години	6	10 мкг/кг
12	31H4	192 години	6	10 мкг/кг
13	IgG2	240 годин	6	10 мкг/кг
14	16F12	240 годин	6	10 мкг/кг
15	31H4	240 годин	6	10 мкг/кг
16	IgG2	312 годин	6	10 мкг/кг
17	16F12	312 годин	6	10 мкг/кг
18	31H4	312 годин	6	10 мкг/кг
19	Наївні	н/в	6	10 мкг/кг

Як проілюстровано на фіг. 10С, як 16F12, так і 31H4 приводили до значущого та суттєвого зниження загального холестерину сироватки вже після одноразової дози і забезпечували сприятливий ефект протягом тижня (10 днів або більше). Результати повторного 13-денного дослідження узгоджувалися з результатами першого 13-денного дослідження, із спостережуваним зниженням рівнів холестерину сироватки на 26 % на 3-й день. Для фіг. 10А і фіг. 10В відсоток зміни показаний у співвідношенні до контролю IgG в тій же точці часу (*P

<0,01). Для фіг. 10С відсоток зміни знаходиться у співвідношенні до контролю IgG в тій же точці часу (*P <0,05).

Приклад 14

Вплив антитіла 31Н4 на рівні ЛПВЩ в 13-денному дослідженні

Рівні ЛПВЩ для тварин в Прикладі 15 також вивчалися. Рівні ЛПВЩ у мишей знижувалися. Більш конкретно, тварини, які одержували 10 мг/кг, продемонстрували зниження рівнів ЛПВЩ на 33 % на 3-й день, з поступовим поверненням до рівнів перед введенням дози на 13-й день. Фіг. 10В ілюструє результати експерименту. Спостерігалось зниження рівнів ЛПВЩ на 34 % на 3-й день. Фіг. 10В ілюструє результати повторного 13-денного експерименту.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, хоча антитіла знижують рівень ЛПВЩ у миші, не очікується, що це відбуватиметься у людини через відмінності в ЛПВЩ у людини та інших організмів (наприклад, мишей). Таким чином, зниження ЛПВЩ у миші не є показником зниження ЛПВЩ у людини.

Приклад 15

Повторне введення антитіл забезпечує тривалу сприятливу дію антигензв'язувальних пептидів

Для перевірки того, чи будуть результати, одержані в Прикладах вище, продовжуватися для додаткової сприятливої дії при введенні додаткових доз, експерименти з Прикладів 15 і 16 повторювали із схемою введення, проілюстрованою на фіг. 11А. Результати проілюстровані на фіг. 11В. Як можна побачити із графіка на фіг. 11В, хоча обидві когорти мишей продемонстрували істотне зниження загального холестерину сироватки, оскільки всі миші одержували початкову ін'єкцію антигензв'язувального білка 31Н4, миші, які одержували додаткові ін'єкції АЗБ 31Н4, продемонстрували тривале зниження загального холестерину сироватки, тоді як миші, які одержали тільки контрольну ін'єкцію, зрештою продемонстрували підвищення загального холестерину сироватки. На фіг. 11, відсоток змін проілюстрований у співвідношенні до наївних тварин в точці часу $t=0$ (*P <0,01, **P <0,001).

Результати даного прикладу демонструють, що, на відміну від інших способів лікування холестерину, у яких повторне введення призводило до зниження ефективності через біологічну корекцію в організмі суб'єкта, даний підхід, схоже, не спричиняє даної проблеми в межах даного періоду часу. Більше того, це наводить на думку про те, що повернення рівнів загального холестерину сироватки або холестерину ЛПВЩ до початкового рівня, спостережуване в попередніх прикладах, не є результатом опору лікуванню, що розвивається у суб'єкта, але скоріше виснаження доступного антитіла в організмі суб'єкта.

ПРИКЛАД 16

Застосування антитіл проти PCSK9 для лікування пов'язаних з холестерином розладів

Хворому-людині, що демонструє пов'язаний з холестерином розлад (при якому зниження рівня холестерину (наприклад, холестерину сироватки) може бути сприятливим), вводять терапевтично ефективну кількість антитіла проти PCSK9, 31Н4 (або, наприклад, 21В12). Періодично в ході лікування стан хворого контролюють, щоб визначити зменшення симптомів розладу. Знайдено, що після лікування у хворих, які пройшли курс лікування антитілом проти PCSK9, рівні холестерину сироватки були знижені, в порівнянні із хворими, які не одержували лікування.

Приклад 17

Застосування антитіл проти PCSK9 для лікування гіперхолестеринемії

Хворому-людині, що демонструє симптоми гіперхолестеринемії, вводять терапевтично ефективну кількість антитіла проти PCSK9, 31Н4 (або, наприклад, 21В12). Періодично в ході лікування стан хворого-людини контролюють, щоб визначити, чи знижується рівень холестерину в сироватці. Знайдено, що після лікування у хворих, які пройшли курс лікування антитілом проти PCSK9, рівні холестерину сироватки були знижені, в порівнянні із хворими, які не одержували лікування.

Приклад 18

Застосування антитіл проти PCSK9 для запобігання захворюванню коронарних судин серця та/або рецидивів серцево-судинних катастроф

Ідентифікують хворого-людину, схильного до ризику розвитку захворювання коронарних судин серця. Хворому вводять терапевтично ефективну кількість антитіла PCSK9, такого як 31Н4 (або, наприклад, 21В12), окремо, паралельно або послідовно із статином, наприклад, симвастатином. Періодично в ході лікування стан хворого-людини контролюють, щоб визначити, чи змінюється рівень загального холестерину сироватки у хворого. Знайдено, що за допомогою профілактичного лікування у хворого, який одержує лікування антитілами проти PCSK9, рівень холестерину сироватки знижений, таким чином, зменшуючи ризик захворювань

коронарних судин серця або рецидивів серцево-судинних катастроф, в порівнянні з хворими, які не одержують лікування.

Приклад 19

5 Застосування антигензв'язувального білка проти PCSK9 для запобігання гіперхолестеринемії

Хворий являє собою людину, у якій присутній ризик розвитку гіперхолестеринемії, ідентифікований за допомогою аналізу родинного анамнезу та/або способу життя, та/або існуючих рівнів холестерину. Суб'єкту регулярно вводять (наприклад, 1 раз на тиждень) терапевтично ефективну кількість антитіла проти PCSK9, 31H4 (або, наприклад, 21B12).
10 Періодично в ході лікування стан хворого контролюють, щоб визначити, чи знижується рівень холестерину сироватки. Після лікування знайдено, що у суб'єктів, які пройшли курс профілактичного лікування антитілом проти PCSK9, рівні холестерину сироватки знижені, в порівнянні з суб'єктами, які не одержували лікування.

Приклад 20

15 Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 з підвищенням дози для оцінки безпечності, переносимості, фармакокінетики і фармакодинаміки людського анти-PCSK9 антитіла у здорових суб'єктів

Дане дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням з підвищенням одноразової дози для оцінки безпечності, переносимості, фармакокінетики, фармакодинаміки (ФД) (ЛПНЩ-Х) та імуногенності людського анти-PCSK9 антитіла (моноклональне антитіло 21B12) у здорових суб'єктів. Суб'єкти були рандомізовані у співвідношенні 3:1 (21B12:плацебо; 8 суб'єктів на когорті дози, всього 56 суб'єктів в 7 когортах) для одержання 21B12 в дозах 7, 21, 70, 210 або 420 мг п/ш, або відповідного плацебо; або 21B12 в дозах 21 або 420 мг в/в, або відповідного плацебо.

25 56 суб'єктів були рандомізовані і одержували досліджуваний продукт (42 - 21B12, 14 - плацебо); 40 суб'єктів (30 - 21B12, 10 - плацебо) одержували досліджуваний продукт п/ш способом, і 16 суб'єктів (12 - 21B12, 4 - плацебо) одержували досліджуваний продукт в/в способом. 53 з 56 суб'єктів (95 %), які одержували досліджуваний продукт, завершили дослідження. 3 суб'єкти, які одержували 21B12, відкликали повну згоду і не завершили дослідження.

Популяція дослідження, в основному, складалася із чоловіків (54 [96 %]), із середнім віком 31,2 роки (інтервал: 20-45). 86 % суб'єктів був білими, 9 % іспанцями, 4 % темношкірими, і 1 % мали інше походження. Середні початкові значення ЛПНЩ-Х були подібними між групами лікування і варіювали від 113 до 143 мг/дл.

35 У даному дослідженні 21B12 знижував рівень ЛПНЩ-Х в середньому на 55-60 % в одноразових дозах ≥ 70 мг п/ш, причому тривалість ефекту залежала від дози. Найнижчий рівень ЛПНЩ-Х спостерігався в межах 2 тижнів після введення дози. Повне пригнічення PCSK9 спостерігалася при одноразових дозах ≥ 70 мг п/ш, що добре корелювало із спостережуваним впливом на циркулюючий ЛПНЩ-Х.

40 Аналізи фармакокінетики продемонстрували, що 21B12 показує нелінійну (концентраційно-залежну) елімінацію. Середнє значення t_{\max} варіювало від 4 до 6 днів. Як очікується, найвищий медіанний максимум спостережуваної концентрації (C_{\max}) і площа під кривою концентрація-час від точки часу 0 до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$) спостерігалися в групі 420 мг в/в і становили 139 мкг/мл і 1550 день•мкг/мл, відповідно.

45 Про побічні ефекти, що з'являються в ході лікування, повідомляли 29 із 42 суб'єктів (69 %), які одержували 21B12 в будь-якій дозі, і 10 із 14 суб'єктів (71 %), які одержували плацебо. Не спостерігалася очевидної кореляції між частотою побічних ефектів у суб'єктів і дозою 21B12, або між частотою побічних ефектів у суб'єктів і способом введення 21B12 (п/ш проти в/в).

Не повідомлялося про серйозні побічні ефекти, і жоден із суб'єктів не припинив участі в дослідженні в результаті побічного ефекту. Не було смертельних випадків в ході дослідження.

50 Про пов'язані з лікуванням побічні ефекти повідомляли 18 із 42 суб'єктів (43 %), які одержували 21B12, і 10 із 14 суб'єктів (71 %), які одержували плацебо. Не спостерігалася очевидної кореляції між частотою побічних ефектів у суб'єктів і дозою 21B12, або між частотою побічних ефектів у суб'єктів і способом введення 21B12 (п/ш проти в/в).

55 Не спостерігалася тенденцій, вказуючих на клінічно значущий вплив 21B12 на вибрані лабораторні змінні, електрокардіограми (ЕКГ) або основні показники життєдіяльності.

У даному дослідженні 21B12, схоже, добре переносився при одноразовому п/ш і в/в введенні доз до 420 мг.

Зразки сироватки суб'єктів, зареєстрованих в даному дослідженні, були проаналізовані щодо присутності (у початковій точці) або продукування (після лікування) антитіл проти 21B12. Зразки всіх 42 суб'єктів, які одержували 21B12, були негативними щодо антитіл проти 21B12.

Приклад 21

5 Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 з підвищенням багатократних доз для оцінки безпечності, переносимості, фармакокінетики і фармакодинаміки людського анти-PCSK9 антитіла у суб'єктів із гіперліпідемією, які одержують стабільні дози статину

10 Дане дослідження являє собою рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з підвищенням множинних доз з використанням людського анти-PCSK9 антитіла (моноклональне антитіло 21B12) у гіперліпідемічних суб'єктів (наприклад, гіперхолестеринемічних), які на даний час одержують стабільні дози статину. Дослідження включало сім когорт. Завдання для всіх когорт включали характеристику безпечності, переносимості та імуногенності 21B12, а також характеристику ФК і ФД (ЛПНЩ-Х і PCSK9).

15 Когорти 1-5 дослідження представляли частину з підвищенням дози 21B12 у гіперхолестеринемічних суб'єктів на стабільних низьких або середніх дозах статину. Суб'єкти в когортах 1-5 (n=8 на когорті) з ЛПНЩ-Х (70-200 мг/дл), які одержували стабільну щоденну дозу розувастатину <40 мг, аторвастатину <80 мг або симвастатину 20-80 мг протягом ≥ 1 місяця, були рандомізовані у співвідношенні 3:1 для одержання 1 із 5 доз 21B12 п/ш (14 або 35 мг КТ 6

20 разів; або 140 мг або 280 мг К2Т 3 рази; або 420 мг К4Т 2 рази) або відповідного плацебо, відповідно. Когорта 6 проводилася для гіперхолестеринемічних суб'єктів, які одержували високі дози статину (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг). Суб'єкти в даній когорті (n=12) одержували розувастатин 40 мг або аторвастатин 80 мг і були рандомізовані у співвідношенні 3:1 для одержання 21B12 (140 мг п/ш К2Т 3 рази) або відповідного плацебо, відповідно. Когорта

25 7 проводилася для суб'єктів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією (ідентифікованих з використанням критеріїв ВООЗ); суб'єкти в даній когорті (n=6) були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для одержання 21B12 (140 мг п/ш К2Т 3 рази) або відповідного плацебо, відповідно. Для зрозумілості, Когорта 1 одержувала п/ш дози 14 мг 21B12 1 раз на тиждень, 6 разів. Когорта 2 одержувала п/ш дози 35 мг 21B12 1 раз на тиждень, 6 разів.

30 Когорта 3 одержувала п/ш дози 140 мг 21B12 1 раз на 2 тижні, 3 рази. Когорта 4 одержувала п/ш дози 280 мг 21B12 1 раз на 2 тижні, 3 рази. Когорта 5 одержувала п/ш дози 420 мг 21B12 1 раз на 4 тижні, 2 рази.

Попередні результати були одержані для 40 суб'єктів, які були зареєстровані і рандомізовані для одержання 21B12 або плацебо. Із цих 40 суб'єктів, 28 суб'єктів одержали ≥ 1 дози досліджуваного продукту (21B12 або плацебо) і, таким чином, представляють множину для попереднього аналізу безпечності (сліпе лікування). Існуючі попередні сліпі дані безпечності були доступні для ці 28 суб'єктів, всі з яких були із когорт 1-4. Не було зареєстровано смертельних випадків, серйозних побічних ефектів або передчасного припинення участі в дослідженні внаслідок побічних ефектів. Загалом, щонайменше, про 1 випадок побічних ефектів

40 повідомляли 15 із 28 суб'єктів (54 %), які одержали ≥ 1 дози досліджуваного продукту. Про більшість побічних ефектів (при сліпому лікуванні) повідомляли одиничні суб'єкти, за винятком втомленості, артралгії, закрепу і вірусної інфекції верхніх відділів дихальних шляхів, кожен з яких був зареєстрований у 2 із 28 суб'єктів (7 %).

Попередні фармакодинамічні результати (сліпе лікування) були доступні для когорт 1, 2 і 3. Залежне від дози 21B12 зниження рівня ЛПНЩ-Х в кровотоку спостерігалось у суб'єктів на стабільних середніх дозах статинів. Найнижчий рівень ЛПНЩ-Х спостерігався в межах 2 тижнів після введення першої дози і знаходився в інтервалі зниження на 60-80 % в когорті 3 (140 мг К2Т п/ш 3 рази). Практично повне пригнічення PCSK9 спостерігалось в когорті 3, що добре корелює із спостережуваним впливом на ЛПНЩ-Х в кровотоку.

50 Зрештою, суб'єкти (N=51) в когортах 1-6 були рандомізовані для одержання 21B12 (N=39) або плацебо (N=12); стать 26 суб'єктів (51 %) була чоловічою; середній вік (СВ) становив 58 (7) років. Не повідомлялося про смертельні випадки або серйозні побічні ефекти (ПЕ), і жоден із суб'єктів не припинив участі в дослідженні через ПЕ. Нейтралізуючі антитіла до 21B12 не були знайдені.

55 У суб'єктів в когортах 1-5, які одержували низькі або середні дози статинів, відбувалося помірне зниження ЛПНЩ-Х до 81 % проти плацебо при максимальному зменшенні і 75 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, на 6-му тижні) після 3 щотижневих доз п/ш 21B12, і 66 % в кінці часового проміжку введення (тобто, на 8-му тижні) після 2 доз п/ш 1 раз на 4 тижні. У суб'єктів в когортах 1-5, які одержували низькі і середні дози статинів, відбувалося

60 максимальне зниження ЛПНЩ-Х до 81 % проти плацебо при максимальному зменшенні і 75 %

проти плацебо в кінці часового проміжку введення (фіг. 14). Вираженість і тривалість ефекту були дозозалежними. При введенні вищих доз PCSK9 не виявлявся в плазмі. Так само, в кінці часового проміжку введення після 3 щотижневих доз, у суб'єктів, які одержували високі дози статинів (когорта 6) спостерігалось середнє зниження рівня ЛПНЩ-Х 63 % проти плацебо, і

максимальне зниження рівня ЛПНЩ-Х 73 % проти плацебо (фіг. 15). Одержані дані показують, що повторні п/ш дози 21В12 протягом 6 тижнів знижували рівень ЛПНЩ-Х в кровотоку до 81 % проти плацебо, в залежності від схеми введення, у суб'єктів, які одержували низькі або середні або високі дози статинів, без серйозних ПЕ. Ефект зниження рівня ЛПНЩ-Х під дією 21В12 був порівняним для груп високої дози статину і низької або

середньої дози статину. У суб'єктів в когортах 1-5, які одержували низькі або середні дози статинів, відбувалося помірне зниження рівнів PCSK9 до 94 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення, дані не показані. У суб'єктів в когортах 1-5, які одержували низькі або середні дози статинів, спостерігалось середнє зниження рівня АроВ до 54 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення, і максимальне зниження варіювало від 48 % (35 мг КТ) до 59 % (140 мг і 280 мг К2Т і 420 мг К4Т) в ході дослідження ($p < 0,001$) (фіг. 16). Крім того, у суб'єктів в когортах 1-6, які одержували низькі або середні і високі дози статинів, спостерігалось середнє зниження рівня Lp(a) до 43 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (фіг. 17).

У суб'єктів в когорті 7 із спадковою родинною гіперліпідемією (ГеРГ) спостерігалось середнє зниження рівня ЛПНЩ-Х 65 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, 6-й тиждень, через 2 тижні після введення 3-ої п/ш дози 21В12 1 раз на 2 тижні), і максимальне зниження ЛПНЩ-Х 70 % проти плацебо (фіг. 18). Зниження ЛПНЩ-Х в ході тимчасового проміжку введення були порівняним із спостережуваним у суб'єктів без ГеРГ. Після лікування 21В12 PCSK9 не був знайдений в кровотоку суб'єктів з ГеРГ.

У суб'єктів з ГеРГ в когорті 7 спостерігалось середнє зниження рівня PCSK9 в сироватці 78 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, 6-й тиждень, через 2 тижні після введення 3-ої п/ш дози 21В12 1 раз на 2 тижні) (фіг. 19). У суб'єктів з ГеРГ в когорті 7 спостерігалось середнє зниження загального холестерину до 42 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, 6-й тиждень, через 2 тижні після введення 3-ої п/ш дози 21В12 1 раз на 2 тижні), і максимальне зниження загального холестерину 47 % проти плацебо (фіг. 20). У суб'єктів з ГеРГ в когорті 7 спостерігалось середнє зниження рівня холестерину не-ЛПВЩ 61 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, 6-й тиждень, через 2 тижні після введення 3-ої п/ш дози 21В12 1 раз на 2 тижні), і максимальне зниження рівня не-ЛПВЩ холестерину 67 % проти плацебо (фіг. 21). У суб'єктів з ГеРГ в когорті 7 спостерігалось середнє зниження рівнів АроВ до 47 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, 6-й тиждень, через 2 тижні після введення 3-ої п/ш дози 21В12 1 раз на 2 тижні), і максимальне зниження АроВ 57 % проти плацебо (фіг. 22). У суб'єктів з ГеРГ в когорті 7 спостерігалось середнє зниження рівня ліпопротеїну (Lp(a)) 50 % проти плацебо в кінці часового проміжку введення (тобто, 6-й тиждень, через 2 тижні після п/ш введення 3-ої дози 21В12 1 раз на 2 тижні) (фіг. 23).

У когорті 7, 21В12 знижував рівні вільного PCSK9 та істотною мірою знижував рівні ЛПНЩ-Х в кровотоку суб'єктів з ГеРГ і гіперліпідемією, які одержували терапію стандартного догляду. Досліджувана доза 1 раз на 2 тижні забезпечувала зниження рівня ЛПНЩ-Х у суб'єктів з ГеРГ, в порівнянні із спостережуваним у суб'єктів без ГеРГ. Не повідомлялося про серйозні ПЕ.

Приклад 22

Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження для оцінки переносимості та ефективності людського анти-PCSK9 антитіла у хворих на гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію

Мета даного дослідження - оцінити вплив 12 тижнів підшкірного (п/ш) введення людського анти-PCSK9 антитіла (моноклональне антитіло 21В12), в порівнянні з плацебо, на відсоток зміни від початкового значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х) у суб'єктів з гетерозиготною родинною гіперхолестеринемією (ГеСГ).

Дане дослідження є подвійним сліпим, рандомізованим, стратифікованим, плацебо-контрольованим клінічним випробуванням для оцінки безпечності, переносимості та ефективності моноклонального антитіла 21В12 у суб'єктів з діагнозом ГеСГ. Планується включення загальної кількості 150 суб'єктів. Суб'єкти, які відповідають всім критеріям включення/виключення, будуть рандомізовані у рівному співвідношенні в 3 групи лікування: моноклональне антитіло, 21В12 в дозі 350 мг або 420 мг К4Т п/ш (1 раз на 4 тижні підшкірно) або плацебо К4Т п/ш. Рандомізація буде стратифікована на базі скринінгу рівня ЛПНЩ-Х (< 130 мг/дл [$3,4$ ммоль/л] проти ≥ 130 мг/дл) і застосування езетимибу в початковій кількості (так проти ні).

Рандомізація повинна відбуватися в межах 5-10 днів після скринінгової оцінки ЛПНЩ-Х, використовуваної для визначення придатності. Моноклональне антитіло, 21В12, і плацебо вводитимуть усліпу. Візити дослідження припадають на тижні 2, 4, 8 і 12. Введення останньої дози моноклонального антитіла, 21В12, або плацебо буде здійснено на 8-му тижні. Кінцевий візит дослідження (КВД) і остання оцінка рівня ліпідів будуть здійснені на 12-му тижні.

Чоловіки і жінки, віком від ≥ 18 до ≤ 75 років, з діагнозом гетерозиготної родинної гіперхолестеринемії згідно діагностичних критеріїв групи реєстрів Саймон Брум (ГРСБ), придатні для даного дослідження. Для включення, суб'єкти повинні одержувати зареєстрований статин, із стабільною дозою(ами) для всіх дозволених (наприклад, езетиміб, смола-секвестрант жовчних кислот, станолі або схвалена регуляторними органами і присутня на ринку форма ніацину (наприклад, Ніаспан або Ніакор)) лікарських засобів, що регулюють рівні ліпідів, щонайменше, протягом 4 тижнів до скринінгу на ЛПНЩ-Х, і, на думку дослідника, не вимагати титрування вгору. Рівень ЛПНЩ-Х натщесерце повинен становити ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), і рівень тригліцеридів натщесерце ≤ 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) за даними центральної лабораторії на момент скринінгу.

Попередні дані (дані не показані) продемонстрували, що суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження за методом найменших квадратів (НК) від початкового значення ЛПНЩ-Х 38,46 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 45,68 %. Суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 21,69 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 28,23 %. Суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 15,39 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 6,77 %. Суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 17,16 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 18,49 %. Суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 17,24 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 4,56 %. Суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ холестерину 36,16 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ холестерину 41,81 %. В кінці, суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 24,82 % в кінці часового проміжку введення, і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 29,45 %. (дані не показані)

Фіг. 24 являє собою графік, що ілюструє дані зниження рівня ЛПНЩ-Х для наступних доз 21В12: 70 мг, 105 мг і 140 мг (введення К2Т або 1 раз на 2 тижні) і 280 мг, 350 мг і 420 (введення К4Т або 1 раз на місяць). Вказані дані є узагальненими даними досліджень, описаних в Прикладах 22-25). Якщо коротко, узагальнені дані показують, що 140 мг К2Т приводять до зниження приблизно на 60 % від початкового значення ЛПНЩ-Х на 12-му тижні і плавній підтримці зниження ЛПНЩ-Х. Крім того, вказані дані демонструють, що 420 мг К4Т приводять до зниження приблизно на 56 % від початкового значення ЛПНЩ-Х на 12-му тижні і менш вираженому ефекту віддачі для ЛПНЩ-Х в кінці часового проміжку введення.

Фіг. 25А-25D являють собою гістограми, що ілюструють сприятливий вплив доз 21В12 на Lp(a), ЛПВЩ-Х, тригліцериди і ЛПДНЩ-Х, відповідно, побудовані на базі узагальнених даних досліджень, описаних в Прикладах 22-25. Крім того, дозозалежне зниження від початкового значення спостерігалось для загального холестерину (25-37 %, значення $p < 0,001$), не-ЛПВЩ-Х (36-53 %, значення $p < 0,001$) і ApoB (36-53 %, значення $p < 0,001$) (дані не показані).

Приклад 23

Рандомізоване дослідження для оцінки переносимості та ефективності людського анти-PCSK9 антитіла на ЛПНЩ-Х в порівнянні з езетимібом у гіперхолестеринемічних хворих, які неспроможні переносити ефективну дозу інгібітора редуктази

Мета даного дослідження - оцінити вплив 12 тижнів підшкірного (п/ш) введення людського анти-PCSK9 антитіла (моноклональне антитіло 21В12), в порівнянні з езетимібом, на відсоток зміни від початкового значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х) у

гіперхолестеринемічних суб'єктів, які неспроможні переносити ефективну дозу інгібітора ГМГ-КоА редуктази.

Дане дослідження є рандомізованим, стратифікованим клінічним випробуванням з паралельними групами людського анти-PCSK9 антитіла, моноклонального антитіла 21B12. Планується включення 150 суб'єктів. Суб'єкти, які відповідають всім критеріям включення/виключення, будуть рандомізовані в рівному співвідношенні у 5 груп лікування: моноклональне антитіло, 21B12, в дозі 280 мг, 350 мг або 420 мг К4Т п/ш (1 раз на 4 тижні підшкірно); езетиміб в дозі 10 мг щоденно (КД) перорально (п/о) з моноклональним антитілом, 21B12, в дозі 420 мг К4Т п/ш; або езетиміб 10 мг КД п/о з плацебо К4Т п/ш. Рандомізація буде стратифікована на базі скринінгу рівня ЛПНЩ-Х (<130 мг/дл [3,4 ммоль/л] проти ≥130 мг/дл) і застосування статину в початковій точці (так проти ні). Рандомізація повинна відбуватися в межах 5-10 днів після скринінгової оцінки ЛПНЩ-Х, використовуваної для визначення придатності. Моноклональне антитіло, 21B12, і плацебо вводитимуть усліпу. Візити дослідження припадають на тижні 2, 4, 8 і 12. Введення останньої дози моноклонального антитіла, 21B12, або плацебо буде здійснено на 8-му тижні. Кінцевий візит дослідження (КВД) та останню оцінку рівня ліпідів будуть здійснювати на 12-му тижні.

Чоловіки і жінки, віком від ≥18 до ≤75 років придатні для даного дослідження. Суб'єкт повинен спробувати, щонайменше, 1 статин і бути неспроможним переносити будь-яку дозу або збільшення дози статину вище за наступні загальні щотижневі максимальні дози внаслідок міалгії або міопатії: аторвастатин ≤70 мг, симвастатин ≤140 мг, правастатин ≤140 мг, розувастатин ≤35 мг, ловастатин ≤140 мг, флувастатин ≤280 мг. Для не наведених статинів, максимальна загальна щотижнева доза не повинна перевищувати в 7 разів найменше доступне дозування таблеток. Симптоми повинні зникати після припинення прийому статину або зниження дози. Якщо вводять дозу(и) (що не перевищує максимальної дози, визначеної вище) статину, смоли-секвестранта жовчних кислот та/або терапії станолом, доза(и) повинна бути стабільною, щонайменше, протягом 4 тижнів до скринінгу ЛПНЩ-Х. Якщо суб'єкт одержує езетиміб на момент скринінгу, введення езетимібу повинно бути припинено на ≥4 тижні перед скринінгом ЛПНЩ-Х. В залежності від категорії ризику (на підставі мети лікування НОПХ ПЛД III), суб'єкти повинні відповідати наступним критеріям ЛПНЩ-Х натщесерце (центральна лабораторія) на момент скринінгу: ≥100 мг/дл (2,6 ммоль/л) для суб'єктів з діагностованим захворюванням коронарних судин серця (ЗКС) або еквівалентом ризику ЗКС; ≥130 мг/дл (3,4 ммоль/л) для суб'єктів без діагностованого ЗКС або еквівалента ризику і 2 або більше факторів ризику; ≥160 мг/дл (4,1 ммоль/л) для суб'єктів без діагностованого ЗКС або еквівалента ризику, з одним присутнім або відсутніми факторами ризику. Рівень тригліцеридів натщесерце повинен становити ≤400 мг/дл (4,5 ммоль/л) за даними аналізу центральної лабораторії на момент скринінгу.

Попередні дані (не показані) продемонстрували, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 38,79 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 40,01 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 50,63 %. Попередні дані продемонстрували, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 27,38 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 16,04 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 23,84 %. Попередні дані продемонстрували, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 8,62 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 4,62 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 7,55 %. Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 31,02 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 38,14 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 37,27 %. Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 15,35 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12,

продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 19,22 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 19,55 %. Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 31,03 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 34,46 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 42,23 %. Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 39,92 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 42,86 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 53,49 %.

Приклад 24

Рандомізоване, плацебо- та езетиміб-контрольоване дослідження з визначенням оптимальної дози для оцінки переносимості та ефективності впливу людського анти-PCSK9 антитіла на ЛПНЩ-Х у гіперхолестеринемічних пацієнтів з балами ризику за 10-річною Фрамінгемською шкалою 10 % або менше

Мета даного дослідження - оцінити вплив 12 тижнів підшкірного (п/ш) введення людського анти-PCSK9 антитіла (моноклональне антитіло 21B12) 1 раз на 2 тижні (К2Т) або 1 раз на 4 тижні (К4Т), в порівнянні з плацебо, на відсоток зміни від початкового значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х), при застосуванні для монотерапії у гіперхолестеринемічних суб'єктів з балами ризику за 10-річною Фрамінгемською шкалою 10 % або менше.

Дане дослідження було рандомізованим, стратифікованим, плацебо- та езетиміб-контрольованим клінічним випробуванням з визначенням оптимальної дози і паралельними групами людського анти-PCSK9 антитіла, моноклонального антитіла, 21B12, що включало 411 суб'єктів. Суб'єкти, які відповідали всім критеріям включення/виключення, були рандомізовані у рівному співвідношенні в 9 груп лікування: 1 із 6 схем лікування моноклональним антитілом, 21B12 (70 мг, 105 мг або 140 мг п/ш К2Т, або 280 мг, 350 мг або 420 мг п/ш К4Т (підшкірно 1 раз на 4 тижні), плацебо з п/ш введенням К2Т або К4Т, або езетиміб з щоденним (КД) пероральним (п/о) введенням. Рандомізацію стратифікували на базі скринінгу рівня ЛПНЩ-Х (<130 мг/дл [3,4 ммоль/л] проти ≥ 130 мг/дл). Рандомізацію здійснювали в межах 5-10 днів після скринінгової оцінки ЛПНЩ-Х, використовуюваної для визначення придатності. Візити дослідження відбувалися 1 раз на 2 тижні, незалежно від того, чи одержував суб'єкт лікування К2Т п/ш або К4Т або езетиміб. Три групи дози К2Т моноклонального антитіла, 21B12, і одну групу плацебо К2Т лікували всліпу одна проти одної, і три групи дози К4Т і одну групу плацебо К4Т лікували всліпу одна проти одної. Езетиміб вводили відкритим способом. Кінцевий візит дослідження та останню оцінку рівня ліпідів здійснювали на 12-му тижні для суб'єктів з переліку К4Т в/б або які одержували езетиміб, і на 14-му тижні для суб'єктів з переліку К2Т в/б.

Чоловіки і жінки, віком від ≥ 18 до ≤ 75 років були придатними для даного дослідження. Рівень ЛПНЩ-Х натщесерце становив ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) і < 190 мг/дл (4,9 ммоль/л), та рівень тригліцеридів натщесерце становив ≤ 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) за даними центральної лабораторії на момент скринінгу. Для суб'єктів було визначено бал ризику за Фрамінгемською шкалою 10 % або менше згідно Панелі лікування дорослих III Національної освітньої програми з холестерину (НОПХ ПЛД III).

Первинною кінцевою точкою був відсоток зміни від початкового значення ЛПНЩ-Х на 12-му тижні. Вторинні кінцеві точки включали відсоток зміни рівня аполіпопротеїну В (АpoB), ліпопротеїну (а) (Lp(a)) і співвідношення загального холестерину до ліпопротеїну високої щільності (ЛПВЩ)-Х. Додатково оцінювали переносимість і безпечність.

Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21B12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження від початкового значення ЛПНЩ-Х 41,21 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21B12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження від початкового значення ЛПНЩ-Х 45,44 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21B12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження від початкового значення ЛПНЩ-Х 51,56 % (дані не показані).

Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21B12 (К4Т), продемонстрували середній відсоток зниження від початкового значення ЛПНЩ-Х 37,53 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21B12, продемонстрували середній відсоток

зниження від початкового значення ЛПНЩ-Х 42,16 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження від початкового значення ЛПНЩ-Х 47,52 % (дані не показані).

- 5 Завершальні дані показали, що на 12-му тижні суб'єкти, одержуючі 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження за методом найменших квадратів (НК) від початкового значення ЛПНЩ-Х до 51 % (табл. 12); відсоток зміни від початкового значення для езетимібу становив 14 %. Зміна від початкового значення до 12-го тижня була до 72 мг/дл більшою для 21В12, ніж для плацебо. Суб'єкти, що одержували 21В12, продемонстрували 10 зниження ЛПНЩ-Х від початкового значення на 37-53 % більше, ніж плацебо, і на 37 % більше, ніж езетиміб. Середні значення зниження від початкового рівня для АроВ (до 44 %), Lp(a) (до 29 %) і значення співвідношення холестерин/ЛПВЩ (до 38 %) були більшими для 21В12, ніж для плацебо.

Таблиця 12

Відсоток зміни ЛПНЩ-Х від початкового значення
на 12-му тижні: 21В12 п/ш проти езетимібу або плацебо

	K2T				K4T				Езетиміб КД (N=45)
	Плацебо (N=45)	70 мг (N=45)	105 мг (N=46)	140 мг (N=45)	Плацебо (N=45)	280 мг (N=45)	350 мг (N=45)	420 мг (N=45)	
Середній відсоток зміни від початкового значення за методом найменших квадратів (%)	-3,71	-40,98	-43,87	-50,93	4,54	-39,02	-43,20	-47,98	-14,26
Різниця лікування проти плацебо (%)	-	-37,27*	-40,17*	-47,23*	-	-43,57*	-47,74*	-52,53*	-
Різниця лікування проти езетимібу (%)	-	-26,73*	-29,62*	-36,68*	-	-25,17*	-29,34*	-34,14*	-

п/ш: підшкірно; K2T: 1 раз на 2 тижні; K4T: 1 раз на 4 тижні або щомісячно;
КД: щодня * P < 0,001

15 Приклад 25

Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження з визначенням оптимальної дози для оцінки переносимості та ефективності впливу людського анти-PCSK9 антитіла на ЛПНЩ-Х в комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА редуктази у гіперхолестеринемічних хворих

- 20 Мета даного дослідження - оцінити вплив 12 тижнів підшкірного (п/ш) введення людського анти-PCSK9 антитіла (моноклональне антитіло 21В12) 1 раз на 2 тижні (K2T) або 1 раз на 4 тижні (K4T), в порівнянні з плацебо, на відсоток зміни від початкового значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-Х), у випадку застосування на додаток до інгібітора ГМГ-КоА редуктази (наприклад, статину) у суб'єктів з гіперхолестеринемією.

- 25 Дане дослідження є подвійним сліпим, рандомізованим, стратифікованим, плацебо-контрольованим клінічним випробуванням з визначенням оптимальної дози і паралельними групами людського анти-PCSK9 антитіла, моноклонального антитіла 21В12, за участю 631 суб'єкта. Суб'єкти, які одержують стабільну дозу(и) протягом, щонайменше, 4 тижнів лікування статином, з езетимібом або без нього, і які відповідають всім критеріям включення/виключення, 30 будуть рандомізовані в рівному співвідношенні у 8 груп лікування: моноклональне антитіло,

21В12 підшкірно (п/ш) (70 мг К2Т, 105 мг К2Т, 140 мг К2Т, 280 мг К4Т, 350 мг К4Т і 420 мг К4Т, плацебо К2Т п/ш або плацебо К4Т п/ш). Рандомізація буде стратифікована на базі скринінгу рівня ЛПНЩ-Х (<130 мг/дл [3,4 ммоль/л] проти ≥ 130 мг/дл) і застосування езетимибу в початковій точці (так проти ні). Рандомізація повинна відбуватися в межах 5-10 днів після скринінгової оцінки ЛПНЩ-Х, використовуваної для визначення придатності. Візити дослідження проводяться кожні 2 тижні, незалежно від того, чи одержує суб'єкт лікування К2Т п/ш або К4Т. Три групи дози К2Т моноклонального антитіла, 21В12, і одна група плацебо К2Т одержуватимуть лікування всліпу одна проти одної, а також три групи дози К4Т і одна група плацебо К4Т одержуватимуть лікування всліпу одна проти одної. Кінцевий візит дослідження (КВД) та останню оцінку рівня ліпідів будуть здійснювати на 12-му тижні для суб'єктів з переліку К4Т в/б і на 14-му тижні для суб'єктів з переліку К2Т в/б.

Чоловіки і жінки, віком від ≥ 18 до ≤ 80 років придатні для даного дослідження. Для включення суб'єкти повинні одержувати статин, з езетимібом або без нього, в стабільній дозі(ах), щонайменше, протягом 4 тижнів перед скринінгом ЛПНЩ-Х і не вимагати титрування вгору. Рівень ЛПНЩ-Х натщесерце на момент скринінгу повинен становити ≥ 85 мг/дл (2,2 ммоль/л). Включення суб'єктів із скринінговими значеннями ЛПНЩ-Х натщесерце від ≥ 85 мг/дл (2,2 ммоль/л) до <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) буде обмежене не більше ніж приблизно 20 % від загальної кількості включених суб'єктів. Рівень тригліцеридів натщесерце повинен становити ≤ 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) за даними центральної лабораторії на момент скринінгу.

Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 39,22 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 56,38 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 68,76 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 21,17 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 33,41 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 33,87 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 21,17 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 6,80 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 8,43 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 14,84 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 12,75 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 45,14 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 7,20 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 5,65 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 17,60 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 36,20 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 51,20 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 64,61 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 70 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 26,33 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 105 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 36,91 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 140 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 46,17 % (дані не показані).

Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К4Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 42,62 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 56,84 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12, продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПНЩ-Х 52,19 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 22,54 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 29,43 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення Lp(a) 23,29 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 2,17 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 6,92 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток підвищення НК від початкового значення ЛПВЩ-Х 7,42 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 18,12 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 20,89 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення ЛПДНЩ-Х 28,66 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 6,75 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 9,17 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення тригліцеридів 11,13 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 38,89 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 50,83 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення не-ЛПВЩ-Х 48,54 % (дані не показані). Попередні дані показали, що суб'єкти, ліковані 280 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 28,08 % в кінці часового проміжку введення; суб'єкти, ліковані 350 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 36,04 % в кінці часового проміжку введення; і суб'єкти, ліковані 420 мг 21В12 (К2Т), продемонстрували середній відсоток зниження НК від початкового значення загального холестерину 42,76 % (дані не показані).

Приклад 26

АЗБ PCSK9 додатково регулюють вгору ЛПНЩР у присутності статинів.

Даний приклад демонструє, що АЗБ проти PCSK9 спричиняють додаткове збільшення доступності ЛПНЩР, у випадку застосування в присутності статинів, демонструючи, що додатковий сприятливий ефект може бути досягнутий шляхом комбінованого застосування обох.

Клітини HepG2 висівали в МДСІ з 10 % сироватки телячого ембріона (СТЕ) і дозволяли рости до ~90 % злиття. Клітини обробляли вказаними кількостями мевіноліну (статин, Sigma) і АЗБ проти PCSK9 (фіг. 12А-12С) в МДСІ, що містило 3 % СТЕ, протягом 48 год. Одержували загальні лізати клітин. 50 мг загального білка розділяли гель-електрофорезом і переносили на ПВДФ мембрану. Імуноблотинг виконували з використанням кролячого антитіла проти рецептора ЛПНЩ людини (Fitzgerald) або кролячого антитіла проти людського b-актину. Підсилені результати хемілюмінесценції показані на верхніх панелях фіг. 12А-12С. Інтенсивність смуг кількісно визначали за допомогою програмного забезпечення ImageJ і нормалізували за b-актином. Відносні рівні ЛПНЩР показані на нижніх панелях фіг. 12А-12С. АЗБ 21В12 і 31Н4 являють собою нейтралізуючі антитіла проти PCSK9, тоді як 25А7.1 являє собою не нейтралізуюче антитіло.

Додатково були створені клітини HepG2-PCSK9. Вони являли собою стабільну лінію клітин HepG2, трансфікованих людським PCSK9. Клітини висівали в МДСІ, що містило 10 % сироватки

телячого ембріона (СТЕ) і дозволяли рости до ~90 % злиття. Клітини обробляли вказаними кількостями мевіноліну (статин, Sigma) і АЗБ проти PCSK9 (фіг. 12D-12F) в МДСІ, що містило 3 % СТЕ, протягом 48 годин. Одержували загальні лізати клітин. 50 мг загального білка розділяли гель-електрофорезом і переносили на ПВДФ мембрану. Імуноблотинг виконували з використанням кролячого антитіла проти рецептора ЛПНЩ людини (Fitzgerald) або кролячого антитіла проти людського b-актину. Підсилені результати хемілюмінесценції показані на верхніх панелях. Інтенсивність смуг кількісно визначали за допомогою програмного забезпечення ImageJ і нормалізували за b-актином.

Як можна побачити з результатів, проілюстрованих на фіг. 12A-12F, збільшення кількості нейтралізуючого антитіла і збільшення кількості статину, загалом, приводило до підвищення рівня ЛПНЩР. Таке збільшення ефективності для підвищених рівнів антигензв'язувального білка особливо очевидне на фіг. 12D-12F, на яких клітини також були трансфіковані PCSK9, що дозволило АЗБ продемонструвати свою ефективність більшою мірою.

Цікаво, що вплив концентрацій АЗБ на рівні ЛПНЩР різко збільшується, якщо PCSK9 продукується клітинами, як продемонстровано результатами порівняння фіг. 12D-12F і 12A-12C. Крім того, очевидно, що нейтралізуючі АЗБ (21B12 і 31H4) приводять до більш вираженого підвищення рівнів ЛПНЩР, навіть у присутності статинів, ніж АЗБ 25A7.1 (не нейтралізуючий), демонструючи, що додаткові переваги можуть бути одержані із застосуванням як статинів, так і АЗБ проти PCSK9.

ПРИКЛАД 27

Консенсусні послідовності

Консенсусні послідовності були визначені з використанням стандартних філогенних аналізів CDR, відповідних V_H і V_L АЗБ анти-PCSK9. Консенсусні послідовності були визначені шляхом утримування CDR безперервними в межах однієї і тієї ж послідовності, відповідної V_H або V_L . Якщо коротко, послідовності амінокислот, відповідні повним варіабельним доменам V_H або V_L , були переведені у форматуювання FASTA для легкості обробки порівняльних вирівнювань та філогенетичного виведення. Далі, каркасні ділянки цих послідовностей були замінені штучною послідовністю лінкера (замінники "bbbbbbbbbb", неспецифічний конструктор нуклеїнової кислоти), таким чином, щоб можна було виконати дослідження тільки CDR без введення навантаження в будь-яке положення амінокислоти за рахунок супутніх подій (наприклад, не споріднені антитіла, які, за щасливим збігом обставин, розділяють загальний успадкований каркас зародкової лінії), при цьому утримуючи CDR безперервними в межах однієї і тієї ж послідовності, відповідної V_H або V_L . Для послідовностей V_H або V_L даного формату далі обробляли запит вирівнювання щодо подібності послідовностей, з використанням програми, яка використовує стандартний ClustalW-подібний алгоритм (див. Thompson et al., 1994, Nucleic Acids Res. 22:4673-4680). Штраф на внесення делеції до вирівнювання 8.0 використовували разом із штрафом на подовження делеції 2.0. Дана програма також генерувала філограми (ілюстрації філогенетичного дерева) на підставі вирівнювань для визначення подібності послідовностей, з використанням UPGMA (метод незважених парних груп, в якому використовуються арифметичні середні величини) або методів приєднання сусіда (див. Saitou and Nei, 1987, Molecular Biology and Evolution 4:406-425) для конструювання та ілюстрації подібності і відмінності груп послідовностей за допомогою порівняння довжини і групування відгалужень. Обидва методи давали подібні результати, але, кінець кінцем, використовували одержані за методом UPGMA дерева, оскільки в способі використовується простіший і більш консервативний набір допущень. Згенерували дерева за методом UPGMA, в яких подібні групи послідовностей були визначені як такі, що містять менше 15 замін на 100 залишків (див. легенду в ілюстраціях дерева щодо масштабу) між індивідуальними послідовностями в межах групи, і використовувалися для визначення колекцій консенсусних послідовностей. Результати порівняння проілюстровані на фіг. 13A-13J і фіг. 48-49. На фіг. 13E групи були вибрані таким чином, що послідовності в легкому ланцюгу, які є монофілетичною гілкою, також є монофілетичною гілкою у важкому ланцюгу та містять менше 15 замін.

ПРИКЛАД 28

Одержання препаратів АЗБ проти PCSK9

УФ/ДФ - МЕТОДОЛОГІЯ УЛЬТРАФІЛЬТРАЦІЇ

Субстанцію лікарського засобу, наприклад, антитіло 21B12 і антитіло 11F1, обмінювали з буфером в буфері препарату, що містив стабілізатор, за допомогою лабораторної системи Millipore TFF УФ/ДФ, з використанням фільтру Millipore Pellicon XL, з мембраною розміром 50 см² (регенерована целюлоза, поріг молекулярної маси 30 000). Стадію діалізації виконували до обміну, щонайменше, 10 об'ємів буфера. Як тільки стадія діалізації була завершена,

систему УФ/ДФ перемикали в режим ультрафільтрації, і кожен препарат концентрували до цільових рівнів концентрації.

Після того, як стадія УФ/ДФ була завершена, відповідну кількість полісорбату 20 або 80 додавали до кожного препарату у вигляді 1,0 %, мас свіжоприготованого запасного розчину полісорбату ("ПС") до бажаної концентрації полісорбату.

Перед заповненням первинних контейнерів, кожен препарат фільтрували в асептичних умовах під ламінарною витяжкою, і використовували фільтри з розміром отворів 0,2 мкм. Заповнення також виконували в асептичних умовах і проводили вручну або автоматично з використанням відповідного інструменту для заповнення.

Приклад 29

Препарати з високою концентрацією антигензв'язувального білка проти PCSK9 і зниженою в'язкістю

Для оцінки впливу різноманітних допоміжних речовин на в'язкість високих концентрацій білка, використовували скринінгові аналізи в'язкості, стабільності і розчинності, щоб дослідити допоміжні речовини як модулятори в'язкості для препаратів з високою концентрацією білка. Конкретно, підготування зразка, наприклад, зразка 21B12 антитіла, проводили повністю в асептичних умовах під ламінарною витяжкою. Ліофілізація досліджуваних зразків дозволяла здійснити простий спосіб досягнення високих концентрацій білка. 1,5 мл білка (наприклад, 21B12) з концентрацією 70 мг/мл переносили за допомогою піпетки в скляні флакони об'ємом 3 см³ для ліофілізації. Ліофілізацію виконували з використанням загального циклу ліофілізації на лабораторному ліофілізаторі VirTis. Буфер ліофілізації являв собою 10 мМ L-глутамату з вмістом 1,0 % сахарози, рН 4,8. Ліофілізовані зразки (наприклад, ліофілізований зразок 21B12) розбавляли індивідуально за допомогою приблизно 0,65 мл буферів допоміжної речовини, показаних в табл. 13 нижче, до кінцевої концентрації білка 150-200 мг/мл. Розбавлені зразки відстоювали протягом ночі, щоб дозволити повне розчинення. Далі вимірювали в'язкість, як описано нижче.

Таблиця 13

Вид допоміжної речовини	Вміст допоміжної речовини	рН після корекції
Амінокислоти	150 мМ L-Аланіну	рН 4,5
	150 мМ L-Гліцину	рН 4,2
	75 мМ L-Лізину	рН 4,2
	150 мМ L-Метіоніну	рН 4,5
	150 мМ L-Проліну	рН 4,2
	150 мМ L-Серину	рН 4,2
	70 мМ L-Аргініну	рН 4,5
	150 мМ L-Серину	рН 4,4
Солі	30 мМ Магнію хлориду	рН 4,2
	70 мМ Натрію хлориду	рН 4,2
	30 мМ Кальцію хлориду	рН 4,4
	50 мМ Натрію сульфату	рН 4,1
	30 мМ Цинку хлориду	рН 4,7
Поліоли	150 мМ Гліцерину	рН 4,5
	150 мМ Сахарози	рН 4,2
Інші	150 мМ Карнітину	рН 4,8
	150 мМ Креатиніну	рН 5,0
	150 мМ Таурину	рН 4,4

Результати скринінгу в'язкості, стабільності, розчинності показали зміни в'язкості 21B12 після додавання різноманітних допоміжних речовин (фіг. 26). Не всі допоміжні речовини, використовувані для скринінгу, приводили до зниження в'язкості розчину; додавання L-аланіну, гліцерину, натрію сульфату, сахарози і цинку хлориду призводило до значного підвищення в'язкості в порівнянні з контрольною вибіркою. Схоже, що декілька допоміжних речовин, використаних для скринінгу, є придатними кандидатами для модуляції в'язкості, наприклад, L-аргінін, карнітин, креатинін, L-метіонін і таурин.

Для оцінки впливу різноманітних рецептур на в'язкість АЗБ, специфічного по відношенню до PCSK9, композиції 21B12 були введені в 6 різних препаратів, показаних в табл. 29.2 нижче. Концентрація 21B12 у всіх препаратах становила 134 мг/мл. Препаратами були заповнені

флакони до кінцевого об'єму 1,0 мл. Препарати інкубували при кімнатній температурі (тобто, 25 °C).

ДІАЛІЗ І КОНЦЕНТРАЦІЯ 21B12

Видалення сахарози з 21B12, спочатку в 10 мМ натрію ацетату, 9,0 % мас./об. сахарози здійснювали за допомогою діалізу, додаючи приблизно 10 мл 21B12 на касети для діалізу Pierce Slide-A-Lyzer (Rockford, Іллінойс) і здійснюючи діаліз проти 2 л буфера при 4 °C протягом 3 циклів (2 год. × 2 і 16 год. × 1) для повного обміну буфера. Буфер для діалізу містив 10 мМ натрію ацетату (одержаного з оцтової кислоти), pH 5,0. Далі всі зразки концентрували з використанням пристроїв Millipore Amicon UltraPrep (Billerica, Массачусетс) в центрифугі Beckman Coulter Allegra 6R (Fullerton, Каліфорнія), при швидкості 3000 об/хв, поки об'єм зразка не ставав дещо меншим за об'єм, необхідний для бажаної концентрації.

Далі здійснювали визначення концентрації шляхом вимірювання поглинання при A280 з використанням спектрофотометра Agilent 8453 (Санта Клара, Каліфорнія). Концентрацію білка обчислювали з використанням відповідного коефіцієнта екстинції. Далі відповідну кількість буфера додавали до зразка для його повторного розведення до бажаної концентрації, і знову проводили вимірювання A280, щоб одержати кінцеву концентрацію для експерименту.

ДОДАВАННЯ СТАБІЛІЗАТОРІВ, ЯКІ ТАКОЖ МОЖУТЬ ЗНИЖУВАТИ В'ЯЗКІСТЬ:

Допоміжні речовини, такі як пролін, бензиловий спирт, креатинін, метіонін, таурин, тощо, були перевірені щодо зниження в'язкості. Вказані допоміжні речовини додавали індивідуально до зразків композиції 21B12 із запасних розчинів з високою концентрацією.

ВИМІРЮВАННЯ В'ЯЗКОСТІ

В'язкість вимірювали з використанням конуса Brookfield LV-DVII і віскозиметра з пластиною (Middleboro, Массачусетс) із шпинделем CPE-40 і підбором температури чашки із зразком, регульованої циркулюючою водяною банею на постійному рівні 25C. 500 мкл зразка вміщували в чашку для зразка за допомогою піпеткового дозатора з нагнітачем об'ємного типу. Після встановлення чашки із зразком, швидкість обертання шпинделя поступово збільшували, до досягнення приблизно 80 % обертання. У цей момент обертання зупиняли, і проводили зчитування в'язкості за допомогою програмного забезпечення Rheocalc.

Таблиця 14

Буфер	Стабілізатор	Стабілізатор/допоміжні речовини, додані для зниження в'язкості	В'язкість (сП)
10 мМ Na ацетату			42,4
10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	2 % L-проліну (174 мМ)	20,3
10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	3 % L-проліну (261 мМ)	17,9
10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	3 % бензилового спирту	17,8
10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	150 мМ креатиніну	11,97
10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	150 мМ L-метіоніну	16,0
10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	150 мМ L-таурину	16,8

Результати показують, що L-пролін, бензиловий спирт, креатинін, метіонін і таурин всі значно знижували в'язкість при високих концентраціях АЗБ проти PCSK9, 21B12 (див. табл. 14).

Для додаткової оцінки впливу різноманітних рецептур на АЗБ, специфічний по відношенню до PCSK9, композиції 21B12 були введені в різні препарати, показані в табл. 15 нижче. Препарати розділені на три групи: (1) набір різних концентрацій 21B12 в 10 мМ натрій-ацетатному буфері, pH 5,2, (2) набір різних концентрацій 21B12 в 10 мМ натрій-ацетатному буфері, pH 5,2, що містить 3 % L-проліну (приблизно 261 мМ) в кожному зразку, і (3) набір зразків 21B12, концентрованих приблизно до 117-134 мг/мл в 10 мМ натрій-ацетатному буфері при різних рівнях pH (4,0-5,5) плюс два зразки в 10 мМ натрій-ацетатному буфері, pH 5,2, з додаванням NaCl або комбінації L-метіонін/бензиловий спирт.

Таблиця 15

Конц. 21B12 (мг/мл)	Препарат	Додаткові допоміжні речовини	В'язкість (сП) при 25 °С	В'язкість (сП) при 40 °С	Осмоляльність (мОсм/кг)
76	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	н/д	2,84		53
104	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	н/д	7,1		57
126	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	н/д	16	8,9	58
154	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	н/д	101	49	не замерзав
73	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	+ 3 % проліну	2,6		253
104	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	+ 3 % проліну	5		252
122	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	+ 3 % проліну	8,8		274
148	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	+ 3 % проліну	24,4	9,5	301
125	10 мМ Na ацетату, рН 5,2	+ 150 мМ NaCl	11	6,6	346
134	10 мМ Na ацетату, рН 4	н/д	13,3	8,87	59
117	10 мМ Na ацетату, рН 4,5	н/д	10,8	6	59
130	10 мМ Na ацетату, рН 5	н/д	16,2	7,1	59
133	10 мМ Na ацетату, рН 5,5	н/д	23	12,6	64
134	10 мМ Na ацетату, рН 5,5	+ 150 мМ метіоніну і 3 % бензилового спирту	6,5		520

Результати показали, що L-пролін значно знижував в'язкість при високих концентраціях АЗБ проти PCSK9, 21B12 (див. фіг. 27).

5 Для додаткової оцінки впливу різноманітних препаратів на АЗБ, специфічний відносно PCSK9, композиції 21B12 були введені в різні препарати, показані в табл. 16 нижче.

Таблиця 16

Конц. 21B12 (мг/мл)	Препарат	Допоміжні речовини	В'язкість (сП) при 25 °С	Осмоляльність (мОсм/кг)
116	10 мМ натрію ацетату, рН 4,8	н/д	10,4	72
116	10 мМ натрію ацетату, рН 4,8	50 мМ метіоніну + 2 % бензилового спирту	7	329
116	10 мМ натрію ацетату, рН 4,8	150 мМ аргініну	3,7	241
116	10 мМ натрію ацетату, рН 4,8	2 % проліну + 1 % бензилового спирту	7	313
116	10 мМ натрію ацетату, рН 4,8	1,5 % проліну + 1 % бензилового спирту	7,3	277

10 Результати показують, що в препаратах 21B12, які містять 1,5 % або 2,0 % проліну (приблизно 131-174 мМ проліну) і 1 % бензилового спирту, в'язкість при високих концентраціях АЗБ проти PCSK9, 21B12, була значно знижена.

Для додаткової оцінки впливу різноманітних препаратів на АЗБ, специфічний відносно PCSK9, композиції 21B12 були введені в різні препарати, показані в табл. 17 нижче.

Таблиця 17

Кінцевий буфер допоміжних речовин	Кінцевий серед. A280 21B12 конц. (мг/мл)	В'язкість (сП) при 25 °C	Стрес зсуву (Па) при 25 °C	Швидкість зсуву (1/с) при 25 °C
#1 10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, pH 5,2	79	3,43	18,50	540
	96	4,97	18,60	375
	110	7,68	18,44	240
	166	223,19	18,40	8,25
#2 10 мМ натрію ацетату, 125 мМ аргініну, 3 % сахарози, pH 5,0	89	4,80	18,00	375
	105	5,97	18,30	307,5
	122	9,10	18,40	202,5
	150	19,31	18,80	97,5
	167	40,10	18,10	45
#3 10 мМ натрію ацетату, 100 мМ метіоніну, 4 % сахарози, pH 5,0	195	193,80	18,90	9,75
	85	3,20	18,00	562,5
	106	4,89	18,30	375
	122	7,85	18,90	240
	139	13,55	18,30	135
#4 10 мМ натрію ацетату, 250 мМ проліну, pH 5,0	168	121,22	18,20	15
	193	309,56	18,60	6
	85	3,20	18,00	562,5
	108	4,57	18,85	412,5
	125	7,61	18,27	240
	139	13,54	18,30	135
	180	133,73	19,00	14,3
	203	323,35	19,40	6

Результати показують можливість досягнення високих концентрацій білка 21B12 із зниженою в'язкістю у випадку препаратів, що містять конкретні стабілізатори/допоміжні речовини (див. фіг. 28A-28D). Конкретно, фіг. 28A являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в препараті, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, pH 5,2, при 25 °C і 40 °C.

Фіг. 28B являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в препараті, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, pH 5,2, при 25 °C і 40 °C, в порівнянні з препаратом, що містить 10 мМ натрію ацетату, 125 мМ аргініну і 3 % сахарози, pH 5,0, при 25 °C і 40 °C.

Фіг. 28C являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в препараті, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, pH 5,2, при 25 °C і 40 °C, в порівнянні з препаратом, що містить 10 мМ натрію ацетату, 100 мМ метіоніну і 4 % сахарози, pH 5,0, при 25 °C і 40 °C.

Фіг. 28D являє собою графік, що ілюструє в'язкість різних концентрацій анти-PCSK9 антитіла, 21B12, в препараті, що містить 10 мМ натрію ацетату і 9 % сахарози, pH 5,2, при 25 °C і 40 °C, в порівнянні з препаратом, що містить 10 мМ натрію ацетату і 250 мМ проліну, pH 5,0, при 25 °C і 40 °C.

ПРИКЛАД 30

Дослідження в'язкості високих концентрацій 11F1

Табл. 30 ілюструє в'язкість антитіла 11F1 при 25° за шкалою Цельсія при різних концентраціях антитіла і в різних препаратах.

Запасний розчин 11F1 з високою концентрацією готували так само, як описано для 21B12 в Прикладі 29 вище. Далі проводили визначення концентрації шляхом вимірювання поглинання при A280 з використанням спектрофотометра Agilent 8453 (Санта Клара, Каліфорнія). Концентрацію білка обчислювали з використанням відповідного коефіцієнта екстинції. Далі відповідну кількість буфера додавали до зразка для його повторного розведення до бажаної концентрації, і знову виконували вимірювання A280, щоб одержати кінцеву концентрацію для експерименту. Допоміжні речовини додавали індивідуально до зразків препаратів 11F1, одержаних із запасних розчинів з високою концентрацією.

В'язкість вимірювали з використанням конуса Brookfield LV-DVII і віскозиметра з пластиною (Middleboro, Массачусетс) із шпинделем CPE-40 і підбором температури чашки із зразком, регульованою циркулюючою водяною банею на постійному рівні 25 °С. 500 мкл зразка вміщували в чашку для зразка за допомогою піпеткового дозатора з нагнітачем об'ємного типу.

Після встановлення чашки із зразком, швидкість обертання шпинделя поступово збільшували, до досягнення приблизно 80 % обертання. У цей момент обертання зупиняли, і проводили зчитування в'язкості за допомогою програмного забезпечення Rheocalc.

Іноді вимірювання для препаратів з високою концентрацією білка проводили з використанням віскозиметра іншого типу, Anton Paar Physica модель MCR300 із шпинделем CP50-1. 600 мкл зразка використовуються в даному інструменті, і застосовують програмне забезпечення Rheoplus версія 3.4 для обчислення в'язкості розчину. При використанні кожного із віскозиметрів не спостерігалось значної різниці в результатах вимірювань.

Таблиця 30

Кінцевий буфер допоміжних речовин	Кінцевий серед. A280 11F1 конц. (мг/мл)	В'язкість (сП) при 25 °С
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози 0,01 % полісорбату ("ПС") 20, рН 5,2	133	8
	145	14
	172	23
	186	45
	191	53
	224	133
10 мМ натрію ацетату, 150 мМ метіоніну, 3 % сахарози, 0,01 % ПС 20, рН 5,2	147	13
	162	18
	192	31
	212	54
10 мМ натрію ацетату, 250 мМ проліну, 0,01 % ПС 20, рН 5,0	139	10
	170	18
	196	36
	212	47
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, 100 мМ аргініну, рН 5,2	211	26
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, 150 мМ натрію хлориду, рН 5,2	211	62
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, 150 мМ гліцину, рН 5,2	211	45
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, 150 мМ серину, рН 5,2	211	48
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, 150 мМ аланіну, рН 5,2	211	43
10 мМ натрію ацетату, 9 % сахарози, рН 5,2	211	73
10 мМ натрію ацетату, рН 5,2	211	58

Результати, показані в табл. 30, демонструють здатність досягти високих концентрацій 11F1 антитіла з відносно низькою в'язкістю в препаратах, що містять конкретні стабілізатори/допоміжні речовини. Препарати, що містять стабілізатори метіонін, пролін, аргінін, гліцин, серин і аланін, продемонстрували особливо низьку в'язкість.

ПРИКЛАД 31

Дослідження стабільності препаратів АЗБ проти PCSK9 з високою концентрацією

Для оцінки впливу на стабільність препаратів з високим вмістом білка АЗБ проти PCSK9, композиції 21B12 були введені в різні препарати, показані в табл. 31.1 нижче. Препарати інкубували у вказаних контейнерах при температурі -30 °С або 4 °С протягом 0 тижнів, 1 місяця, 2 місяців, 3 місяців, 6 місяців і 1 року. Для кожної композиції в кожній точці часу, зразок

відбирали із кожної упаковки для моніторингу мономера антитіла шляхом нативної ексклюзійної ВЕРХ (ЕК-ВЕРХ) і виявлення мікроскопічних частинок за розсіюванням світла (НІАС).

Таблиця 31.1

Препарати	Конц. 21В12 (мг/мл)	Об'єм заповнення (мл)	Упаковка	Буфер	Допоміжні речовини	Полі-сорбат 80	Цільове значення рН
1	110	3,0	Флакони 5 см ³	10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	0,010 %	5,2
2	120	3,0	Флакони 5 см ³	10 мМ Na ацетату	100 мМ метіоніну, 4 % сахарози	0,010 %	5,0
3	120	3,0	Флакони 5 см ³	10 мМ Na ацетату	250 мМ проліну	0,010 %	5,0
4	110	1,0	ВД скляний шприц	10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	0,010 %	5,2
5	120	1,0	ВД скляний шприц	10 мМ Na ацетату	100 мМ метіоніну, 4 % сахарози	0,010 %	5,0
6	120	1,0	ВД скляний шприц	10 мМ Na ацетату	250 мМ проліну	0,010 %	5,0
7	110	1,2	CZ пластиковий шприц	10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	0,010 %	5,2
8	120	1,2	CZ пластиковий шприц	10 мМ Na ацетату	100 мМ метіоніну, 4 % сахарози	0,010 %	5,0
9	120	1,2	CZ пластиковий шприц	10 мМ Na ацетату	250 мМ проліну	0,010 %	5,0

5 ЕК-ВЕРХ:

ЕК-ВЕРХ розділяє білки на підставі відмінностей в їх гідродинамічних об'ємах. Молекули білків з великими гідродинамічними об'ємами елюються раніше, ніж молекули з меншими об'ємами. Нативну ЕК-ВЕРХ здійснювали з використанням колонки TSK-GEL G3000SWXL 7,8 мм × 300 мм (Tosoh Bioscience), з розміром частинок 5 мкм, на приладі ВЕРХ Agilent з детектором для різних довжин хвиль. Рухомі фази являли собою 100 мМ натрію фосфату, 250 мМ натрію хлориду, рН 6,8 ± 0,1. Швидкість потоку становила 0,5 мл/хв. Елюати колонки контролювали на довжині хвилі 280 нм. Інтегровані площі піків на хроматограмах використовували для кількісного визначення мономера і високомолекулярних форм.

Таблиця 31.2

% ВМФ при -30 °С					% ВМФ при 4 °С					
Препарати	T=0	T=1М	T=6М	T=1Г	T=0	T=1М	T=2М	T=3М	T=6М	T=1Г
1	0,03	0,03	0,04	0,04	0,03	0,04	0,01	0,03	0,06	0,07
2	0,06	0,15	0,12	0,15	0,06	0,06	0,03	0,05	0,06	0,06
3	0,03	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03	0,01	0,02	0,02	0,07
4	0,04	0,05	0,09	0,05	0,04	0,05	0,01	0,04	0,06	0,09
5	0,06	0,20	0,24	0,21	0,06	0,06	0,03	0,05	0,01	0,07
6	0,04	0,04	0,1	0,05	0,04	0,03	0,01	0,03	0,1	0,07
7	0,04	0,04	0,09	0,06	0,04	0,05	0,01	0,03	0,07	0,09
8	0,06	0,18	0,19	0,17	0,06	0,06	0,03	0,05	0,1	0,06
9	0,04	0,04	0,02	0,05	0,04	0,04	0,01	0,03	0,06	0,08

У табл. 31.2 наведені результати аналізу нативною ЕК-ВЕРХ препаратів 21В12, наведених в табл. 31.1, інкубованих при Х °С протягом 0 тижнів, 1 місяця, 2 місяців, 3 місяців і 6 місяців. "%

ВМФ" відображає вміст високомолекулярного мономера 21В12 в зразку. Одержані результати вказують на те, що не спостерігалось проблем із рецептурою через 6 місяців; однак, вміст деяких високомолекулярних форм збільшився у метіонінвмісному препараті (тобто, препарати 2, 5 і 8).

5 ВИЯВЛЕННЯ МІКРОСКОПІЧНИХ ЧАСТИНОК ЗА РОЗСІЮВАННЯМ СВІТЛА (НІАС):

Електронна система підрахунку частинок в рідині (НІАС/Roysco 9703 або еквівалентна), обладнана датчиком розсіювання світла (НІАС/Roysco HRLD-150 або еквівалентним) з пристроєм для відбору зразків рідини, визначає кількість частинок та інтервал їх розміру в наданому досліджуваному зразку. Коли частинки в рідині проходять між джерелом світла і детектором, вони знижують інтенсивність або "затемнюють" пучок світла, який падає на детектор. Якщо концентрація частинок знаходиться в межах нормального інтервалу датчика, ці частинки виявляються по одній. Проходження кожної частинки через зону виявлення зменшує освітленість фотодетектора, і напруга на виході фотодетектора негайно знижується. Зміни напруги реєструються як електричні імпульси, які прилад переводить в кількість присутніх частинок. Спосіб неспецифічний, і розмір частинок визначається незалежно від їх походження. Розміри частинок, які контролювали, становили 10 мкм і 25 мкм.

У даному прикладі аналіз НІАС виконували з використанням зразків, які зберігали при 4 °С. Конкретно, зразки препаратів 21В12 із табл. 31.1 обробляли вакуумом (процедура під назвою "дегазація") для видалення міхурців повітря, які могли б бути розпізнані як частинки в системі підрахунку частинок. Для зразків 21В12 методика полягала в обробці зразків вакуумом при 75 торр протягом 1-2 год. Підрахунок частинок виконували в межах 2 год. після завершення процесу дегазації.

Фіг. 29А і 29В ілюструють результати аналізів НІАС для ідентифікованих вище препаратів, які інкубували в контейнерах протягом 0 тижнів, 1 місяця, 2 місяців, 3 місяців і 6 місяців. Підраховували частинки розміром 10 мкм і 25 мкм. Фіг. 29А і 29В демонструють, що всі препарати 21В12 за даними НІАС були стабільними. Хоча препарати в скляних шприцах, тобто, препарати 4-6, продемонстрували вищий вміст частинок щодо концентрації білка і препарату, результати підрахунку частинок виявилися нижчими за межі Фарм. США для кожного розміру частинок (10 мкм і 25 мкм). Межі Фарм. США для частинок розміром 10 мкм становлять 6000 на контейнер, і для частинок розміром 25 мкм становлять 600 на контейнер.

ПРИКЛАД 32

Дослідження стабільності 11F1

Для дослідження препаратів 11F1 з високою концентрацією (150 мг/мл), декілька препаратів були одержані з використанням допоміжних речовин-кандидатів, як показано в табл. 32А нижче. Препарати зберігали у вказаних контейнерах при -30° С або 4° С, щонайменше, протягом 6 місяців.

Таблиця 32А

Досліджувані препарати

Назва препарату	Цільова конц. (мг/мл)	Контейнер	Буфера	Цільові допоміжні речовини	Полісорбат 20	Кінцеве значення рНс
1	150	Скляний флакон 5 см ³	10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	0,010 %	5,2
2	150	BD скляний шприц	10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	0,010 %	5,2
3	150	BD скляний шприц	10 мМ Na ацетату	150 мМ метіоніну, 3 % сахарози	0,010 %	5,2
4	150	BD скляний шприц	10 мМ Na ацетату	250 мМ проліну	0,010 %	5,2
5	150	CZ пластиковий шприц	10 мМ Na ацетату	9,0 % сахарози	0,010 %	5,2
6	150	CZ пластиковий шприц	10 мМ Na ацетату	150 мМ метіоніну, 3 % сахарози	0,010 %	5,2
7	150	CZ пластиковий шприц	10 мМ Na ацетату	250 мМ проліну	0,010 %	5,2

% ВМФ оцінювали ексклюзійною ВЕРХ, після зберігання при -30 °С і 4 °С, в точках часу, показаних в табл. 32В нижче. Якщо коротко, ЕК-ВЕРХ розділяє білки на підставі відмінностей в їх гідродинамічних об'ємах. Молекули білків з великими гідродинамічними об'ємами елюються раніше, ніж молекули з меншими об'ємами. Нативну ЕК-ВЕРХ проводили з використанням колонки TSK-GEL G3000SWXL 7,8 мм × 300 мм (Tosoh Bioscience), з розміром частинок 5 мкм, на приладі ВЕРХ Agilent з детектором для різних довжин хвиль. Рухома фаза являла собою 100 мМ натрію фосфату, 250 мМ натрію хлориду, рН 6,8±0,1. Швидкість потоку становила 0,5 мл/хв. Елюат колонки контролювали на довжині хвилі 280 нм. Інтегровані площі піків на хроматограмах використовували для кількісного визначення кількостей мономера і високомолекулярних форм.

Таблиця 32 В

% ВМФ при -30 °С			% ВМФ при 4 °С			
Препарати	T=0	T=4М	T=0	T=2М	T=4М	T=6М
1_	0,05	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05
2_	0,05	0,05	0,05	0,06	0,04	0,02
3_	0,07	0,26	0,07	0,07	0,07	0,06
4_	0,06	0,07	0,06	0,07	0,06	0,08
5_	0,05	0,04	0,05	0,05	0,04	0,06
6_	0,06	0,32	0,06	0,06	0,06	0,06
7_	0,08	0,07	0,08	0,06	0,07	0,08

У табл. 32В наведені результати аналізу нативною ЕК-ВЕРХ препаратів 11F1, наведених в табл. 32А, інкубованих при 4 °С або -30 °С протягом 0 тижнів, 2 місяців, 4 місяців або 6 місяців. "% ВМФ" відображає вміст високомолекулярного 11F1 в зразку. Одержані результати вказують на те, що не спостерігалось проблем із рецептурою через 6 місяців; однак, вміст деяких високомолекулярних форм збільшився в метіонінвмісних препаратах, які зберігали при температурі -30 °С (тобто, препарати 3 і 6).

Стабільність додаткових препаратів з високою концентрацією 11F1 оцінювали шляхом приготування препаратів в первинних контейнерах, як показано в табл. 32С нижче:

Таблиця 32 С

Препарат	Конц. 11F1 (мг/мл)	Первинний контейнер	Допоміжні речовини	0,010 % полісорбату	Буфер	Кінцеве значення рН
10	150	Скляні флакони	9,0 % сахарози	PS 20	10 мМ Na ацетату	5,2
20	150	Скляні флакони	9,0 % сахарози	PS 80	10 мМ Na ацетату	5,2
30	180	BD скляний шприц	150 мМ метіоніну, 3 % сахарози	PS 20	10 мМ Na ацетату	5,2
40	180	BD скляний шприц	150 мМ метіоніну, 3 % сахарози	PS 80	10 мМ Na ацетату	5,2
50	180	BD скляний шприц	250 мМ проліну	PS 20	10 мМ Na ацетату	5,2
60	180	BD скляний шприц	250 мМ проліну	PS 80	10 мМ Na ацетату	5,2

Продовження Таблиці 32С

70	180	CZ пластиковий шприц	150 мМ метіоніну, 3 % сахарози	PS 20	10 мМ Na ацетату	5,2
80	180	CZ пластиковий шприц	150 мМ метіоніну, 3 % сахарози	PS 80	10 мМ Na ацетату	5,2
90	180	CZ пластиковий шприц	250 мМ проліну	PS 20	10 мМ Na ацетату	5,2
100	180	CZ пластиковий шприц	250 мМ проліну	PS 80	10 мМ Na ацетату	5,2

5 Препарати інкубували при 4° Цельсія протягом 1 року. В точках часу, вказаних в табл. 32D нижче, відбирали зразок із кожного контейнера та аналізували методом ЕК-ВЕРХ, як описано для табл. 32В вище.

Таблиця 32D

% ВМФ за даними ексклюзивної ВЕРХ через 1 рік зберігання при 4 °С

4 °С % ВМФ								
Препарати	T=0	T=2T	T=4T	T=6T	T=6M	T=6,5M	T=1Рік	% змін
10	0,04	0,07	0,08	0,06	0,07	н/в	0,07	0,03
20	0,05	0,07	0,07	0,07	0,06	н/в	0,06	0,01
30	0,08	0,14	н/в	н/в	н/в	н/в	0,05	-0,03
40	0,09	0,15	0	н/в	н/в	н/в	0,06	-0,03
50	0,08	0,15	0	0	н/в	н/в	0,07	-0,01
60	0,07	0,16	0	0	н/в	н/в	0,08	0,01
70	0,08	0,14	0	0	н/в	0,09	0,06	-0,02
80	0,07	0,14	0	0	н/в	н/в	0,07	0,00
90	0,09	0,15	0	0	н/в	0,09	0,05	-0,04
100	0,08	0,15	0	0	н/в	н/в	0,08	0,00

10 В точках часу, вказаних в табл. 32Е нижче, відбирали зразок із кожного контейнера, аналізували методом катіонообмінної ВЕРХ (КО-ВЕРХ). Катіонообмінна ВЕРХ розділяє білки на підставі відмінностей в їх поверхневому заряді. При заданому значенні рН, заряджені ізоформи 11F1 розділяли на катіонообмінній колонці та елюювали з використанням градієнта солі. Елюент контролювали за УФ-поглинанням. Розподіл зарядженої ізоформи оцінювали шляхом визначення площі піку кожної ізоформи як відсотка від загальної площі піку.

15 Нативну КО-ВЕРХ проводили з використанням колонки Dionex G3000SWXL 4,0 мм ВД × 250 мм (Tosoh Bioscience), з розміром частинок 10 мкм, на приладі ВЕРХ Agilent з детектором для різних довжин хвиль. Рухома фаза була лінійним градієнтом 20 мМ морфоліноетансульфонової кислоти, рН 6,0±0,1, і такого ж буфера, що містив 500 мМ натрію хлориду. Швидкість потоку становила 0,6 мл/хв. Елюат колонки контролювали на довжині хвилі 280 нм. Інтегровані площі піків на хроматограмах використовували для кількісного визначення кількостей ізоформ з різним зарядом.

20

Таблиця 32Е

% піку основної ізоформи через 1 рік зберігання при 4 °С за даними катіонообмінної ВЕРХ

4 °С % піку основної ізоформи						
Препарат	T=0	2Т	4Т	6Т	1Р	% змін
10	76,0	75,9	75,7	75,6	76,2	0,3
20	76,0	76,4	75,7	75,6	76,4	0,5
30	76,0	н/в	н/в	н/в	76,3	0,4
40	75,8	н/в	н/в	н/в	76,0	0,2
50	76,0	н/в	н/в	н/в	76,3	0,4
60	75,8	н/в	н/в	н/в	75,8	0,1
70	75,9	н/в	н/в	н/в	76,2	0,5
80	76,1	н/в	н/в	н/в	76,3	0,3
90	76,0	н/в	н/в	н/в	76,0	0,0
100	75,8	н/в	н/в	н/в	75,9	0,0

Табл. 32D і 32Е демонструють, що описані препарати 11F1 продемонстрували збільшення % ВМФ менш ніж 5 % (ЕК-ВЕРХ) або відхилення менше 3-5 % піку основної ізоформи (КО-ВЕРХ) в умовах зберігання до 1 року при 4 °С. Фактично, зміни обох параметрів були на дуже низькому рівні, що вказує на високо стабільні препарати.

ВИЯВЛЕННЯ МІКРОСКОПІЧНИХ ЧАСТИНОК ЗА РОЗСІЮВАННЯМ СВІТЛА (НІАС):

Електронна система підрахунку частинок в рідині (НІАС/Roysco 9703 або еквівалентна), обладнана датчиком розсіювання світла (НІАС/Roysco HRLD-150 або еквівалентним) з пристроєм для відбору зразків рідини визначає кількість частинок та інтервал їх розміру в даному досліджуваному зразку. Коли частинки в рідині проходять між джерелом світла і детектором, вони зменшують або "затемнюють" пучок світла, який падає на детектор. Якщо концентрація частинок знаходиться в межах нормального інтервалу датчика, такі частинки знаходять по одній. Проходження кожної частинки через зону виявлення зменшує випадкове світло на фотодетекторі, і напруга на виході фотодетектора негайно знижується. Зміни напруги реєструють як електричні імпульси, які прилад переводить в кількість присутніх частинок. Метод є неспецифічним, і вимірює частинки незалежно від їх походження. Контрольовані розміри частинки складають, загалом, 10 мкм і 25 мкм.

У даному прикладі аналіз НІАС виконували з використанням зразків, які зберігали при 4 °С. Конкретно, зразки препаратів 11F1 з табл. 32а обробляли вакуумом (процедура під назвою "дегазація") для видалення міхурців повітря, які могли б бути розпізнані як частинки в системі підрахунку частинок. Для зразків 11F1 методика полягала в обробці зразків вакуумом при 75 торр протягом 1-2 год. Підрахунок частинок виконували в межах 2 год. після завершення процесу дегазації.

Фіг. 30А і 30В ілюструють результати аналізів НІАС для ідентифікованих вище препаратів, які інкубували в контейнерах протягом 0 тижнів і 4 місяців. Підраховували частинки розміром 10 мкм і 25 мкм. Фіг. 30А і 30В демонструють, що всі препарати 11F1 за даними НІАС були стабільними. Результати підрахунку частинок виявилися нижчими за межі Фарм. США для кожного розміру частинок (10 мкм і 25 мкм). Межі Фарм. США для частинок розміром 10 мкм становлять 6000 на контейнер, і для частинок розміром 25 мкм становлять 600 на контейнер.

Приклад 33

Специфічність зв'язування 11F1

Результати даного аналізу демонструють, що 11F1 зв'язується з PCSK9 і не зв'язується з PCSK1, PCSK2, PCSK7 або фурином, демонструючи специфічність 11F1 відносно PCSK9.

Забезпечували зв'язування біотинільованого PCSK9, розбавленого буфером А (25 мМ Трис, 150 мМ NaCl, 0,1 % альбуміну телячої сироватки, 0,05 % твіну, рН 7,5) із вкритими нейтравідином 96-лунковими планшетами в концентрації 0,2 мкг/мл, для інкубації протягом 1 год. при кімнатній температурі. Окремо, 0,4 мкг/мл 11F1 інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі з різними концентраціями (що варіювали від 0 до 20 мкг/мл) PCSK1, PCSK2, PCSK7, PCSK9 або фурину (R&D Systems, Міннеаполіс, Міннесота) (розбавлений в буфері А твін вода-у-маслі). Інгібітор фурину, в концентрації 4,5 мкг/мл вводили у всі реакційні суміші, що містили фурин. Вкритий PCSK9 стрептавідиновий планшет промивали буфером А, суміш антитіло/пропротейн конвертаза додавали на планшет та інкубували при кімнатній

температурі протягом 1 год. Після промивання, зв'язане антитіло виявляли шляхом інкубації з козиним- α -людським Fc-пероксидазою хрину (160 нг/мл, розбавлений буфером А) (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), після чого додавали субстрат ТМБ. Реакцію зупиняли за допомогою 1 н HCl, і поглинання зчитували на довжині хвилі 450 нм на спектрофотометрі Spectramax Plus 384 (Molecular Devices Inc., Санта-Клара, Каліфорнія).

Даний аналіз базується на здатності пропротеїн конвертази в розчині конкурувати з 11F1 за зв'язування з PCSK9, яким вкритий планшет. Попередня інкубація 11F1 і PCSK9 в розчині дозозалежним і стійким чином зменшує кількість 11F1, пов'язаного з PCSK9, яким вкритий планшет, що виявляють за зменшенням OD450 (фіг. 31). Всі результати виражають, як середнє значення $OD_{450} \pm$ стандартне відхилення проти концентрації пропротеїн конвертази. Попередня інкубація 11F1 з PCSK1, PCSK2, PCSK7 або фурином в розчині не впливає значно на зв'язування 11F1 із PCSK9, яким вкритий планшет. Таким чином, в досліджуваних концентраціях білка 11F1 зв'язується тільки з PCSK9, але не з іншими членами родини пропротеїн конвертази з числа досліджених.

Приклад 33

Ефективність інгібування 11F1 зв'язування ЛПНЩР:PCSK9

Приклад демонструє, що наномолярні концентрації 11F1 можуть перешкоджати зв'язуванню як D374Y, так і PCSK9 дикого типу з ЛПНЩР в умовах даного аналізу.

Якщо коротко, прозорі 384-лункові планшети вкривають козиним антитілом проти рецептора ЛПНЩ в концентрації 2 мкг/мл (R&D Systems, Міннеаполіс, Міннесота), розбавленим ФБР, шляхом інкубації при 4 °C протягом ночі. Планшети ретельно промивають буфером А (100 мМ натрію какодилату, pH 7,5), і далі блокують буфером В (1 % нежирного сухого молока [Bio-Rad Laboratories, Hercules, Каліфорнія] в буфері А) протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після промивання, планшети інкубують з 0,4 мкг/мл рецептора ЛПНЩ (R&D Systems, Міннеаполіс, Міннесота), розбавленого буфером С (буфер В, що містить 10 мМ CaCl₂) протягом 1,5 год. при кімнатній температурі. Паралельно з даною інкубацією, 20 нг/мл біотинільованого D374Y PCSK9 або 100 нг/мл біотинільованого PCSK9 ДТ інкубували з різними концентраціями анти-PCSK9 антитіла 11F1, розбавленого буфером А (кінцеві концентрації варіюють від 6,0 нг/мл до 200 мкг/мл для аналізу D374Y PCSK9, або від 3,1 нг/мл до 25 мкг/мл для аналізу PCSK9 ДТ). Вкриті ЛПНЩР планшети промивали, і додавали суміш біотинільований PCSK9/антитіло. Планшет ЛПНЩР інкубували при кімнатній температурі протягом 1 год. Зв'язування біотинільованого PCSK9 з ЛПНЩР виявляли інкубацією із стрептавідин-ПХ (500 нг/мл в буфері С), з подальшим додаванням субстрату ТМБ. Реакцію зупиняли за допомогою 1 н HCl, і поглинання зчитували на довжині хвилі 450 нм з використанням спектрофотометра SpectraMax Plus 384 (Molecular Devices Inc., Санта-Клара, Каліфорнія). Програмне забезпечення GraphPad Prism (версія 4.01) використовували для нанесення на графік логарифма концентрації антитіла проти OD450, для визначення значень IC₅₀ нелінійною регресією.

11F1 інгібує зв'язування ЛПНЩР:PCSK9. Значення IC₅₀ для 11F1 в аналізі D374Y PCSK9 варіювали від 7,3 нМ до 10,1 нМ із середнім значенням (\pm стандартне відхилення) 9,1 нМ \pm 1,5 нМ (n=3). Значення IC₅₀ для 11F1 в аналізі PCSK9 дикого типу варіювали від 4,4 нМ до 8,1 нМ із середнім значенням (\pm стандартне відхилення) 5,9 нМ \pm 1,9 нМ (n=3). Слід зазначити, що ці значення IC₅₀ залежать від кількості рекомбінантного D374Y PCSK9 або PCSK9 ДТ, використовуваних в аналізі зв'язування. Характерна крива доза-реакція для аналізів як D374Y, так і дикого типу представлена на фіг. 32 і фіг. 33, відповідно.

Приклад 34

Ефективність 11F1 з точки зору блокування захоплення ЛПНЩ клітиною

11F1 блокує взаємодію між PCSK9 і ЛПНЩР in vitro і може зменшувати опосередковане PCSK9 зниження захоплення ЛПНЩ клітинами HepG2.

Якщо коротко, клітини HepG2 людини висівали в чорні 96-лункові планшети з прозорим дном (Fisher Scientific CO LLC, Санта-Клара, Каліфорнія) з щільністю 5×10⁴ клітин на лунку в МДЦІ (Mediatech Inc., Herndon, Вірджинія) з додаванням 10 % СТЕ і 1 % розчину антибіотика-протигрибкового засобу (Mediatech Inc., Herndon, Вірджинія). Клітини інкубували при 37 °C (5 % CO₂) протягом ночі. Для утворення комплексу між D374Y PCSK9 і антитілом або PCSK9 ДТ і антитілом, готували серійні розведення 11F1 (1:2), від 666,7 нМ до 0,7 нМ (для блокування D374Y PCSK9) або від 3,3 мкм до 3,3 нМ (для блокування PCSK9 ДТ) в буфері композиції (25 мМ HEPES, pH 7,5, 0,15 М NaCl). D374Y PCSK9 (2 мкг/мл) або PCSK9 ДТ (25 мкг/мл) розбавляли буфером захоплення (МДЦІ, що містить 1 % СТЕ) та інкубували з різними концентраціями 11F1 або тільки буфера захоплення (негативний контроль) протягом 1 год. при кімнатній температурі із струшуванням. BODIPY-ЛПНЩ (Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія) розбавляли буфером захоплення до концентрації 12 мкг/мл. Після інкубації протягом ночі,

клітини HepG2 двічі споліскували DPBS (Mediatech Inc., Herndon, Вірджинія). 25 мкл комплексу D374Y PCSK9 або PCSK9 ДТ з 11F1 і 25 мкл розбавленого BODIPY-ЛПНЩ (Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія) додавали до клітин та інкубували при 37 °C (5 % CO₂) протягом 3 год. Клітини промивали 5 разів ФСБД і повторно суспендували в 100 мкл ФСБД. Флуоресцентні сигнали виявляли з використанням пристрою для зчитування планшетів Safire (Tecan Systems Inc., Сан-Хосе, Каліфорнія) на довжині хвилі 480~520 нм (збудження) і 520~600 нм (емісія) та виражали, як відносні одиниці флуоресценції (ВОФ).

Програмне забезпечення GraphPad Prism (версія 4.02, GraphPad Software Inc., Сан Дієго, Каліфорнія) використовували для нанесення на графік логарифма концентрації антитіла проти ВОФ і визначення значення EC₅₀ нелінійною регресією, з використанням програми апроксимації сигмоподібної кривої доза-реакція (варіабельний нахил).

Даний приклад показує, що 11F1 блокував опосередковане D374Y PCSK9 або PCSK9 ДТ зменшення захоплення ЛПНЩ клітинами HepG2 дозозалежним чином. Додавання рекомбінантного очищеного D374Y PCSK9 (2 мкг/мл) або PCSK9 ДТ (25 мкг/мл) до клітин HepG2 зменшувало захоплення BODIPY-ЛПНЩ до ~50-60 % і ~40 % від рівня, виміряного для необроблених клітин, відповідно. Антитіла дозозалежним чином відновлювали захоплення ЛПНЩ до рівня, спостережуваного в необроблених клітинах. Середнє значення (± стандартне відхилення) EC₅₀ для здатності 11F1 блокувати опосередковане D374Y PCSK9 зменшення захоплення ЛПНЩ становило 35,3±9,1 нМ (n=6, фіг. 34). Значення EC₅₀ для здатності 11F1 блокувати опосередковане PCSK9 ДТ зменшення захоплення ЛПНЩ становило 124,2±28,5 нМ (n=3, фіг. 35). Слід зазначити, що одержані значення EC₅₀ є функцією кількості рекомбінантного D374Y PCSK9 або PCSK9 ДТ, використовуваного в клітинному аналізі. Значення EC₅₀ є нижчим проти D374Y PCSK9, ніж PCSK9 ДТ, оскільки меншу кількість D374Y PCSK9 використовували в аналізі у зв'язку з тим, що його спорідненість зв'язування з ЛПНЩР в 5-30 разів вища, ніж спорідненість зв'язування PCSK9 ДТ (Cunningham із співавт., 2007; Fisher із співавт., 2007; Kwon із співавт., 2008).

Значення EC₅₀, наведені в даному описі, характерні для середніх значень, одержаних в результаті 3-6 окремих вимірювань для 11F1.

Приклад 35

Ефективність 11F1 і 8A3 з точки зору блокування людського PCSK9, експресованого за допомогою адено-зв'язаного вірусу на мишачій моделі

Одноразове внутрішньовенне введення болюсу анти-PCSK9 антитіл 11F1 або 8A3 приводить до значного зниження не-ЛПВЩ-Х і ОХ в сироватці мишей, які експресують людський PCSK9 під дією адено-зв'язаного вірусу (A3B). Даний приклад демонструє ефективність обох анти-PCSK9 антитіл з точки зору блокування функції людського PCSK9 in vivo.

Якщо коротко, 120 мишей C57BL/6, які експресують людський PCSK9, генерували інфікуванням сконструйованим адено-зв'язаним вірусом (A3B), який кодує людський PCSK9, що приводило до підвищення рівнів холестерину ліпопротеїну низької щільності (ЛПНЩ-Х) в кровотоку. Аналіз холестерину сироватки проводили з використанням хімічного аналізатора Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Індіанаполіс, Індіана). Тварини були рандомізовані в групи лікування з подібними рівнями не-ЛПВЩ-Х (ЛПНЩ-Х і ЛПДНЩ-Х), ЛПВЩ-Х і ОХ. У 0-й день лікування (T=0) підмножину мишей умертвляли евтаназією, і сироватку збирали з метою визначення початкових рівнів у вказаний день. Далі решті мишей вводили 11F1, 8A3 або контрольне антитіло IgG2 проти гемоціаніну фісурелових (ГЦФ) в дозі 30 мг/кг ін'єкцією у хвостову вену. На 1-5-й дні після ін'єкцій, підмножини мишей умертвляли евтаназією, суцільну кров відбирали з порожнистої вени і дозволяли згортання протягом 30 хв при кімнатній температурі. Після центрифугування із швидкістю 12 000 об/хв за допомогою настільної центрифуги протягом 10 хв сироватку збирали. Аналіз холестерину сироватки проводили з використанням хімічного аналізатора Cobas Integra 400 plus.

Концентрації PCSK9 в сироватці визначали з використанням сендвічевого аналізу ТІФА. Прозорі 96-лункові планшети вкривали протягом ночі 2 мкг/мл моноклонального анти-PCSK9 антитіла (31H4), розбавленого 1х ФБР. Планшети ретельно промивали 1х ФБР/0,05 % твіну, і потім блокували протягом 2 год. з використанням 3 % АТС/1х ФБР. Після промивання планшети інкубували протягом 2 год. із сироваткою, розведеною загальними розбавлювачами для аналізу (Immunochemistry Technologies, Блумінгтон, Міннесота). Рекомбінантний людський PCSK9 (від 1 нг/мл до 500 нг/мл) аналізували паралельно і використовували для генерації стандартної кривої на кожному планшеті ТІФА. Кроляче поліклональне біотинільоване анти-PCSK9 антитіло (D8773, Amgen Inc, Каліфорнія) додавали в концентрації 1 мкг/мл (у 1 % АТС/ФБР), з подальшим додаванням нейтравідину-ПХ в концентрації 200 нг/мл (у 1 % АТС/ФБР). Зв'язаний PCSK9 виявляли інкубацією із субстратом ТМБ. Реакцію зупиняли додаванням 1 н HCl, і

поглинання вимірювали на довжині хвилі 450 нм на спектрофотометрі Spectra Max Plus 384 (Molecular Devices Inc, Саннявейл, Каліфорнія). Стандартну криву (4-параметрична логістична апроксимація), що генерується з використанням рекомбінантного людського PCSK9, використовували для визначення відповідної концентрації PCSK9 в зразках сироватки.

Концентрації антитіла в сироватці визначали з використанням сендвічевого аналізу ТІФА. Реактиви: поліклональний козиний анти-людський Fc IgG і ПХ-мічений козиний поліклональний анти-людський IgG Fcγ (обидва від Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc, West Grove, PA) використовувалися як антитіло для захоплення і виявлення, відповідно. Розчин субстрату 3,3",5,5'-тетраметилбензидину (ТМБ), що реагує з пероксидом, і в присутності пероксидази хрину (ПХ) генерує сигнал для колориметричного виявлення, який пропорційний кількості відповідного анти-PCSK9 антитіла, зв'язаного з реактивом для захоплення. Інтенсивність кольору (оптична густина, OD) вимірювали на довжині хвилі 450 нм мінус 650 нм з використанням пристрою для зчитування мікропланшетів (Spectra Max Plus 384). Дані були проаналізовані з використанням пакету упаковки даних Watson версія 7.0.0.01 (Thermo Scientific, Уолтем, Массачусетс) з логістичною регресією (аутооцінка) одержаних окремо стандартних кривих. Нижня межа кількісного визначення (НМКВ) для аналізу становила 34,4 нг/мл.

ОБЧИСЛЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ У МИШЕЙ АЗВ

Не-компаратментальний аналіз (НКА) проводили на концентраціях в сироватці з використанням попередньо визначених номінальних точок часу для кожного суб'єкта, з використанням WinNonlin Enterprise, версія 5.1.1 (Pharsight, Сан-Луїс, Міссурі). Точки даних для оцінки констант термінальної швидкості елімінації і періодів напіввиведення були вибрані шляхом візуальної інспекції профілів концентрація-час. Зареєстровані параметри НКА включають: очевидний період напіввиведення ($t_{1/2}$), площу під кривою концентрація в сироватці-час від нульової точки часу до останньої вимірюваної концентрації (AUC0-t) і очевидний кліренс із сироватки (CL0-t). AUC0-t визначали з використанням лінійного логарифмічного-лінійного трапецеїдального методу, і CL0-t обчислювали за дозою/AUC0-t для антитіл 11F1, 8A3 і 31H4. Аналіз розчину дози після дослідження показав, що фактичні дози знаходяться в межах 20 % від цільової дози 30 мг/кг. Однак, для контролю IgG2 аналіз показав, що фактична доза становить тільки 40 % від передбаченої цільової дози. Таким чином, відкоректовану дозу 12 мг/кг використовували для обчислення CL0-t з метою контролю IgG2. Параметри були проілюстровані на трьох значущих фігурах, за винятком періоду напіввиведення, який був проілюстрований на двох значущих фігурах.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Всі результати для холестерину виражали, як середнє значення \pm стандартна похибка середнього. Всі фармакокінетичні дані виражали, як середнє значення \pm стандартне відхилення. Значення $p < 0,05$, визначене 1-бічним дисперсійним аналізом, використовували як поріг для визначення статистичної значущості співвідношення між тваринами, яким було ін'єкційний введено контрольне анти-ГЦФ IgG2 антитіло і анти-PCSK9 антитіло, в одній і тій же точці часу.

ВПЛИВ АНТИ-PCSK9 АНТИТІЛ НА НЕ-ЛПВЩ-Х, ЛПВЩ-Х І ОХ СИРОВАТКИ

Для визначення початкового рівня, підмножину мишей, які експресують людський PCSK9, умертвляли евтаназією до ін'єкції антитіл, і кров збирали. Рівні не-ЛПВЩ-Х, ЛПВЩ-Х і ОХ у цих тварин становили 33 ± 4 , 117 ± 4 і 183 ± 9 мг/дл, відповідно (середнє значення \pm стандартна похибка середнього). Рівні PCSK9 у наївних тварин були визначені як такі, що становлять $4921 \text{ нг/мл} \pm 2044 \text{ нг/мл}$.

В порівнянні з мишами, яким було ін'єкційно введено контрольне анти-ГЦФ IgG2 антитіло (контрольні тварини), ін'єкція 11F1 приводила до значущого зниження не-ЛПВЩ-Х на 1-й, 2-й і 4-й день після ін'єкції (з максимумом 59 %), тоді як рівень ОХ істотно знижувався тільки на 4-й день (на 22 %) (фіг. 36, фіг. 37). Не спостерігалось значного зниження ЛПВЩ-Х ні в одній з точок часу (фіг. 38).

В порівнянні з контрольними тваринами, ін'єкція 8A3 приводила до значного зниження рівня не-ЛПВЩ-Х на 1-й, 2-й і 4-й день після ін'єкції (з максимумом 65 %), тоді як рівень ОХ значно знижувався на 2-й день після ін'єкції (з максимумом 24 %) (фіг. 36, фіг. 37). Не спостерігалось значного зниження ЛПВЩ-Х ні в одній із точок часу (фіг. 38).

ФАРМАКОКІНЕТИКА

При внутрішньовенному введенні дози 30 мг/кг, 11F1 і 8A3 демонстрували високою мірою подібну фармакокінетичну поведінку (фіг. 39). Для цих двох молекул, системний контакт AUC0-t, оцінене значення CL0-t і очевидні періоди напіввиведення були еквівалентними (таблиця на фіг. 40). Контрольне анти-ГЦФ IgG2 антитіло несподівано продемонструвало нижчий системний контакт AUC0-t, ніж 11F1 і 8A3, але, ймовірно, це є результатом введення антитіла в дозі нижче за передбачену (12 мг/кг на протилежність 30 мг/кг; аналіз розчину дози показав концентрацію

антитіла 40 % від цільового значення. Значення CL0-t контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла було подібним до значень 11F1 і 8A3, при обчисленні з використанням відкоректованої дози, і очевидний період напіввиведення контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла був оцінений як >120 год. Одержані дані свідчили, що вплив ліганду PCSK9 на розподіл антитіла був менш вираженим для 11F1 і 8A3 в порівнянні з іншими антитілами, введеними в моделі АЗВ, оскільки значення CL0-t для 11F1 і 8A3 були більшою мірою подібними до контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла.

КОРОТКИЙ ОПИС

Експресія людського PCSK9 у мишей АЗВ (приблизно 5 мкг/мл) приводила до рівня не-ЛПВЩ-Х сироватки приблизно 33 мг/дл. Після ін'єкції 30 мг/кг 11F1, значне зниження рівня не-ЛПВЩ-Х сироватки спостерігалось на 1-й, 2-й і 4-й день після ін'єкції (з максимумом 59 %, в порівнянні з контрольними тваринами). Значне зниження рівня ОХ спостерігалось тільки на 4-й день. Ін'єкція 8A3 приводила до подібного зразка зниження рівня не-ЛПВЩ-Х з максимумом 65 %, в порівнянні з контрольними тваринами. Однак, введення 8A3 приводило до істотного зниження рівня ОХ тільки на 2-й день після ін'єкції, з максимумом 24 %. Не спостерігалось значного зниження рівня ЛПВЩ-Х у тварин, якими вводили 11F1 або 8A3. Аналіз рівнів антитіла 11F1 і 8A3 в сироватці продемонстрував профіль, подібний до контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла.

Приклад 36

Вплив одноразової підшкірної дози 11F1, 21B12 і 8A3 на ліпіди сироватки у яванських макак Одноразове п/ш введення 11F1, 8A3 або 21B12 яванським макакам приводило до істотного зниження рівня ЛПНЩ-Х і ОХ в сироватці. Дане дослідження продемонструвало здатність анти-PCSK9 антитіл знижувати рівень холестерину сироватки у негуманоїдних приматів.

Якщо коротко, наївних самців яванських макак акліматизували до середовища, щонайменше, протягом 2 тижнів до експерименту. Тварини були рандомізовані в групи лікування на підставі попереднього скринінгу рівнів ОХ, ЛПВЩ-Х, ЛПНЩ-Х і тригліцеридів сироватки, а також їх маси тіла. Через 1 тиждень, тварини голодували протягом ночі, і відбирали зразки крові з периферичних судин (головна або сафенна вена) для вимірювання початкових рівнів ліпідів сироватки в точці часу, позначеній T=0. Далі тваринам ін'єкційно вводили п/ш контрольне анти-ГЦФ IgG2 антитіло, 11F1, 21B12 або 8A3 (всі в 10 мМ NaOAc, pH 5,2, 9 % сахарози) в концентрації 0,5 мг/кг (всі в концентрації 0,4 мл/кг маси тіла). Далі зразки крові натщесерце були відібрані у тварин в позначених точках часу протягом 45 днів.

Дизайн експерименту

Група №	К-сть самців	Спосіб	Лікування	Рівень дози (мг/кг)	Конц. (мг/мл)	Об'єм (мл/кг)
1	5	п/ш	анти-ГЦФ	0,5	1,09	0,4
2	5	п/ш	21B12	0,5	1,19	0,4
3	5	п/ш	11F1	0,5	1,11	0,4
4	5	п/ш	8A3	0,5	1,25	0,4

У вказаних точках часу, зразки крові відбирали у тварин в умовах голодування протягом ночі з периферичних судин (головна або сафенна вена). Суцільній крові дозволяли зсідатися протягом 30 хв при кімнатній температурі. Після центрифугування із швидкістю 3 000 об/хв протягом 20 хв сироватку збирали. Прямий аналіз холестерину сироватки проводили з використанням аналізатора Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics Inc, Індіанополіс, Індіана). Рівні Аполіпопротеїну В в сироватці визначали у вказаних точках часу (дні 0, 3, 6, 15, 24 і 33) за допомогою Anilytics, MD, і наступної методології. Аліквоту 17 мкл зразка (без підготовки) використовували для аналізу на аналізаторі Hitachi 717 з використанням стандартної 6-точкової кривої. Якщо початкове значення зразка було вищим, ніж лінійність стандартної кривої, то зразок розбавляли і аналізували повторно, помножуючи результат на відповідний фактор розведення. Реактиви для аналізу (набір реактивів APO-B № 86071, набір антитіл № 86060, контрольний набір № 86103) були одержані від DiaSorin (Stillwater, Міннесота).

Концентрації антитіла в сироватці визначали з використанням твердофазного імуоферментного аналізу (ТІФА) з інтервалом аналізу від 34,4 до 3000 нг/мл (причому 34,4 нг/мл представляє нижню межу кількісного визначення [НМКВ]).

Не-компаратментальний аналіз (НКА) виконували для концентрацій в сироватці з використанням попередньо визначених номінальних точок часу для кожного суб'єкта, з використанням Watson® LIMS, версія 7.0.0.01 (Thermo Scientific, Уолтем, Массачусетс). Точки даних для оцінки констант термінальної швидкості елімінації і періодів напіввиведення були

вибрані шляхом візуальної інспекції профілів концентрація-час і лінійного методу найкращої апроксимації (звичайно від 360 год., до тих пір, поки концентрації антитіла не знижувалися нижче за нижню межу кількісного визначення). Зареєстровані параметри НКА включають: термінальний період напіввиведення ($t_{1/2,z}$), максимальну концентрацію в сироватці (C_{max}), площу під кривою концентрація в сироватці-час від нульової точки часу до безкінечності (AUC_{0-inf}) і очевидний кліренс із сироватки (CL/F). AUC_{0-inf} обчислювали з використанням лінійного логарифмічного-лінійного трапецеїдального методу. Всі параметри були проілюстровані на трьох значущих фігурах, за винятком періоду напіввиведення, який був проілюстрований на двох значущих фігурах.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Статистичну модель, в якій початковий рівень розглядається як коваріант, і група лікування як фіксований вплив, була апроксимована до логарифмічно перетвореної відповіді в кожній точці часу для ЛПНЩ-Х, ЛПВЩ-Х, ОХ і тригліцеридів. Корекція множинного порівняння Тьюкі була застосована, щоб відрегулювати попарні порівняння в кожній точці часу. Статистична значущість була оцінена при альфа = 0,05 з використанням скоректованих значень p .

ВПЛИВ 11F1, 21B12 І 8A3 НА РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ ЛПНЩ СИРОВАТКИ

Максимальне зниження ЛПНЩ-Х для 11F1 спостерігалось через 9 днів після ін'єкції, із зниженням ЛПНЩ-Х на 57 %, в порівнянні з макаками, яких лікували контрольним анти-ГЦФ IgG2 антитілом (контрольні тварини). Рівень ЛПНЩ-Х повертався до значень, подібних до спостережуваних у контрольних тварин, на 27-й день. Максимальне зниження ЛПНЩ-Х для 21B12 спостерігалось через 3 дні після ін'єкції, із зниженням ЛПНЩ-Х на 64 %, в порівнянні з контрольними тваринами. Рівень ЛПНЩ-Х повертався до значень, подібних до спостережуваних у контрольних тварин, на 6-й день. Максимальне зниження ЛПНЩ-Х для 8A3 спостерігалось на 4-й день після ін'єкції, із зниженням ЛПНЩ-Х на 54 %, в порівнянні із контрольними тваринами. Рівень ЛПНЩ-Х повертався до значень, подібних до спостережуваних у контрольних тварин, на 27-й день (фіг. 41).

ВПЛИВ 11F1, 21B12 І 8A3 НА РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО ХОЛЕСТЕРИНУ СИРОВАТКИ

Максимальне зниження ОХ для 11F1 спостерігалось через 9 днів після ін'єкції, із зниженням ОХ на 27 %, в порівнянні з макаками, яких лікували контрольним анти-ГЦФ IgG2 антитілом (контрольні тварини). Рівень ОХ повертався до значень, подібних до спостережуваних у контрольних тварин, на 27-й день. Максимальне зниження ОХ для 21B12 спостерігалось на 3-й день після ін'єкції, із зниженням ОХ на 20 %, в порівнянні з контрольними тваринами. Рівень ОХ тимчасово повертався до рівнів, подібних до спостережуваних у лікованих розчинником макак на 4-й день, але був істотно нижчий між 14 і 18 днями, включно. Максимальне зниження ОХ для 8A3 спостерігалось на 9-й день після ін'єкції, із зниженням ОХ на 22 %, в порівнянні з контрольними тваринами. Рівень ОХ тимчасово повертався до рівнів, подібних до спостережуваних у лікованих розчинником макак, на 30-й день (фіг. 42).

ВПЛИВ 11F1, 21B12 І 8A3 НА РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ ЛПВЩ СИРОВАТКИ І ТРИГЛІЦЕРИДІВ

В середньому і в кожній точці часу, рівні ЛПВЩ-Х або тригліцеридів у тварин, лікованих 11F1 або 8A3, не відрізнялися істотно (на підставі рівня значущості альфа = 0,05) від спостережуваних у лікованих контрольних анти-ГЦФ IgG2 антитілом макак. Однак, 21B12 індукував статистично значущу зміну рівня ЛПВЩ-Х в одній точці часу (18-й день після ін'єкції) (фіг. 43 і фіг. 45).

ВПЛИВ 11F1, 21B12 І 8A3 НА РІВЕНЬ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ В (АРОВ)

Рівні АроВ в сироватці вимірювали на 3-й, 6-й, 15-й, 24-й і 33-й день після ін'єкції. 11F1 і 8A3 асоціювалися із зниженням рівня АроВ на 3-24-й дні, в порівнянні з лікованими контрольним анти-ГЦФ IgG2 антитілом макаками (фіг. 46). 21B12 асоціювався із статистично значущим зниженням рівнів АроВ тільки на 3-й день.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПРОФІЛІ 11F1, 21B12 І 8A3

Сумарний графік середніх профілів концентрація-час в ході лікування показаний в 748. Оцінені середні фармакокінетичні параметри для тварин, що одержували 11F1, 21B12, 8A3 і контрольне анти-ГЦФ IgG2 антитіло, проілюстровані в таблиці на фіг. 47.

Абсорбція антитіла у всіх групах була систематичною і характерною для підшкірного введення антитіла. Фармакокінетична поведінка 21B12 щодо CL/F , C_{max} і AUC_{0-inf} узгоджувалася із спостережуваною в попередніх дослідженнях, в яких 21B12 вводили в такий же дозі. Фармакокінетика 11F1 і 8A3 істотно відрізнялася від 21B12, при цьому спостерігалось зниження CL/F (приблизно 15 % від CL/F 21B12), і періоди напіввиведення були оцінені як більш тривалі (приблизно 200 год. в порівнянні із 40 год. для 21B12). Слід зазначити, що з точки зору фармакокінетики 11F1 і 8A3 було неможливо відрізнити як один від одного, так і від

контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла. Одержані дані наводять на думку про те, що асоціація з мішенню PCSK9 здійснює набагато менший вплив на диспозицію 11F1 і 8A3, ніж 21B12, при тому, що профіль системного контакту для 11F1 і 8A3 такий же, як і для контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла без спорідненості до PCSK9.

5 КОРОТКИЙ ОПИС РЕЗУЛЬТАТІВ

В ході 45-денного дослідження, статистично значуще зниження рівня ОХ і ЛПНЩ-Х спостерігалось у тварин, яким вводили 11F1, 21B12 або 8A3, в порівнянні з контрольним анти-ГЦФ IgG2 антитілом. 11F1 асоціювалося із статистично значущим зниженням рівня ЛПНЩ-Х (проти контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла) з 2-го дня до 24-й день, включно. 21B12 продемонструвало статистично значуще зниження рівня ЛПНЩ-Х (проти контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла) з 1-го дня до 4-го дня, включно. 8A3 продемонструвало статистично значуще зниження рівня ЛПНЩ-Х (проти контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла) з 1-го дня до 24-го дня, включно. Зміни рівня ОХ і дзеркальні зміни рівня АроВ спостерігалися для ЛПНЩ-Х у всіх групах. 11F1 забезпечувало максимальне зниження рівня ЛПНЩ-Х (проти контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла в тій же точці часу) через 9 днів після ін'єкції (-57 %). 21B12 забезпечував максимальне зниження рівня ЛПНЩ-Х (проти контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла в тій же точці часу) через 3 дні після ін'єкції (-64 %). 8A3 забезпечувало максимальне зниження рівня ЛПНЩ-Х (проти контрольного анти-ГЦФ IgG2 антитіла в тій же точці часу) через 4 дні після ін'єкції (-54 %). 21B12 знижувало ЛПВЩ-Х в єдиній точці часу, через 18 днів після ін'єкції. Не спостерігалось статистично значущих змін рівня ЛПВЩ-Х після введення 11F1 або 8A3. Не спостерігалось статистично значущих змін рівня тригліцеридів після введення 11F1, 21B12 або 8A3.

Приклад 37

Дослідження в 2-х частинах для оцінки безпечності, переносимості та ефективності впливу людського анти-PCSK9 антитіла на рівень ЛПНЩ-Х у суб'єктів з гомозиготною родинною гіперхолестеринемією

Дизайн дослідження: дане дослідження проводилося в 2-х частинах. Частина А є відкритим, рандомізованим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим пілотним дослідженням з однією гілкою. Частина Б є подвійним сліпим, рандомізованим, плацебо-контрольованим, багатоцентровим дослідженням людського антитіла, 21B12, з розширеним включенням, але в іншому з ідентичним Частині А дизайном. Критерії включення/виключення і розклад оцінки будуть однаковими для Частин А і Б.

Критерії включення:

- чоловіки і жінки віком від ≥ 12 до ≤ 65 років;
- діагноз гомозиготної родинної гіперхолестеринемії;
- стабільна гіполіпідемічна терапія, щонайменше, протягом 4 тижнів:
- холестерин ЛПНЩ > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л);
- тригліцериди < 400 мг/дл (4,5 ммоль/л);
- маса тіла > 40 кг або більше на момент скринінгу.

40 Критерії виключення:

- аферез ЛПНЩ або плазми в межах 8 тижнів до рандомізації;
- клас III або IV згідно Нью-Йоркської Асоціації серцевої недостатності (НАСН) або останні показники фракції викиду лівого шлуночку < 30 %;
- інфаркт міокарду, нестабільна стенокардія, кризьшкірне втручання на коронарних судинах (КККС), аортокоронарне шунтування (АКШ) або інсульт в межах 3 місяців до рандомізації;
- планове кардіохірургічне втручання або ревазуляризація;
- неконтрольована серцева аритмія;
- неконтрольована гіпертензія.

Розклад оцінки включає, не обмежуючись ними, збір інформації про побічні ефекти (ПЕ) і серйозні побічні ефекти (СПЕ), основні показники життєдіяльності, супутнє лікування, лабораторні аналізи, тощо.

Суб'єкти, які відповідають критеріям включення/виключення, будуть проінструктовані дотримуватися дієти Панелі лікування дорослих НОПХ ПЛД III (або порівнянної), і від них вимагатимуть приймати поточну гіполіпідемічну терапію протягом дослідження.

55 Препарати 21B12 будуть надані у формі стерильної, прозорої, безбарвної, замороженої рідини. Кожен стерильний флакон заповнений об'ємом для введення 1 мл розчину 70 мг/мл 21B12, що містить 10 мМ натрію ацетату, 9 % мас./об. сахарози, 0,004 % мас./об. полісорбату 20, рН 5,2. Кожен флакон призначений тільки для одноразового використання. Плацебо буде надане в ідентичних контейнерах у вигляді прозорої, безбарвної, стерильної, замороженої

рідини, що не містить білка та містить 10 мМ натрію ацетату, 9 % мас./об. сахарози, 0,004 % мас./об. полісорбату 20, рН 5,2.

До Частини А будуть включені 4-16 суб'єктів, які одержуватимуть немасковані препарати 21В12 (420 мг К4Т). Візити дослідження відбуватимуться 1 раз на 4 тижні. Ці візити включатимуть збір інформації про побічні ефекти (ПЕ) і серйозні побічні ефекти (СПЕ), основні показники життєдіяльності, супутнє лікування, лабораторні аналізи, тощо. Панель ліпідів натщесерце буде одержана на 6-му тижні для оцінки надир ЛПНЩ-Х у відповідь на лікування препаратом 21В12. Препарат 21В12 вводитимуть в 1-й день, на 4-му тижні і 8-му тижні. Кінцевий візит дослідження (КВД) та остання оцінка рівня ліпідів будуть здійснені на 12-му тижні.

Приблизно 51 нових суб'єктів будуть включені до Частини Б. Включені суб'єкти будуть рандомізовані для розподілу 2:1 в 2 групи лікування: 420 мг 21В12 К4Т п/ш або плацебо К4Т п/ш. Рандомізація буде стратифікована початковими рівнями ЛПНЩ-Х. Візити дослідження проводитимуться 1 раз на 4 тижні, з двома необов'язковими візитами на 2-му тижні і 10-му тижні. Візити включатимуть збір даних щодо ПЕ і СПЕ, основних показників життєдіяльності, супутнього лікування, лабораторні аналізи, тощо. Панель ліпідів натщесерце буде одержана на 6-му тижні, щоб оцінити надир ЛПНЩ-Х у відповідь на лікування 21В12. Препарат 21В12 вводитимуть в 1-й день, на 4-му тижні і на 8-му тижні. Кінцевий візит дослідження (КВД) та остання оцінка рівня ліпідів будуть здійснені на 12-му тижні для всіх суб'єктів.

ВКЛЮЧЕННЯ ШЛЯХОМ ПОСИЛАННЯ

Всі посилання, процитовані в даному описі, зокрема патенти, патентні заявки, трактати, керівництва, тощо, а також посилання, процитовані в даному описі, до того ступеня, до якого вони не були включені раніше, таким чином, включені до даного опису шляхом посилання в повному обсязі. До того ступеня, до якого будь-яке з визначень або термінів, запропонованих в посиланнях, включених шляхом посилання, відрізняється від термінів і обговорення, запропонованих в даному описі, переважають дані терміни і визначення.

ЕКВІВАЛЕНТИ

Вищевикладений письмовий опис розглядається як достатній, щоб дозволити фахівцю в даній галузі практикувати винахід. Вищевикладений опис і приклади деталізують деякі переважні варіанти винаходу і описують найкращий метод, передбачений винахідниками. Слід розуміти, однак, що, незалежно від того, наскільки детально вищевикладене описане в тексті, винахід може практикуватися багатьма способами, і винахід слід трактувати як обмежений відповідно до доданої формули винаходу і будь-яких її еквівалентів.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Chan, Joyce
 Gibbs, John
 Dias, Clapton
 Scott, Robert
 Wasserman, Scott
 Clogston, Chris
 Osslund, Timothy

<120> СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ АБО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПОВ'ЯЗАНИХ ІЗ ХОЛЕСТЕРИНОМ РОЗЛАДІВ

<130> A-1635-WO-PCT

<150> 61/642,363

<151> 2012-05-03

<150> 61/614,417

<151> 2012-03-22

<150> 61/595,526

<151> 2012-02-06

<150> 61/562,303

<151> 2011-11-21

<150> 61/484,610

<151> 2011-05-10

<160> 587

<170> FastSEQ для Windows версія 4.0

<210> 1

<211> 662

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 1

Gln	Glu	Asp	Glu	Asp	Gly	Asp	Tyr	Glu	Glu	Leu	Val	Leu	Ala	Leu	Arg
1				5					10					15	
Ser	Glu	Glu	Asp	Gly	Leu	Ala	Glu	Ala	Pro	Glu	His	Gly	Thr	Thr	Ala
			20					25					30		
Thr	Phe	His	Arg	Cys	Ala	Lys	Asp	Pro	Trp	Arg	Leu	Pro	Gly	Thr	Tyr
		35				40						45			
Val	Val	Val	Leu	Lys	Glu	Glu	Thr	His	Leu	Ser	Gln	Ser	Glu	Arg	Thr
		50				55					60				
Ala	Arg	Arg	Leu	Gln	Ala	Gln	Ala	Ala	Arg	Arg	Gly	Tyr	Leu	Thr	Lys
65					70					75				80	
Ile	Leu	His	Val	Phe	His	Gly	Leu	Leu	Pro	Gly	Phe	Leu	Val	Lys	Met
			85						90					95	
Ser	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Leu	Lys	Leu	Pro	His	Val	Asp	Tyr
			100					105					110		
Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Ser	Val	Phe	Ala	Gln	Ser	Ile	Pro	Trp	Asn	Leu
		115				120						125			
Glu	Arg	Ile	Thr	Pro	Pro	Arg	Tyr	Arg	Ala	Asp	Glu	Tyr	Gln	Pro	Pro
		130				135					140				
Asp	Gly	Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Ser	Ile	Gln
145					150					155				160	
Ser	Asp	His	Arg	Glu	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Glu
				165					170					175	
Asn	Val	Pro	Glu	Glu	Asp	Gly	Thr	Arg	Phe	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Lys

[illegible]

<210> 2
 <211> 2076
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 atggggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggcgcgtgc cactgctgct gctgctgctg 60
 ctgctcctgg gtcccgcggg cgcgcgtgcg caggaggacg aggcggcga ctacgaggag 120
 ctggtgctag ccttgcgctc cgaggaggac ggcttgccg aagcaccga gcacggaacc 180
 acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
 gtgtgaagg aggagaccca cctctcgag tcagagcgca ctgcccgcg cctgcaggcc 300
 caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttct 360
 ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gcccctatgc 420
 gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
 attacccctc cgcggtaccg ggcggtatga taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
 gaggtgtatc tcttagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
 atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccag gaggcggga cccgtctcca cagacaggcc 660
 agcaagtgtg acagtcatgg caccacacct gcagggtgg tcagcggcgg ggatgccggc 720
 gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
 gttagcggca cctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
 gggccactgg tgggtgctgt gcccttgagg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgcgcgc 900
 tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
 gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
 gcccaggacc agcgggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
 ctctttgccc caggggagga catcatttgt gccccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
 tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
 tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgateca cttctctgcc 1260
 aaagatgtca tcaatgaggg ctggttcctt gaggaccagc gggactgac ccccaacctg 1320
 gtggccgccc tgccccccag caccatggg gcagggtggc agctgttttg caggactgtg 1380
 tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tgcgccgctg cgcgccagat 1440
 gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcctg 1500
 gaggcccaag ggggcaagct ggtctgcgg gccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
 tacgccattg ccaggtgctg cctgtaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
 ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtc cactgccacc aacagggcca cgtctcaca 1680
 ggctgcagct cccactggga ggtggaggac ctgggcacc acaagccgcc tgtgtgagg 1740
 ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacaggagg ccagcatcca cgttctctgc 1800
 tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaateccggc ccctcagggg 1860
 caggtgaccg tggcctgcga ggagggtgg accctgactg gctgcagcgc cctccctggg 1920
 acctccacg tctggggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcat gagccgggac 1980
 gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
 agccggcacc tggcgaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 3
 <211> 692
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
 20 25 30
 Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
 35 40 45
 Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
 50 55 60
 His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
 65 70 75 80
 Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
 85 90 95
 Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
 100 105 110
 His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly

		115					120					125				
Asp	Leu	Leu	Glu	Leu	Ala	Leu	Lys	Leu	Pro	His	Val	Asp	Tyr	Ile	Glu	
	130					135					140					
Glu	Asp	Ser	Ser	Val	Phe	Ala	Gln	Ser	Ile	Pro	Trp	Asn	Leu	Glu	Arg	
145					150					155					160	
Ile	Thr	Pro	Pro	Arg	Tyr	Arg	Ala	Asp	Glu	Tyr	Gln	Pro	Pro	Asp	Gly	
				165					170					175		
Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Ser	Ile	Gln	Ser	Asp	
			180					185					190			
His	Arg	Glu	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Glu	Asn	Val	
		195					200					205				
Pro	Glu	Glu	Asp	Gly	Thr	Arg	Phe	His	Arg	Gln	Ala	Ser	Lys	Cys	Asp	
	210					215					220					
Ser	His	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Asp	Ala	Gly	
225					230					235					240	
Val	Ala	Lys	Gly	Ala	Ser	Met	Arg	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Cys	Gln	
				245					250					255		
Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu	Phe	Ile	Arg	
			260					265					270			
Lys	Ser	Gln	Leu	Val	Gln	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Pro	
		275					280					285				
Leu	Ala	Gly	Gly	Tyr	Ser	Arg	Val	Leu	Asn	Ala	Ala	Cys	Gln	Arg	Leu	
	290					295					300					
Ala	Arg	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asn	Phe	Arg	Asp	
305					310					315					320	
Asp	Ala	Cys	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Glu	Val	Ile	Thr	Val	
			325					330					335			
Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	Thr	Leu	Gly	
			340					345					350			
Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ile	
		355					360					365				
Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Asp	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Val	Ser	Gln	Ser	Gly	
	370					375					380					
Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Met	Met	Leu	
385					390					395					400	
Ser	Ala	Glu	Pro	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ile	
				405					410				415			
His	Phe	Ser	Ala	Lys	Asp	Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Trp	Phe	Pro	Glu	Asp	
			420					425				430				
Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Pro	Asn	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro	Ser	Thr	
		435					440					445				
His	Gly	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser	Ala	His	
	450					455					460					
Ser	Gly	Pro	Thr	Arg	Met	Ala	Thr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys	Ala	Pro	Asp	
465					470											

Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
 645 650 655
 Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
 660 665 670
 Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
 675 680 685
 Gln Glu Leu Gln
 690

<210> 4
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 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 Asn Tyr Leu Asp 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 Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105 110

<210> 5
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 6
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

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

```

```

<210> 7
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 7
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 Arg Ile Ser Asn Tyr
      20             25             30
Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Ile 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 Ser
      65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
      85             90             95
Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100             105

```

```

<210> 8
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 8
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
      1             5             10             15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
      20             25             30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35             40             45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
      65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile
      85             90             95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
      100             105

```

```

<210> 9
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

<400> 9

```

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

```

<210> 10

<211> 107

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 10

```

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

```

<210> 11

<211> 111

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 11

```

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

```

<210> 12

<211> 111
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 13
 <211> 111
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala His
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Thr Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 14
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 15
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 16
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile 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 Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95
 Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 17
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 17
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile 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 Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr

85 90 95
 Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 18
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95
 Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
 100 105

<210> 19
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Lys Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95
 Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 20
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

```

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

```

<210> 21
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 21
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1          5          10          15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
          20          25          30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
          35          40          45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
          50          55          60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65          70          75          80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
          85          90          95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

<210> 22
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 22
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1          5          10          15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr
          20          25          30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
          35          40          45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile 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 Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
          85          90          95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

<210> 23
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 23
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1          5          10          15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
          20          25          30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

```

```

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

```

<210> 24
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 24
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1          5          10          15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
    20          25          30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
    35          40          45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50          55          60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65          70          75          80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
          85          90          95
Asn Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

<210> 25
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

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

```

<210> 26
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 26
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1          5          10          15

```

```

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

```

<210> 27
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 27
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1      5      10      15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
      20      25      30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
      35      40      45
Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys 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 Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
      85      90      95
Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

```

<210> 28
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 28
Leu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1      5      10      15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Tyr
      20      25      30
Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu
      35      40      45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys 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 Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
      85      90      95
Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105      110

```

<210> 29
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 29

```

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

```

<210> 30

<211> 109

<212> Билорк

<213> Homo sapiens

<400> 30

```

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

```

<210> 31

<211> 109

<212> Билорк

<213> Homo sapiens

<400> 31

```

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

```

<210> 32

<211> 110

<212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 33
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Trp Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 34
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 34
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 35
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 36
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95
 Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 37
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
 85 90 95

Ser Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 38
<211> 110
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 38
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 39
<211> 110
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 39
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Thr Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 40
<211> 110
<212> Білок
<213> Homo sapiens

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

65					70					75					80
Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
				85					90					95	
Ser	Ala	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu		
			100					105					110		

<210> 41
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 41															
Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Lys	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	50				55						60				
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln
65					70					75					80
Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
				85					90					95	
Ser	Ala	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
			100					105					110		

<210> 42
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 42															
Gln	Ser	Val	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Lys	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Asn	Ile	Gly	Asn	Asn
			20					25					30		
Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	50				55						60				
Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Thr	Leu	Gly	Ile	Thr	Gly	Leu	Gln
65					70					75					80
Thr	Gly	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gly	Thr	Trp	Asp	Ser	Ser	Leu
				85					90					95	
Ser	Ala	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
			100					105					110		

<210> 43
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 43															
Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln
1				5					10					15	
Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Ala
			20					25					30		
Cys	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Tyr
		35					40					45			

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

<210> 44
 <211> 106
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asn Thr Lys Trp Pro Leu Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Lys Ser Gly Asn Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 45
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 46
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Leu Phe Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala

```

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

```

<210> 47
 <211> 114
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 47
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 Ser Tyr
      20           25           30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
      50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
      100           105           110
Ser Ser

```

<210> 48
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 48
Gln Ile 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 Pro Leu Thr Ser Tyr
      20           25           30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
      50           55           60
Gln Gly Ser Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
      65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
      100           105           110
Val Ser Ser
      115

```

<210> 49
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 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 Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 50
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 51
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 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 Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val

```

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

```

```

<210> 52
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
      20      25      30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
      50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Ser Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
      100      105      110
Val Ser Ser
      115

```

```

<210> 53
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 53
Gln Ile 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 Leu Thr Ser Tyr
      20      25      30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val
      50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
      85      90      95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
      100      105      110
Val Ser Ser
      115

```

```

<210> 54
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

<400> 54

```

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

```

<210> 55

<211> 115

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 55

```

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

```

<210> 56

<211> 115

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 56

```

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

```

```

                                100                105                110
Val Ser Ser
    115

<210> 57
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 57
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 Ser Phe Thr Ser Tyr
    20              25              30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
    35              40              45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50              55              60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
    65              70              75              80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    85              90              95
Ala Arg Gly Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
    100              105              110
Val Ser Ser
    115

```

```

<210> 58
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 58
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 Pro Ser Tyr
    20              25              30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
    35              40              45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu
    50              55              60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
    65              70              75              80
Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
    85              90              95
Ala Arg Gly Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
    100              105              110
Val Ser Ser
    115

```

```

<210> 59
<211> 113
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 59
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 Ser Tyr
    20              25              30

```


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

<210> 60
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 61
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asn Trp Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 62

<211> 119

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 62

```

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

```

<210> 63

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 63

```

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

```

<210> 64

<211> 119

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 64

```

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

```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 119
<212> Білок
<213> Homo sapiens

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

<210> 66
<211> 123
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Ala Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 123
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35             40             45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
      50             55             60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
      65             70             75             80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
      85             90             95
Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
      100             105             110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
      115             120

```

<210> 68
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 68
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
      1             5             10             15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20             25             30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35             40             45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50             55             60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65             70             75             80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      100             105             110

```

<210> 69
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 69
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
      1             5             10             15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20             25             30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35             40             45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50             55             60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65             70             75             80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Lys Glu Val Gly Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100             105             110
Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 70
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 71
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asp 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 Lys Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 72
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly 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 Lys Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr Trp Gly
              100              105              110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
              115              120

```

```

<210> 73
<211> 116
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 73
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 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
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
          100          105          110
Thr Val Ser Ser
          115

```

```

<210> 74
<211> 123
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 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
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Glu Thr Gly Pro Leu Lys Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

```

<210> 75
<211> 116
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 75

```

```

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

```

<210> 76

<211> 122

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 76

```

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

```

<210> 77

<211> 122

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 77

```

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

```

115

120

<210> 78
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 78
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 79
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 79
 Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu 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 Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 80
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 80
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

<210> 81
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 82
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 83
 <211> 122
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 83

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Val 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 Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115           120

```

<210> 84

<211> 117

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 84

```

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

```

<210> 85

<211> 122

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 85

```

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

```

Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 120
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 86
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Glu Asp Thr Ala Met Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 121
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 87
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Glu Asp Thr Ala Met Val Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 88
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

```

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

```

<210> 89
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 89
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1                5                10                15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ala Tyr
                20                25                30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
                35                40                45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
                50                55                60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65                70                75                80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                90                95
Arg Gly Gln Leu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
                100                105                110
Thr Val Ser Ser
                115

```

<210> 90
 <211> 115
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 90
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 Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
                35                40                45
Trp Leu Gly Arg Thr 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 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
                100                105                110
Val Ser Ser
                115

```

<210> 91
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 91
 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 Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Lys Asn Tyr Ser
 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 Gly Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 92
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 92
 cagattcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta ccccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagg tccagggcag cgtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
 ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 93
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 93
 cagtctgccc tgactcagcc tgctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcaact gaaccagcag tgacgttggt gggtataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 taccaggca aacccccaa actcaagatt tatgaggtea gtaatcggcc ctgaggggtt 180
 tctaactgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 94
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacttaacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg gtcagttttt ataatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag aggcaccatg accacagacc catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
 ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 95
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 95
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
 tctaatecgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc aattcatata caagcaccag catggtattc 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 96
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 96
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctgggta caccttgacc agctatggta tcagctgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagctttt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
 ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 97
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 97
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aaccccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
 tctattcgtc tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattctctg agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 98
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 98
 cagattcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctgggta caccttgacc agctatggta tcagctgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagctttt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagagggtac 300
 ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

<210> 99
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 99
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aaccccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
 tctaatecgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattctctg agctcatata caagcaccag catggtcttc 300

ggcggaggga ccaagctggc cgtccta 327

<210> 100
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 100
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcttgcaagg cttctgggta caccttaacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg gtcagttttt ataatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag aggcaccatg accacagacc catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
 ggtatggacg tctggggcca agggaccaag gtcaccgtct cctca 345

<210> 101
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 101
 cagtctgccc tgactcagcc tgccctcgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggt gggtataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggtca ctaatcggcc ctgaggggtt 180
 tctaatecgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc aactcatata caagcaccag catgggtgtt 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 102
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 102
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtg ctccatcagc agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtacatat ataacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
 gatacagcta tggttcctta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 103
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 103
 cagtctgtac tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgcaact ggagcagctc caacatcggg gcacattatg atgtgcaact gtaccagcag 120
 gttccaggaa cagcccccaa actctcctc tatggtaaca cctatcggcc ctgaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gagtgggtgtg 300
 gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 104
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 104
 caggtgcacc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcagc cgtctggatt caccttcaac agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

```
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atctgggtctg atggaagtga tgaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggatatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctca 366
```

<210> 105
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 105
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattttg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggcaagc cccccaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccacc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggc caccgtccta 330
```

<210> 106
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 106
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cgtctggatt caccctcagc agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggatatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctca 366
```

<210> 107
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 107
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattttg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggcaagc cccccaact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccacc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagtctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggc caccgtccta 330
```

<210> 108
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 108
caggtgcacc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cgtctggatt caccctcaac agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggtctg atggaagtga taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggatatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctca 366
```

<210> 109
 <211> 330
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 109

```
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcttgctctg gaagcagttc caacattggg aataattttg tatcctggta ccagcagttc 120
ccaggaacag ccccccact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag ttcttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330
```

<210> 110

<211> 366

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 110

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcttgctcag cgtctggatt caccctcagc agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc acgggaccac ggtcaccgtc 366
tctca
```

<210> 111

<211> 330

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 111

```
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcttgctctg gaagcagctc caacattggg aataattttg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccccact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330
```

<210> 112

<211> 366

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 112

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcttgctcag cgtctggatt caccctcagc agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagccata 300
gcagccctct actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 366
tctca
```

<210> 113

<211> 330

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 113

```
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcgcccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcttgctctg gaagcagctc caacattggg aataattttg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag ccccccact cctcatttat gactataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ctactgcgga acatgggata gcagcctgag tggttatgtc 300
ttcggaactg ggaccagggt caccgtccta 330
```

<210> 114
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 114
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagg agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaactt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
 gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtata 300
 gcagtggctt actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tctca 366

<210> 115
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 115
 cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgtctctg gaagcagctc caacattggg aataattttg tatcctggta ccagcagctc 120
 ccagggaacag ccccccact cctcatttat gacagtaata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggacatcac cggactccag 240
 actggggacg aggcgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgcttatgtt 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtctca 330

<210> 116
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 116
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggtgataa cacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaaagttt 300
 gtactaatgg tgtatgctat gcttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 117
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 gacatcctga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcatttagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggctct gatctatgct gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt ccccatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 118
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 118
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc tgaactgggt ccgccaggct 120

```
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactcgg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaaagttt 300
gtactaatgg tgtatgctat gcttgactac tggggccagg gaaccctggg caccgtctcc 360
tca 363
```

<210> 119
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```
<400> 119
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctatctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc atctatttaa attggtatca gcagaagcca 120
gggaaagccc cttacctcct gatctatgct gcagccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg ccccatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321
```

<210> 120
<211> 345
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```
<400> 120
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc actgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cagtttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggaggtga ggagtctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345
```

<210> 121
<211> 327
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```
<400> 121
cagttctgcc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
caccacaggc aaccccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcagggggt 180
tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aatacggcct cctgacat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327
```

<210> 122
<211> 345
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```
<400> 122
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaggc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta caccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag ctctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345
```

<210> 123
<211> 327
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

<400> 123
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
caccagggca aaccccccaa actcatgatt tatgaggcca gtaatcggcc ctccaggggtt 180
tctattcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

```

<210> 124

<211> 345

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

```

<400> 124
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta ccccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca cateccagag cacagtctac 240
atggagttga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

```

<210> 125

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

```

<400> 125
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
caccagggca aaccccccaa actcatgatt tatgaggcca gtaatcggcc ctccaggggtt 180
tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aatacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

```

<210> 126

<211> 345

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

```

<400> 126
caggttcagt tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cgccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca cateccagag cacagtctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggctac 300
ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345

```

<210> 127

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

```

<400> 127
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccaacag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
caccagggca aaccccccaa actcatgatt tatgaggcca gtaatcggcc ctccagggatt 180
tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttatttctgc agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

```

<210> 128

<211> 345

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 128

```
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cagctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggcctgtg attactgtgc gagaggctac 300
gttatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca 345
```

<210> 129

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 129

```
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtt tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggg gcttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
caccagggca aagcccccaa acgcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
tctaategct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggtgga ttattactgc agctcatata caagcaccaa catgggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327
```

<210> 130

<211> 363

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 130

```
cagggtacagt tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtcacctc cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtgggtat 180
aaaaattatt cagtatctgt gaaaagtcca ataaccatca accagacac atccaagaac 240
cagttctctc tgcaactgaa ctctgtgact cccggggaca cggtgtgtga ttactgtgca 300
agaggggggc caactgtctc ttttgactac tggggccagg gaacctggt caccgtctcc 360
tca 363
```

<210> 131

<211> 330

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 131

```
ctttctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcttgcaact gaaccagcag tgatgttggg aattataacc ttgtctcctg gtaccaacag 120
tattcaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaagcggcc ctcagggggt 180
tctaategct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgacaaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggtgga ttattactgc tgctcatatg caggtagtag cactttgggt 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330
```

<210> 132

<211> 357

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 132

```
gagggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgtagt tctctggatt cacccttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357
```

<210> 133
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 133
 cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttggtctg gaagcagctc caacatcgga agtaagactg taaactggta ccaacaggtc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcgccctt aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 134
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 134
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcttggtcag cctctggatt cacctttagt cgtatttga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagt ggtggccaac ataaagcatg atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgt attactgtgc gagagagtca 300
 aactggggat ttgcttttga tgtctggggc caggggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 135
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 135
 cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggcccc ccggacagag ggtcaccatc 60
 tcttggtctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc ggcgccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 136
 <211> 351
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 136
 gaggtgcagc tgttgaggctc tgggggaggc ttgggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcttggtcag cctctggatt cacctttagc agctatgccg tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagt ggtctcaact attagtggta gtggtggtag gacatattac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagaagtt 300
 ggcagtcctt ttgactactg gggccaggga accctggtea ccgtctctc a 351

<210> 137
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 137
 cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcttgctctg gaagcaactc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa ctctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggcgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgctgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtceta 330

<210> 138

<211> 366

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 138

cagggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtgggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	agctatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcaatt	atatgggatg	atggaagtaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacactgtat	240
cttcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gaggaggggg	300
ggtctggcag	ctcgtccggg	cggtatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 139

<211> 318

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 139

tcctatgagc	tgactcagcc	accctcagtg	tctgtgtccc	caggacagac	agccagaatc	60
acctgctctg	gagataaatt	gggggataaa	tatgcttgct	ggtatcagca	gaaaccaggc	120
cagtcacctg	tgtctggcat	ctatcaaaat	accaagtggc	ccttagggat	ccctgagcga	180
ttctctggct	ccaagtctgg	gaacacagtc	actctgacca	tcagcgggac	ccaggetatg	240
gatgaggctg	actattactg	tcaggcgtgg	gacagcagca	ctgtggtatt	cggcggaggg	300
accaaactga	ccgtccta					318

<210> 140

<211> 366

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 140

cagggtgcagc	tgcaggagtc	gggcccagga	ctgggtgaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctgggtg	ctccatcagc	agtagtgatt	actactggag	ctggatccgc	120
cagcacccag	ggaagggcct	ggagtggatt	gggtacatct	attacagtgg	gagcacctac	180
tacaacccgt	ccctcaagag	tcgaattacc	atatcagtag	acacgtctaa	gaacctgttc	240
tccttgaagt	tgagctctgt	gactgccgcg	gacacggccg	tgtattactg	tgcgagaggg	300
gggggtgacta	cgtactacta	cgctatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 141

<211> 321

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 141

gacatacaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtca	gcgcattagc	aactatttaa	gttggtatct	gcagaaacca	120
gggattgccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcatecagtt	tgcagagtgg	ggccccatca	180
agggttcagt	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaatct	240
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	agttacagta	ccccgctcat	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	a				321

<210> 142

<211> 369

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 142

cagggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtgggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
-------------	-------------	------------	-------------	------------	------------	----

```
tctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggtctggagt ggtggcagtt atatggtatg atggaagtga taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtctgtt attactgtgc gagagagact 300
ggtcccttga aactctacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369
```

<210> 143
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 143
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga gccgccctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactt tttgaattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc tcatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actggaaatc 240
agcagagtgg aggtcgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagttct acaaaactcca 300
ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaaa 336
```

<210> 144
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 144
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggact cacctttagt aacttttgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggtctggagt ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtctgtt attcctgtac gagagagtca 300
aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357
```

<210> 145
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 145
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaaaactg taaactggta ccagcagttc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataate ggccggcctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
tctgaggatg aggtcgatta ttactgtgca gcattgggat acagcctgaa ttgggtgttc 300
ggcgcaggga ccaagctgac cgtccta 327
```

<210> 146
 <211> 345
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```
<400> 146
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagagggtat 300
actcgggact actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 345
```

<210> 147
 <211> 348
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 147
cagcctgtgc tgactcagcc acttttttgc tccagcctccc tgggagcctc ggtcacactc 60
acctgcaccc tgagcagcgg ctacagtagt tatgaagtgg actggtatca gcagagacca 120
gggaagggcc cccggtttgt catgcgagtg gacactgggtg ggattgtggg atccaagggg 180
gaaggcatcc ctgacgcctt ctcagttttg ggctcaggcc tgaatcggtg tctgaccatc 240
aagaacatcc aggaagagga tgagagtgc taccactgtg gggcagacca tggcagtggtg 300
accaacttcg tgggtgtatt cggcggaggg accaagctga ccgtccta 348

<210> 148

<211> 348

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 148
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc ctccggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gcgtactact ggaactggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagaac cgactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatac gtagacacgt ccaagaagca gttctccctg 240
aagctgaact ctgtgaccgc cgcggacaag gctgtgtatt actgtgcgag agggcagctc 300
gtcccctttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcttca 348

<210> 149

<211> 330

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 149
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaattggta tcagcaactc 120
ccaggaaagg cccccaact cctcatctat agtaataatc agcgccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtctcag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gtatgggatg acagcctgaa tgggttgggtg 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 150

<211> 345

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 150
caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggtta cacctttccc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcagagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagggtg ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt ttactgtgc gagaggctac 300
gttatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctct 345

<210> 151

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 151
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gateaccatc 60
tcttgcaactg gaaccagcag tgacgttggt cgttataatt ctgtctcctg gtaccaaac 120
caccaggtca aagcccccaa agtcattgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctacggggtt 180
tctactcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccttgaccat ctctgggctc 240
caggtgagtg acgaggtgga ttattactgc agctcatata caagcagcag cgttgtattc 300
ggcggaggga ccaaactgac cgtccta 327

<210> 152

<211> 369

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 152

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgagc cctctggatt caccttcagt agctatagea tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catttcctac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggtctgtg atttctgtgc gagagattac 300
gatttttggg gtgcttacta tgatgctttt gatgtctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
gtctcttca

```

<210> 153

<211> 333

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 153

```

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcagggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tctggtaaca gcaatcggcc ctccagggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccttgcccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgggtcg 300
gtattcggcg gagggacca gctgaccgtc cta

```

<210> 154

<211> 326

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 154

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1          5          10          15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20        25        30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35        40        45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50        55        60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65        70        75        80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85        90        95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100       105       110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115       120       125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130       135       140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145       150       155       160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165       170       175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180       185       190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195       200       205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210       215       220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225       230       235       240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245       250       255

```

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 260 265 270
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 290 295 300
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 305 310 315 320
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325

<210> 155
 <211> 327
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 155
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 156

<211> 105

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 156

```

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

```

<210> 157

<211> 106

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 157

```

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

```

<210> 158

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 158

```

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

```

<210> 159

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 159

```

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

```

<210> 160
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 160
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 161
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 161
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 162
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 162
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 163
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 163
 Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 164
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 164
 Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
 1 5

<210> 165
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 165
 Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
 1 5

<210> 166
 <211> 9
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 166

Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Asn Met Val
1 5

<210> 167

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 167

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Val
1 5

<210> 168

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 168

Gly Tyr Pro Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 169

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 169

Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 170

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 170

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

<210> 171

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 171

Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 172

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 172

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 173
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 173
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 174
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 174
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 175
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 175
Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 176
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 176
Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 177
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 177
Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 178

<211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 178
 Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 179
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 179
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 180
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 180
 Gly Tyr Gly Met Asp Val
 1 5

<210> 181
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 181
 Gly Tyr Val Met Asp Val
 1 5

<210> 182
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 182
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Phe Val Ser
 1 5 10

<210> 183
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 183
 Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 184
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 184
 Asp Ser Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 185
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 185
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 1 5 10

<210> 186
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 186
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val
 1 5 10

<210> 187
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 187
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Val
 1 5 10

<210> 188
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 188
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met His
 1 5 10

<210> 189
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 189
 Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Gly Met His
 1 5 10

<210> 190
 <211> 10
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 190

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 191

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 191

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

<210> 192

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 192

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

<210> 193

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 193

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

<210> 194

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 194

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

<210> 195

<211> 13

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 195

Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 196
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 197
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 197
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 198
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 198
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 199
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 199
 Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser
 1 5

<210> 200
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 200
 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu
 1 5

<210> 201
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 201
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
 1 5 10

<210> 202

<211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 202
 Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
 1 5 10

<210> 203
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 203
 Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe Trp Met Ser
 1 5 10

<210> 204
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 204
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
 1 5 10

<210> 205
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 205
 Asn Ile Lys His Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 206
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 206
 Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 207
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 207
 Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 208
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 208
 Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 209
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 209
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 210
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 210
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 211
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 211
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 212
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 212
 Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 213
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 213
 Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5

<210> 214
 <211> 9
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 214

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile Thr
1 5

<210> 215

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 215

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
1 5 10

<210> 216

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 216

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

<210> 217

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 217

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

<210> 218

<211> 12

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 218

Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 219

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 219

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

<210> 220

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 220

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

<210> 221

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 221

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

<210> 222

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 222

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

<210> 223

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 223

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

<210> 224

<211> 13

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 224

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

<210> 225

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 225

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

<210> 226

<211> 12

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 226
 Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Glu Val Asp
 1 5 10

<210> 227
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 227
 Leu Gly Ser His Arg Ala Ser
 1 5

<210> 228
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 228
 Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 229
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 229
 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 230
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 230
 Gly Asn Thr Tyr Arg Pro Ser
 1 5

<210> 231
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 231
 Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 232
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 232
 Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 233
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 233
 Gln Asn Thr Lys Trp Pro Leu
 1 5

<210> 234
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 234
 Val Asp Thr Gly Gly Ile Val
 1 5

<210> 235
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 235
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Ile
 1 5

<210> 236
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 236
 Met Gln Val Leu Gln Thr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 237
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 237
 Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Thr Leu Val
 1 5 10

<210> 238
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 238
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
 1 5 10

<210> 239

<211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 239
 Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Val Val
 1 5 10

<210> 240
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 240
 Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 241
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 241
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Val Val
 1 5 10

<210> 242
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 242
 Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
 1 5

<210> 243
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 243
 Ser Asp Tyr His Cys Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Thr Asn Phe Val
 1 5 10 15
 Val Val

<210> 244
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 244
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5 10

<210> 245
 <211> 10

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 245
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 246
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 246
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 247
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 247
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 248
<211> 12
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 248
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 249
<211> 12
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 249
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 250
Gly Gly Ser Phe Ser Ala Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 251
<211> 12
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 251

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 252

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 252

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

<210> 253

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 253

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

<210> 254

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 254

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

<210> 255

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 255

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

<210> 256

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 256

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

<210> 257
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 257
 Tyr Ile Tyr Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

 <210> 258
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 258
 Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

 <210> 259
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 259
 Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

 <210> 260
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 260
 Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Lys Asn Tyr Ser Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser

 <210> 261
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 261
 Gly Tyr Thr Arg Asp Tyr
 1 5

 <210> 262
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 262
 Glu Val Gly Ser Pro Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 263
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 Glu Thr Gly Pro Leu Lys Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 264
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 264
 Arg Gly Gly Leu Ala Ala Arg Pro Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 265
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 265
 Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 266
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 266
 Glu Asp Thr Ala Met Val Pro Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 267
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 267
 Gly Gly Val Thr Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val
 1 5 10

<210> 268
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 268
 Gly Gln Leu Val Pro Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 269
 <211> 9

<212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 269
 Gly Gly Pro Thr Ala Ala Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 270
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 270
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Phe 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 Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95
 Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 271
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 271
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Phe Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95
 Asn Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 272
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 272
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

```

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

```

<210> 273
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 273
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Pro Pro Gly Gln
 1          5          10          15
Arg Val Thr Ile Phe Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
   20          25          30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
   35          40          45
Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
   50          55          60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65          70          75          80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
          85          90          95
Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

<210> 274
 <211> 106
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 274
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1          5          10          15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
   20          25          30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
   35          40          45
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
   50          55          60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
          85          90          95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

<210> 275
 <211> 106
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 275
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1          5          10          15

```



```

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

```

<210> 276
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 276
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1      5      10      15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
      20      25      30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
      85      90      95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

```

<210> 277
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 277
Ser Tyr Glu Leu Ile Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1      5      10      15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
      20      25      30
Cys Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile Tyr
      35      40      45
Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
      50      55      60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
      85      90      95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

```

<210> 278
 <211> 120
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 278
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Ser Tyr Ser Ser Gly Trp Phe Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 279
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 279
 Thr Leu Ser Ser Gly Tyr Ser Ser Tyr Glu Val Asp
 1 5 10

<210> 280
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 280
 Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly Ser Lys Gly Glu
 1 5 10

<210> 281
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 281
 Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Thr Asn Phe Val Val Val
 1 5 10

<210> 282
 <211> 22
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 282
 Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Leu Phe Ala Ser Ala Ser Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Thr Cys
 20

<210> 283
 <211> 15

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 283
Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Gly Pro Arg Phe Val Met Arg
1 5 10 15

<210> 284
<211> 32
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 284
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Val Leu Gly Ser Gly Leu Asn Arg Tyr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Lys Asn Ile Gln Glu Glu Asp Glu Ser Asp Tyr His Cys
20 25 30

<210> 285
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 285
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 286
<211> 108
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 286
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Thr Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105

<210> 287
<211> 108
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 287
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu

```

      35      40      45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Ile 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 Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
      85      90      95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
      100      105

```

<210> 288

<211> 108

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 288

```

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

```

<210> 289

<211> 122

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 289

```

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

```

<210> 290

<211> 122

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 290

```

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

```

<210> 291
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
          20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ala Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115          120

```

<210> 292
 <211> 119
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 292
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 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
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Arg Gly Gly Leu Pro Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

```

115

<210> 293
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 293
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
 tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc aactcatata caagcaccag catggtatct 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 294
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 294
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aaccccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
 tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattctctg agtcatata caagcaccag catggtcttc 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 295
 <211> 318
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 295
 tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagaatc 60
 acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttggc ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtcccttg tgctggctat ctatcaaaat accaagtggc ccttagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaagtctgg gaacacagtc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300
 accaagctga ccgtccta 318

<210> 296
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 296
 cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcaact gaaccagcag tgacgttggg ggttataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggtc gtaatcggcc ctcagggggt 180
 tctaactcgt tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc aattcatata caagcaccag catggtatct 300
 ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 297
 <211> 215
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 297
 Glu Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

```

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
      20      25      30
Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
      35      40      45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
      50      55      60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
      65      70      75      80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
      85      90      95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
      100      105      110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
      115      120      125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
      130      135      140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
      145      150      155      160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
      165      170      175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
      180      185      190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
      195      200      205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210      215

```

<210> 298

<211> 230

<212> Бигор

<213> Homo sapiens

<400> 298

```

Glu 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 Leu Thr Ser Tyr
      20      25      30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
      50      55      60
Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
      100      105      110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
      115      120      125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
      130      135      140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
      145      150      155      160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
      165      170      175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
      180      185      190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
      195      200      205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Ala Ala Asp Glu Val Asp
      210      215      220
His His His His His His

```

225

230

<210> 299
 <211> 217
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 299

```

Glu Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1          5          10          15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
          20          25          30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
          35          40          45
Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
          50          55          60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65          70          75          80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
          85          90          95
Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
          100          105          110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
          115          120          125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
          130          135          140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145          150          155          160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
          165          170          175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
          180          185          190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
          195          200          205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
          210          215

```

<210> 300
 <211> 238
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 300

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys 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 Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
          85          90          95
Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
          115          120          125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
          130          135          140

```



```

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145          150          155          160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
          165          170          175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
          180          185          190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
          195          200          205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
          210          215          220
Ser Cys Ala Ala Asp Glu Val Asp His His His His His His
225          230          235

```

```

<210> 301
<211> 218
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 301
Ala Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1          5          10          15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20          25          30
Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35          40          45
Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50          55          60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65          70          75          80
Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Trp Asp Asp
85          90          95
Ser Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100          105          110
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
115          120          125
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
130          135          140
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
145          150          155          160
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
165          170          175
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
180          185          190
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
195          200          205
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210          215

```

```

<210> 302
<211> 231
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 302
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1          5          10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ala Tyr
20          25          30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

```

```

      50      55      60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe Ser Leu
65      70      75      80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
      85      90      95
Arg Gly Gln Leu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      100      105      110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
      115      120      125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
      130      135      140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145      150      155      160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
      165      170      175
Gly Leu Tyr Ser His Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
      180      185      190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
      195      200      205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Ala Ala Asp Glu Val
      210      215      220
Asp His His His His His His
225      230

```

```

<210> 303
<211> 680
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 303
Gln Glu Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg
1      5      10      15
Ser Glu Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala
      20      25      30
Thr Phe His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr
      35      40      45
Val Val Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr
      50      55      60
Ala Arg Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys
65      70      75      80
Ile Leu His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met
      85      90      95
Ser Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr
      100      105      110
Ile Glu Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
      115      120      125
Glu Arg Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro
      130      135      140
Asp Gly Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln
145      150      155      160
Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu
      165      170      175
Asn Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys
      180      185      190
Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp
      195      200      205
Ala Gly Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn
      210      215      220
Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe
225      230      235      240
Ile Arg Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu
      245      250      255

```

```

Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln
      260      265      270
Arg Leu Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe
      275      280      285
Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile
      290      295      300
Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr
      305      310      315      320
Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu
      325      330      335
Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln
      340      345      350
Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met
      355      360      365
Met Leu Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg
      370      375      380
Leu Ile His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro
      385      390      395      400
Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro
      405      410      415
Ser Thr His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser
      420      425      430
Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala
      435      440      445
Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys
      450      455      460
Arg Arg Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg
      465      470      475      480
Ala His Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys
      485      490      495
Cys Leu Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala
      500      505      510
Glu Ala Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val
      515      520      525
Leu Thr Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His
      530      535      540
Lys Pro Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly
      545      550      555      560
His Arg Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu
      565      570      575
Glu Cys Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val
      580      585      590
Thr Val Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu
      595      600      605
Pro Gly Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys
      610      615      620
Val Val Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu
      625      630      635      640
Ala Val Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln
      645      650      655
Ala Ser Gln Glu Leu Gln Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys
      660      665      670
His His His His His His His His
      675      680

```

```

<210> 304
<211> 680
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 304
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

```

1				5					10				15				
Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Arg		
			20					25					30				
Arg	Phe	Arg	Arg	Cys	Arg	Arg	Arg	Pro	Trp	Arg	Arg	Pro	Gly	Arg	Tyr		
		35					40					45					
Val	Val	Val	Leu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Arg	Ser	Arg	Glu	Thr		
		50				55					60						
Ala	Glu	Glu	Leu	Gln	Arg	Arg	Ala	Arg	Glu	Glu	Gly	Arg	Arg	Thr	Lys		
65					70				75						80		
Ile	Arg	Arg	Arg	Phe	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Gly	Phe	Leu	Val	Arg	Met		
				85					90					95			
Arg	Arg	Arg	Leu	Arg	Arg	Leu	Ala	Arg	Arg	Leu	Pro	Arg	Val	Arg	Tyr		
			100					105					110				
Ile	Glu	Glu	Asp	Ser	Ser	Val	Phe	Arg	Gln	Arg	Ile	Pro	Arg	Asn	Arg		
		115					120					125					
Arg	Glu	Ile	Arg	Pro	Pro	Arg	Tyr	Arg	Ala	Arg	Arg	Arg	Arg	Pro	Pro		
		130				135					140						
Arg	Gly	Gly	Arg	Arg	Val	Glu	Val	Tyr	Leu	Leu	Asp	Thr	Arg	Ile	Arg		
145					150					155					160		
Arg	Arg	His	Glu	Glu	Ile	Arg	Gly	Arg	Val	Arg	Arg	Arg	Arg	Phe	Arg		
				165					170					175			
Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Glu	Arg	Glu	Glu	Arg	Arg	Arg	Arg		
			180					185					190				
Cys	Asp	Arg	Arg	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Glu	Arg		
		195					200					205					
Ala	Gly	Val	Ala	Arg	Arg	Ala	Arg	Met	Arg	Ser	Leu	Glu	Val	Leu	Asn		
		210				215					220						
Cys	Arg	Gly	Arg	Gly	Arg	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu	Arg		
225					230					235					240		
Ile	Glu	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Pro	Arg	Arg	Pro	Leu	Val	Val	Leu		
				245					250					255			
Leu	Pro	Leu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ser	Glu	Val	Leu	Asn	Arg	Ala	Cys	Arg		
			260					265					270				
Arg	Leu	Ala	Glu	Arg	Gly	Val	Val	Leu	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asn	Phe		
		275					280					285					
Glu	Asp	Asp	Ala	Cys	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ala	Arg	Ala	Pro	Glu	Val	Ile		
		290				295					300						
Thr	Val	Gly	Ala	Thr	Asn	Arg	Arg	Arg	Arg	Pro	Val	Arg	Arg	Gly	Arg		
305					310					315					320		
Arg	Gly	Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Arg		
				325					330					335			
Arg	Ile	Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Cys	Ser	Arg	Cys	Arg	Arg	Arg	Arg		
			340					345					350				
Ser	Gly	Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Arg		
		355					360					365					
Met	Leu	Arg	Arg	Arg	Pro	Arg	Leu	Arg	Arg	Ala	Arg	Leu	Arg	Gln	Glu		
		370				375					380						
Leu	Arg	Arg	Arg	Ser	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Arg	Arg	Arg	Arg	Phe	Pro		
385					390				395						400		
Arg	Arg	Arg	Glu	Arg	Leu	Thr	Pro	Arg	Leu	Val	Ala	Arg	Leu	Pro	Pro		
				405					410					415			
Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Gly	Arg	Arg	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser		
			420					425					430				
Arg	Arg	Ser	Gly	Pro	Arg	Glu	Arg	Ala	Arg	Ala	Ile	Ala	Glu	Cys	Ala		
		435					440					445					
Pro	Arg	Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Cys	Ser	Ser	Phe	Ser	Arg	Ser	Gly	Lys		
		450				455					460						
Arg	Arg	Gly	Glu	Arg	Met	Glu	Arg	Gln	Gly	Gly	Lys	Leu	Val	Cys	Arg		
465					470					475					480		
Ala	His	Asn	Ala	Arg	Arg	Gly	Arg	Gly	Val	Tyr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys		
				485					490					495			
Cys	Leu	Leu	Pro	Gln	Ala	Arg	Cys	Ser	Val	His	Arg	Ala	Pro	Pro	Ala		
			500					505					510				

Arg	Arg	Arg	Arg	Gly	Thr	Glu	Val	Arg	Cys	Arg	Arg	Arg	Gly	His	Val
		515					520					525			
Leu	Thr	Gly	Cys	Ser	Ser	His	Trp	Arg	Arg	Arg	Asp	Arg	Gly	Thr	Arg
	530					535					540				
Lys	Pro	Pro	Arg	Leu	Arg	Pro	Glu	Gly	Arg	Pro	Arg	Gln	Cys	Val	Gly
545					550					555				560	
His	Arg	Glu	Ala	Ser	Ile	His	Ala	Ser	Cys	Cys	His	Ala	Pro	Gly	Leu
				565					570					575	
Glu	Cys	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Ile	Pro	Ala	Pro	Arg	Glu	Arg	Val	
			580				585					590			
Thr	Val	Arg	Cys	Arg	Arg	Gly	Trp	Leu	Thr	Gly	Cys	Ser	Ala	Leu	
		595					600				605				
Pro	Gly	Thr	Ser	His	Val	Leu	Gly	Ala	Tyr	Ala	Arg	Asp	Asn	Thr	Cys
	610					615					620				
Val	Val	Arg	Ser	Glu	Asp	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Glu
625					630					635					640
Arg	Val	Thr	Ala	Val	Ala	Ile	Cys	Cys	Glu	Ser	Glu	His	Leu	Ala	Gln
				645					650					655	
Ala	Ser	Gln	Glu	Leu	Gln	Gly	Ser	Ser	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Lys
			660				665						670		
His	His	His	His	His	His	His	His								
		675					680								

<210> 305
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 305
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 306
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 306
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 307
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 307
 Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
 1 5

<210> 308
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 308
 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 309
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 309
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
 1 5 10 15
 Gly

 <210> 310
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 310
 Gly Tyr Gly Met Asp Val
 1 5

 <210> 311
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 311
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

 <210> 312
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 312
 Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 313
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 313
 Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Val
 1 5

 <210> 314
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 314
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Leu Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 315
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 315
 Gly Tyr Val Met Asp Val
 1 5

<210> 316
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 316
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 317
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 317
 Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Asn Met Val
 1 5

<210> 318
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 318
 Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 319
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 319
 Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
 1 5

<210> 320
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 320
 Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 321
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 321
 Glu Val Thr Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 322
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 322
 Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 323
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 323
 Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 324
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 324
 Trp Ile Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Val Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 325
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 325
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Phe Val Ser
 1 5 10

<210> 326
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 326

Asp Tyr Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 327
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 327
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 328
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 328
Ser Phe Gly Met His
1 5

<210> 329
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 329
Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 330
<211> 13
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 330
Ala Ile Ala Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 331
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 331
Asp Ser Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 332
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 332
Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val

1	5	10
---	---	----

<210> 333
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 333
 Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 334
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 334
 Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 335
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 335
 Gly Ile Ala Val Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 336
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 336
 Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 337
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 337
 Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Val
 1 5 10

<210> 338
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 338

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

<210> 339
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 339
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 340
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 340
 Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser
 1 5

<210> 341
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
 1 5 10

<210> 342
 <211> 4
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 Tyr Trp Met Ser
 1

<210> 343
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 343
 Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 344
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 344

Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 345

<211> 13

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 345

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

<210> 346

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 346

Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 347

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 347

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

<210> 348

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 348

Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val
1 5 10

<210> 349

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 349

Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu
1 5

<210> 350

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 350

Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 351
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 351
Asn Phe Trp Met Ser
1 5

<210> 352
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 352
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 353
<211> 6
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 353
Ala Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 354
<211> 8
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 354
Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 355
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 355
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 356
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 356
Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 357
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 357
 Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile Thr
 1 5

<210> 358
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 358
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 359
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 359
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 360
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 360
 Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5

<210> 361
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 361
 Ser Tyr Ala Met Asn
 1 5

<210> 362
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 362
 Thr Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 363
 <211> 12

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 363

Lys Phe Val Leu Met Val Tyr Ala Met Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 364

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 364

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

<210> 365

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 365

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

<210> 366

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 366

Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 367

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 367

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

<210> 368

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 368

Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 369

```

<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 369
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
 1             5             10

<210> 370
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 370
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Tyr Gly Ile Ser
 1             5             10

<210> 371
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 371
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
 1             5             10

<210> 372
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 372
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
 1             5             10

<210> 373
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 373
Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe Trp Met Ser
 1             5             10

<210> 374
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 374
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Asn
 1             5             10

<210> 375
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```


<400> 375

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Gly Met His
1 5 10

<210> 376

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 376

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 377

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 377

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

<210> 378

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 378

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

<210> 379

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 379

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

<210> 380

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 380

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

<210> 381

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 381

Leu Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 382
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 382
 Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Glu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 383
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 383
 Leu Ile Trp Ser Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 384
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 384
 Leu Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 385
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 385
 Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 386
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 386
 Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 387
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 387
 Gly Tyr Val Met Asp Val
 1 5

<210> 388
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 388
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 389
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 389
 Thr Gly Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 390
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 390
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 391
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 391
 Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 392
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 392
 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Leu
 1 5

<210> 393
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 393
 Ala Ala Ala Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 394
 <211> 9
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 394

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Ile Thr
1 5

<210> 395

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 395

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
1 5

<210> 396

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 396

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Val
1 5

<210> 397

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 397

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val
1 5 10

<210> 398

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 398

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

<210> 399

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 399

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

<210> 400

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 400

```

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

```

```

<210> 401
<211> 118
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 401
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20      25      30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100      105      110
Thr Met Val Thr Val Ser
115

```

```

<210> 402
<211> 115
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 402
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20      25      30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100      105      110
Thr Val Ser

```

115

<210> 403
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 403
 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
 1 5

<210> 404
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa= D, A, R, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=Y, I, G, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=D, A, G, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 4
 <223> Xaa=F, A, L, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 5
 <223> Xaa=W, L, A, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa=S, Y, A, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=A, Y, R, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=Y, P, або амінокислота відсутня

<220>

<221> ВАРИАНТ
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=Y, G, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=D, G, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (11)...(11)
 <223> Xaa=A, M, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (12)...(12)
 <223> Xaa=F, D, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (13)...(13)
 <223> Xaa=D, V, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (14)...(14)
 <223> Xaa=V, або амінокислота відсутня

<400> 404
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 405
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=Q або G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=S, T, A, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=Y, W, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 4
 <223> Xaa=D, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 5
 <223> Xaa=S, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa=S, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=L, T, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=A, S, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=G, A, V, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=S, Y, V, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (11)...(11)
 <223> Xaa=V, або амінокислота відсутня

<400> 405
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 406
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=Y, F або G

<220>

<221> BAPIAHT
 <222> 3
 <223> Xaa=T або S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 4
 <223> Xaa=L або F

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 5
 <223> Xaa=T, S або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 6
 <223> Xaa=S або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=Y або F

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=G, S або Y

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=I, M або W

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=S, N або H

<400> 406
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 407
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 1
 <223> Xaa=T, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 2
 <223> Xaa=G або S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 3
 <223> Xaa=S, T або G

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 4
 <223> Xaa=S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 5
 <223> Xaa=S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 6
 <223> Xaa=N, D або S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=I, V або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=G або I

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=A або G

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=G, Y, S або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (11)...(11)
 <223> Xaa=Y або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (12)...(12)
 <223> Xaa=D, S, T або F

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (13)...(13)
 <223> Xaa=V

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (14)...(14)
 <223> Xaa=S, N або H

<400> 407
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 408
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=W, S, L, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=V, I або E

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=S, W або I

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 4
 <223> Xaa=F, S або N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 5
 <223> Xaa=Y, S, D або H

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa=N, S або G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=S або G

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=N, Y, D або R

<220>
 <221> ВАРИАНТ

<222> (9)...(9)
<223> Xaa=T, I або E

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (10)...(10)
<223> Xaa=N, S, Y або D

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (11)...(11)
<223> Xaa=Y

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (12)...(12)
<223> Xaa=A и N

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (13)...(13)
<223> Xaa=Q, D або P

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (14)...(14)
<223> Xaa=K або S

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (15)...(15)
<223> Xaa=L або V

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (16)...(16)
<223> Xaa=Q або K

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (17)...(17)
<223> Xaa=G або S

<400> 408
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa

<210> 409
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=G, E, S або D

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=N, V або Y

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=S або N

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 4
 <223> Xaa=N, Q або K

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 5
 <223> Xaa=R

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa=P

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=S

<400> 409
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 410
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=D, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=Y, A, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=D, I, або амінокислота відсутня

<220>

```

<221> ВАРИАНТ
<222> 4
<223> Xaa=F, A, або амінокислота відсутня

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 5
<223> Xaa=W, A, або амінокислота відсутня

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 6
<223> Xaa=S, L, або амінокислота відсутня

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {7}...{7}
<223> Xaa=A, Y, G, або амінокислота відсутня

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {8}...{8}
<223> Xaa=Y, Q, або амінокислота відсутня

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {9}...{9}
<223> Xaa=G, Y або L

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {10}...{10}
<223> Xaa=Y, D або V

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {11}...{11}
<223> Xaa=G, A або P

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {12}...{12}
<223> Xaa=M або F

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {13}...{13}
<223> Xaa=D

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> {14}...{14}
<223> Xaa=V або Y

```

<400> 410
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 411
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=Q, A, G, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=S, V, T, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=Y, N або W

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 4
 <223> Xaa=S або D

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 5
 <223> Xaa=S, Y або D

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa=S або T

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=L або S

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=S, T або N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=G, S або A

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> (10)...(10)

<223> Xaa=S, M, W або Y

<220>

<221> BAPIAHT

<222> (11)...(11)

<223> Xaa=V

<400> 411

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 412

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<220>

<221> BAPIAHT

<222> 1

<223> Xaa=G, P або A

<220>

<221> BAPIAHT

<222> 2

<223> Xaa=Y, W, F, T або S

<220>

<221> BAPIAHT

<222> 3

<223> Xaa=T, P, S, A, C, V, L або I

<220>

<221> BAPIAHT

<222> 4

<223> Xaa=L, F, I, V, M, A або Y

<220>

<221> BAPIAHT

<222> 5

<223> Xaa=T, P, S або A

<220>

<221> BAPIAHT

<222> 6

<223> Xaa=S, T, A або C

<220>

<221> BAPIAHT

<222> (7)...(7)

<223> Xaa=Y, W, F, T або S

<220>

<221> BAPIAHT

<222> (8)...(8)

<223> Xaa=G, P або A

<220>

<221> BAPIAHT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=I, L, V, M, A або F

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=S, T, A або C

<400> 412
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 413
 <211> 14
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 1
 <223> Xaa=T або S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 2
 <223> Xaa=G, P або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 3
 <223> Xaa=T або S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 4
 <223> Xaa=S, N, T, A, C або Q

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 5
 <223> Xaa=S, T, A або C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 6
 <223> Xaa=D або E

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=V, I, M, L, F або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=G, P або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=G, A, R, P, V, L, I, K, Q або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=Y, W, F, T або S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (11)...(11)
 <223> Xaa=N або Q

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (12)...(12)
 <223> Xaa=Y, S, W, F, T, S, T, A або C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (13)...(13)
 <223> Xaa=V, I, M, L, F, або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (14)...(14)
 <223> Xaa=S, T, A або C

<400> 413
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 414
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 1
 <223> Xaa=W, Y або F

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 2
 <223> Xaa=V, I, M, L, F або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 3
 <223> Xaa=S, T, A або C

<220>
 <221> BAPIAHT

<222> 4
 <223> Xaa=A, F, V, L, I, Y a6o M

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 5
 <223> Xaa=Y, W, F, T a6o S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 6
 <223> Xaa=N a6o Q

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=G, P a6o A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=N a6o Q

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=T a6o S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (10)...(10)
 <223> Xaa=N a6o Q

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (11)...(11)
 <223> Xaa=Y, W, F, T a6o S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (12)...(12)
 <223> Xaa=A, V, L a6o I

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (13)...(13)
 <223> Xaa=Q, E, N a6o D

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (14)...(14)
 <223> Xaa=K, R, Q a6o N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (15)...(15)
 <223> Xaa=L, F, V, I, M, A або Y

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (16)...(16)
 <223> Xaa=Q або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (17)...(17)
 <223> Xaa=G, P або A

<400> 414
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa

<210> 415
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 1
 <223> Xaa=E або D

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 2
 <223> Xaa=V, I, M, L, F або A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 3
 <223> Xaa=S, T, A або C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 4
 <223> Xaa=N або Q

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 5
 <223> Xaa=R, K, Q або N

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 6
 <223> Xaa=P або A

<220>
 <221> BAPIAHT

<222> (7)...(7)
 <223> Xaa=S, T, A або C

<400> 415
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 416
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=G, P, A, або амінокислота відсутня

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=Y, W, F, T або S

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa=G, V, P, A, I, M, L або F

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 4
 <223> Xaa=M, L, F або I

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 5
 <223> Xaa=D або E

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa=V, I, M, L, F або A

<400> 416
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 417
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa=S, N, T, A, C або Q

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 2
 <223> Xaa=S, T, A або C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 3
 <223> Xaa=Y, W, F, T a6o S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 4
 <223> Xaa=T a6o S

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 5
 <223> Xaa=S, T, A a6o C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> 6
 <223> Xaa=S, T, A a6o C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (7)...(7)
 <223> Xaa=N, S, Q, T, A a6o C

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (8)...(8)
 <223> Xaa=M, V, L, F, I a6o A

<220>
 <221> BAPIAHT
 <222> (9)...(9)
 <223> Xaa=V, I, M, L, F a6o A

<400> 417
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 418
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 418
 cagggtgcagg tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcaaccctc acagtgggtg cgcaaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcaac 300
 tggaactacg actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 419
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 419

Gln Val Gln Val 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 Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro His Ser Gly Gly Ala Asn 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 Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asn Trp Asn Tyr Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 420

<211> 321

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 420

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcaccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
 gaagatgttg caacttattt ctgtcaaagg tatcagattg ccccatcac tttcgccct 300
 gggaccaagg tggatatcaa a 321

<210> 421

<211> 107

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 421

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

<210> 422

<211> 366

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 422

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

```

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaagtac taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggtgtgtg attactgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc actactacta cggataggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

```

<210> 423
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 423
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
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
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60
Lys Gly Arg Ser 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 Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100         105         110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

<210> 424
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```

<400> 424
tcttctgagc tgactcagga ccttctgtgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaggctat tatgcaacct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aactaccggc cctcagggat ccagaccga 180
ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcattg gtaaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

```

<210> 425
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 425
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1          5          10          15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala
20          25          30
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35          40          45
Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50          55          60
Thr Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65          70          75          80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ile Gly Asn His
85          90          95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100         105

```


<210> 426
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 426
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggct tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggttag atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgetgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggtctgtg attactgtgc gaggtcagtg 300
 gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 427
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 427
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Leu Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ser 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 Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 428
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 428
 tcttctgagc tgactcagga cctgtctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaagttat tatggaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
 caggccccctg tacttgtcat ctttggtaaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga 180
 ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggctg actattactg taactcacgg gacatcattg gtgaccatct gctgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 429
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 429
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Gly
 20 25 30

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

<210> 430
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 430
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtgggtccagt ctggggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgtcag cgtctggatt cacccttcagg aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtttg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgctaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtcagtg 300
 gctgggttacc actactacta cggtatggac gtctgggggc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 431
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 431
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Leu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 432
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 432
 tcttctgagc tgactcagga ccttctgtgt tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccagg gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
 caggcccctg tacttgatcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga 180
 atctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggctg actattactg taaatcccg gacatcattg gtgaccatct ggtgttcggc 300
 ggagggacca aactgaccgt ccta 324

<210> 433
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 433
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Ile Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ile Ile Gly Asp His
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 434
 <211> 342
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 434
 caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgtg attactgtgt gagagatcgg 300
 ggactggact gggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 435
 <211> 114
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 435
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 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
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 436
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 436
 tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaggctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
 caggcccttg tacttgatcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggctg actattactg taagtcccgg gacagcagtg gtgaccatct ggtgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 437
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 437
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 438
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 438
 cagggtgcagg tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtatg atggaagtag taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggtcagtg 300
 gctgggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 439
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 439
 Gln Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val 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 Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 440
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 440
 tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaggctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
 caggcccctg tacttgatcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccacctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggctg actattactg taagtcccg gacagcagtg gtgaccatct ggtgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 441
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 441
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp His
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 442
 <211> 366
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 442
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagtctc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtagt atggaagtta taaagactat 180
 gcagactccg tgaagggccg atccaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gaggtcagtg 300
 gctggttacc actactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 443
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 443
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Ser 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
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ser 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 Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 444
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 444
 tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
 caggccccta ttcttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccacctcagg aatcacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gatgaggctg actattactg taaatcccg gacatcattg gtaaccatct gctgttcggc 300
 ggaggggacta agctgaccgt ccta 324

<210> 445
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 445
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Ser Gly Ile Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Ile Ile Gly Asn His
 85 90 95
 Leu Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 446
 <211> 375
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 446
 caggtgcagc tgggtggcgtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggccagg ggtctggagt ggtggcagtc atatgggtatg atggaagtaa caaatactat 180
 gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
 gggttcgggga gtcatcgcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcacccgtct cctca

375

<210> 447

<211> 125

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 447

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Ala	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	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	His	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met
		100					105					110			
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

<210> 448

<211> 324

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 448

tctttctgagc	tgactcagga	ccctgctgtg	tctgtggcct	tgggacagac	agtcaggatc	60
acatgcccaag	gagacagcct	cagaacctat	tatgcaagct	ggtaccagca	gaagccaaga	120
caggccccta	ttcttgtcat	ctatggtaaa	aacaaccggc	cctcagggat	cccagaccga	180
ttctctggct	ccacctcagg	aatcacagct	tccttgacca	tcactggggc	tcaggcgga	240
gatgaggctg	actattactg	taaatcccg	gacatcattg	gtaaccatct	gotgttcggc	300
ggaggggacta	agctgaccgt	ccta				324

<210> 449

<211> 108

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 449

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

<210> 450

<211> 366

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 450
 caggtgcaag tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg atccatcatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgttt attattgtgc gaggtcagtg 300
 gctggttacc attattacta cggataggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 gcctca 366

<210> 451
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 451
 Gln Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ser Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser 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 Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
 115 120

<210> 452
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 452
 cagtctgccc tgactcagcc tgctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcttgcaact gaaccagcag tgacgttggg gggtataact ctgtctcctg gtaccaacag 120
 caccagcaga aaccccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcagggtat 180
 tctaategct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattttctg agctcatata caagcaccag catggtcttc 300
 ggcggaggga ccaagctggc cgtccta 327

<210> 453
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 453
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile 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 Phe Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr
85 90 95
Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Leu
100 105

<210> 454
<211> 366
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 454
caggtgcaag tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaggtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg atccatcatc tccagagaca attccaagag cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attattgtgc gaggtcagtg 300
gctggttacc attattacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
gcctca 366

<210> 455
<211> 122
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 455
Gln Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Ser Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser 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 Val Ala Gly Tyr His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120

<210> 456
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 456
tcttctgagc tgactcagga ccttgcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaggctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccaaga 120
caggcccttg tacttgatcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat ccagaccga 180
ttctctggct ccacgtcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccg gacaacattg gtgaccatct ggtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 457
<211> 108
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 457

```

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

```

<210> 458

<211> 381

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 458

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagaactc 60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaaacaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tocagagaca acgccaggaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctt 300
gtattaatgg tgtatgatat agactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctctc a 381

```

<210> 459

<211> 127

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 459

```

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

```

<210> 460

<211> 336

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 460

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60

```

```

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttgggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcgaggaggac caaggtagag atcaaaa 336

```

<210> 461
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 461
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 Asn Tyr Leu Asp 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 Met Gln Ala
          85           90           95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 462
 <211> 381
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```

<400> 462
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttagt aactattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaaacaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctt 300
gtactaatgg tgtatgatat agactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

```

<210> 463
 <211> 127
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 463
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
          20           25           30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Asp Leu Val Leu Met Val Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
          100          105          110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

```

115

120

125

<210> 464
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 464
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcctgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcttgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg ggtacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctectgatct atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cacatcttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggagtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 465
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 465
 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 Asn Tyr Leu Asp 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 His Leu Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 466
 <211> 342
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 466
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggcccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgagc cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatactatg atggaattaa taaacactat 180
 gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
 ggactggact ggggccaggg aacctgggtc accgtctcct ca 342

<210> 467
 <211> 114
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 467
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg
 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

Ala Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys 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 Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 468
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 468
 gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggaga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagggtttta tacagctcca acagtaagaa ctacttagtt 120
 tggtagcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc ctctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
 ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 469
 <211> 113
 <212> Билор
 <213> Homo sapiens

<400> 469
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 470
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 470
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggact cacctttagt aacttttgga tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaaatga taaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agcagaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtca 300
 aactggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 471

<211> 119
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 471
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ser Asn Trp Gly Phe Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 472
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 472
 cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tottggtctg gaagcagctc caacatcgga agtaaaactg taaactggta ccagcagttc 120
 ccaggaacgg cccccaaaact cctcatctat agtaataatc ggccggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa ttgggtgttc 300
 ggcgcaggga ccaagctgac cgtccta 327

<210> 473
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 473
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Trp Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 474
 <211> 357
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 474

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggt ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact caccttttagt aactttttgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcaactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtca 300
aactgggggat ttgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

```

<210> 475

<211> 119

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 475

```

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

```

<210> 476

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 476

```

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaaaactg taaactggta ccagcagttc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc ggcgccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acagactgaa ttgggtgttc 300
ggcgcaggga ccaagctgac cgtccta 327

```

<210> 477

<211> 109

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 477

```

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

```

Asn Trp Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 478
<211> 366
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 478
cagggtcacct tgaaggagtc tggctcctgtg ctgggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60
acctgcaccg tctctggggt ctcaactcagc aatgttagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120
cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt ttctgaatga cgaaaattcc 180
tacagaacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccagggtg 240
gtccttacca tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcaaggata 300
gtgggagcta caacggatga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacgctc 366
tcttca 366

<210> 479
<211> 122
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 479
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Val
20 25 30
Arg Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Asn Ser Tyr Arg Thr Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Val Gly Ala Thr Thr Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 480
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 480
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggccctgt tgotggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg acttttactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgacactgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 481
<211> 108
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 481
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15


```

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
      20      25      30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val 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 Arg Val Glu Ala Gly
      65      70      75      80
Asp Glu Ala Asp Phe Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Pro
      85      90      95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105

```

<210> 482
 <211> 381
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```

<400> 482
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt aactattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaagcaag atggaagtga gagatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tcccgagaca ccgccaagaa ctctctgtat 240
ctccaaatga acagcctgcg agccgaggac aeggcctgtgt attactgtgc gagacctctt 300
gtactaatgg tgtatgctct acactactac tactacggta tggacgtctg gggccacggg 360
accacggtca ccgtctctc a 381

```

<210> 483
 <211> 127
 <212> Билор
 <213> Homo sapiens

```

<400> 483
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
      20      25      30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
      65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Pro Leu Val Leu Met Val Tyr Ala Leu His Tyr Tyr Tyr Tyr
      100      105      110
Gly Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
      115      120      125

```

<210> 484
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

```

<400> 484
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

```

ctcacttttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa

336

<210> 485

<211> 112

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 485

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	Asn	Tyr	Leu	Asp	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	Met	Gln	Ala
			85					90					95		
Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
			100					105					110		

<210> 486

<211> 100

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 486

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

<210> 487

<211> 98

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 487

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

85 90 95

Ala Arg

<210> 488
 <211> 98
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 488

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

Ala Arg

<210> 489
 <211> 93
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 489

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	Asn	Tyr	Leu	Asp	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			
			85						90						

<210> 490
 <211> 94
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 490

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 491
<211> 89
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 491
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 492
<211> 87
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 492
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile 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
Tyr 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 Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 493
<211> 49
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 493
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 Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly

<210> 494
<211> 98
<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 494

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

<210> 495

<211> 98

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 495

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

<210> 496

<211> 88

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 496

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 Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85

<210> 497

<211> 90

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 497
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 498
<211> 87
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 498
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser 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 Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 499
<211> 13
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 499
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
1 5 10

<210> 500
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 500
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 501
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 501
 Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 502
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 502
 Asp Leu Val Leu Met Val Tyr Asp Ile Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 503
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 503
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 504
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 504
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5

<210> 505
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 505
 Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 506
 <211> 25
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 506
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser
 20 25

<210> 507
 <211> 12

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 507
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Ser
1 5 10

<210> 508
<211> 12
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 508
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Val Arg Met Gly Val Ser
1 5 10

<210> 509
<211> 14
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 509
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 510
<211> 25
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 510
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 511
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 511
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 512
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 512
Gly Leu Thr Phe Ser Asn Phe Trp Met Ser
1 5 10

<210> 513
<211> 10
<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 513

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 514

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 514

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 515

<211> 25

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 515

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

<210> 516

<211> 25

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 516

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

<210> 517

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 517

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 518

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 518

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 519

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 519

His	Ile	Phe	Ser	Asn	Asp	Glu	Lys	Ser	Tyr	Ser	Thr	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 520

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 520

His	Ile	Phe	Ser	Asn	Asp	Glu	Asn	Ser	Tyr	Arg	Thr	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 521

<211> 33

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 521

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

<210> 522

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 522

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

<210> 523

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 523

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

<210> 524

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 524

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 525

<211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 525
 Trp Gly His Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 526
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 526
 Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 527
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 527
 Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 528
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 528
 Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 529
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 529
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 530
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 530

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Arg	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 531
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

Arg	Phe	Ala	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe	Leu	Gln
1				5					10					15	
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 532
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln
1				5					10					15	
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
			20					25					30		

<210> 533
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

Glu	Ser	Asn	Trp	Gly	Phe	Ala	Phe	Asp	Ile
1				5					10

<210> 534
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

Pro	Leu	Val	Leu	Met	Val	Tyr	Ala	Leu	His	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met
1				5					10					15	
Asp	Val														

<210> 535
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 536
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 536
 Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 537
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 537
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 538
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 538
 Asp Arg Gly Leu Asp
 1 5

<210> 539
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 539
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 540
 <211> 23
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 540
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 541
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 541

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 542
<211> 23
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 542
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 543
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 543
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 544
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 544
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 545
<211> 15
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 545
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 546
<211> 22
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 546
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 547

<211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 547
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 548
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 548
 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Lys Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 549
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 549
 Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 550
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 550
 Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 551
 <211> 22
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 551
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys
 20

<210> 552
 <211> 22
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 552
 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys
 20

<210> 553
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 553
 Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
 1 5 10

<210> 554
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 554
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 555
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 555
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 1 5 10 15

<210> 556
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 556
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 557
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 557
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr His Leu Thr
 1 5 10 15
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 558
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 558
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 559

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 559

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 560

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 560

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 561

<211> 32

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 561

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

<210> 562

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 562

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 563

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 563

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 564

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 564

Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 565

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 565

Ser Asn Asn Arg Arg Pro Ser

1

5

<210> 566

<211> 32

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 566

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser

1

5

10

15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 567

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 567

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Trp Val

1

5

10

<210> 568

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 568

Ala Thr Trp Asp Asp Arg Leu Asn Trp Val

1

5

10

<210> 569

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 569

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

1

5

10

<210> 570

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 570

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser

1

5

<210> 571

<211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 571
 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 572
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 572
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 573
 <211> 32
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 573
 Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys
 20 25 30

<210> 574
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 574
 Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Pro Val Val
 1 5 10

<210> 575
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 575
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10

<210> 576
 <211> 127
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<400> 576
 Glu Met 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 His
20           25           30
Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35           40           45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85           90           95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr
100          105          110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120          125

```

<210> 577
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

```

<400> 577
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 Asn Asn Tyr Leu Asp 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 Met Gln Thr
85           90           95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105          110

```

<210> 578
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 578
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp Met Lys
1           5           10

```

<210> 579
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 579
Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1           5           10           15
Gly

```

<210> 580
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 580
 Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 581
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 581
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15

<210> 582
 <211> 112
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 75
 <223> Xaa = H або D

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 76
 <223> Xaa = F або L

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 96
 <223> Xaa = T або A

<400> 582
 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 Asn Asn Tyr Leu Asp 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 Xaa Xaa Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Xaa
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 583
 <211> 127
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> 31
 <223> Xaa = S або N

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> 35
 <223> Xaa = S або T

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> 58
 <223> Xaa = K або R

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> 69
 <223> Xaa = A або T

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> 74
 <223> Xaa = N або T

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (76)...(76)
 <223> Xaa = K або R

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (80)...(80)
 <223> Xaa = Y або F

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (99)...(99)
 <223> Xaa = D або P

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (106)...(106)
 <223> Xaa = D або A

<220>
 <221> ВАРІАНТ
 <222> (107)...(107)
 <223> Xaa = I або L

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> (108)...(108)
 <223> Xaa = D або H

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> (119)...(119)
 <223> Xaa = Q або H

<400> 583
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr
 20 25 30
 Trp Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Xaa Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Xaa Ile Ser Arg Asp Xaa Ala Xaa Asn Ser Leu Xaa
 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 Xaa Leu Val Leu Met Val Tyr Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Xaa Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 584
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 3
 <223> Xaa = T або A

<400> 584
 Met Gln Xaa Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 585
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<220>
 <221> БАПІАНТ
 <222> 6
 <223> Xaa = S або N

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 10
 <223> Xaa = S або T

<400> 585
 Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Trp Met Xaa
 1 5 10

<210> 586
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 9
 <223> Xaa = K або R

<400> 586
 Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Xaa Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 587
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 1
 <223> Xaa = D або P

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 8
 <223> Xaa = D або A

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 9
 <223> Xaa = I або L

<220>
 <221> ВАРИАНТ
 <222> 10
 <223> Xaa = D або H

<400> 587
 Xaa Leu Val Leu Met Val Tyr Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 1 5 10 15
 Asp Val

<210> 588
 <211> 113
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<400> 588
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
 20 25 30
 Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 589
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Синтетичний

<400> 589
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Стабільна композиція, що містить:

(а) моноклональне антитіло, або його фрагмент, яке специфічно зв'язується з PCSK9, причому PCSK9 містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:1, при цьому моноклональне антитіло, або його фрагмент, присутнє в кількості від 70 до 200 мг/мл, і причому вказане моноклональне антитіло або його фрагмент містить поліпептид легкого ланцюга та поліпептид важкого ланцюга, при цьому поліпептид легкого ланцюга містить: легкий ланцюг CDR1, що являє собою CDR1 у SEQ ID NO:158; легкий ланцюг CDR2, що являє собою CDR2 у SEQ ID NO:162; і легкий ланцюг CDR3, що являє собою CDR3 у SEQ ID NO:395; а поліпептид важкого ланцюга містить: важкий ланцюг CDR1, що являє собою CDR1 у SEQ ID NO:308 або SEQ ID NO:368; важкий ланцюг CDR2, що являє собою CDR2 у SEQ ID NO:175; і важкий ланцюг CDR3, що являє собою CDR3 у SEQ ID NO:180;

(б) від 10 до 20 мМ натрію ацетату;

(в) від 0,5 до 10 % мас./об. стабілізатора, вибраного з групи, що складається з проліну або сахарози;

(г) від 0,004 до 0,01 % мас./об. полісорбату 20 або полісорбату 80; і

(д) рН, що становить від 5,0 до 5,5.

2. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що моноклональне антитіло або його фрагмент містить:

(а) константну послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:156;

(б) константну послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:157;

(в) константну послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:154;

(г) константну послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:155;

(д) константну послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:156 і

константну послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:154,

(е) константну послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:157 і

константну послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:154;

(є) константну послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:156 і

константну послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:155; або

(ж) константну послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:157 і

константну послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:155.

3. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона містить полісорбат 20.

4. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона містить полісорбат 80.

5. Стабільна композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що полісорбат 20 присутній в кількості 0,004 % мас./об.

6. Стабільна композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що полісорбат 80 присутній в кількості 0,01 % мас./об.

7. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що натрію ацетат присутній в кількості 10 мМ.

8. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що натрію ацетат присутній в кількості 20 мМ.

9. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор являє собою пролін.

10. Стабільна композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що пролін присутній в кількості від 2 до 3 % мас./об.

11. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор являє собою сахарозу.

12. Стабільна композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що сахароза присутня в кількості 9 % мас./об.

13. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що рН композиції становить 5,0.

14. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що рН композиції становить 5,2.

15. Стабільна композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вона містить полісорбат 80.

16. Стабільна композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що полісорбат 80 присутній в кількості 0,01 % мас./об.

17. Стабільна композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що натрію ацетат присутній в кількості 10 мМ.

18. Стабільна композиція за п. 16, яка **відрізняється** тим, що натрію ацетат присутній в кількості 20 мМ.

19. Стабільна композиція за п. 18, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор являє собою пролін, що присутній в кількості від 2 до 3 % мас./об.

20. Стабільна композиція за п. 19, яка **відрізняється** тим, що рН композиції становить 5,0.

21. Стабільна композиція за п. 17, яка **відрізняється** тим, що стабілізатор являє собою сахарозу, що присутня в кількості 9 % мас./об.
22. Стабільна композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що рН композиції становить 5,2.
23. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що в'язкість стабільної композиції при 25 °С становить 30 сП або менше.
24. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що кількість моноклонального антитіла становить від 100 до 150 мг/мл, а в'язкість стабільної композиції при 25 °С становить 12 сП або менше.
25. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що її осмолярність становить від 250 до 350 мОсм/кг.
26. Стабільна композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стабільна композиція залишається стабільною щонайменше протягом 3, 6, 12 або 24 місяців.
27. Стабільна композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що в'язкість стабільної композиції при 25 °С становить 30 сП або менше.
28. Стабільна композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що кількість моноклонального антитіла становить від 70 до 150 мг/мл, а в'язкість стабільної композиції при 25 °С становить 12 сП або менше.
29. Стабільна композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що її осмолярність становить від 250 до 350 мОсм/кг.
30. Стабільна композиція за п. 20, яка **відрізняється** тим, що стабільна композиція залишається стабільною щонайменше протягом 3, 6, 12 або 24 місяців.
31. Стабільна композиція, що містить:
- (а) моноклональне антитіло в кількості від 70 до 200 мг/мл, причому вказане моноклональне антитіло містить:
 - 25 i) комплементарну ділянку зв'язування (CDR) легкого ланцюга послідовності CDRL1 у SEQ ID NO:23, CDRL2 послідовності CDRL2 у SEQ ID NO:23, і CDRL3 послідовності CDRL3 у SEQ ID NO:23, а також комплементарну ділянку зв'язування (CDR) важкого ланцюга послідовності CDRH1 у SEQ ID NO:49, CDRH2 послідовності CDRH2 у SEQ ID NO:49, і CDRH3 послідовності CDRH3 у SEQ ID NO:49; або
 - 30 ii) варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23 і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49;
 - (б) 10 мМ натрію ацетату;
 - (в) 9 % мас./об. сахарози;
 - (г) 0,004 % мас./об. полісорбату 20; і
 - 35 (д) рН, що становить 5,2.
32. Стабільна композиція, що містить:
- (а) моноклональне антитіло в кількості від 70 до 200 мг/мл, причому вказане моноклональне антитіло містить:
 - 40 i) комплементарну ділянку зв'язування (CDR) легкого ланцюга послідовності CDRL1 у SEQ ID NO:23, CDRL2 послідовності CDRL2 у SEQ ID NO:23, і CDRL3 послідовності CDRL3 у SEQ ID NO:23, і комплементарну ділянку зв'язування (CDR) важкого ланцюга послідовності CDRH1 у SEQ ID NO:49, CDRH2 послідовності CDRH2 у SEQ ID NO:49, і CDRH3 послідовності CDRH3 у SEQ ID NO:49; або
 - 45 ii) варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:23 і варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот SEQ ID NO:49;
 - (б) 20 мМ натрію ацетату;
 - (в) від 2,0 до 3,0 % мас./об. проліну;
 - (г) 0,01 % мас./об. полісорбату 80; і
 - (д) рН, що становить 5,0.
33. Стабільна композиція за п. 32, яка **відрізняється** тим, що моноклональне антитіло присутнє в кількості 120 мг/мл.
34. Стабільна композиція за п. 32, яка **відрізняється** тим, що моноклональне антитіло присутнє в кількості 140 мг/мл.
35. Застосування стабільної композиції за будь-яким із пп. 1-34 при виготовленні лікарського засобу для лікування або попередження пов'язаних із холестерином розладів у пацієнта.
36. Застосування за п. 35, яке **відрізняється** тим, що пов'язаний з холестерином розлад вибраний з групи, що складається із родинної гіперхолестеринемії, неродинної гіперхолестеринемії, підвищеного рівня ліпопротеїну (а), захворювання серця, метаболічного синдрому, діабету, захворювання коронарних судин серця, інсульту, серцево-судинного

захворювання, хвороби Альцгеймера, захворювання периферичних артерій, гіперліпідемії і дисліпідемії.

37. Застосування за п. 36, яке **відрізняється** тим, що родинна гіперхолестеринемія включає гетерозиготну родинну гіперхолестеринемію і гомозиготну родинну гіперхолестеринемію.

SEQ ID NO:1

QEDEDGDYEELVLALRSEEDGLAEAPEHGTTATFHRCADPWRLPGTYVVVLKEE
 THLSQSERTARRLQAQAARRGYLTKILHVFHGLLPGFLVKMSGDLLELALKLPHV
 DYIEEDSSVFAQSI PWNLERITPPRYRADEYQPPDGGSLVEVYLLDTSIQSDHRE
 IEGRVMVTD FENVPEEDGTRFHRQASKCD SHGTHLAGVVSGRDAGVAKGASMRSL
 RVLNCQGKGT VSGTLIGLEFIRKSQLVQPVGPLVLLPLAGGYSRVLNAACQRLA
 RAGVVLVTAAGNFRDDACLYSPASAPEVITVGATNAQDQPVTLGTLGTNFGRCVD
 LFAPGEDIIGASSDCSTCFVSQSGTSQAAAHVAGIAAMMLSAEPELTLAELRQRL
 IHFSKDVINEAWFPEDQRVLT PNLVAALPPSTHGAGWQLFCRTVWSAHSGPTRM
 ATAIARCAPDEELLSCSSF SRSGKRRGERMEAQGGKLVCRAHNAFGGEGVYAIAR
 CCLLPQANCSVHTAPPAEASMGTRVHCHQQGHVLTGCSSHWEVEDLGTHKPPVLR
 PRGQPNQCVGHREASIHASCCHAPGLECKVKEHGI PAPQGQVTVACEEGWTLTGC
 SALPGTSHVLGAYAVDNTCVVRSRDVSTTGSTSEEAVTAVAICCRSRHLAQASQE
 LQ

ФИГ. 1А

```

          10      20      30      40      50
-----|-----|-----|-----|
Query : atgggcaccgtcagctccaggcggtcctggtggccgctgccactgctgct SEQ ID NO:2
Frame1 : M G T V S S R R S W W P L P L L L SEQ ID NO:3

          60      70      80      90     100
-----|-----|-----|-----|
Query : gctgctgctgctgctcctgggtcccgggcgcccggtggcaggaggacg
Frame1 : L L L L L L G P A G A R A Q E D E

          110     120     130     140     150
-----|-----|-----|-----|
Query : aggacggcgactacgaggagctggtgctagccttgcgctccgaggaggac
Frame1 : D G D Y E E L V L A L R S E E D

          160     170     180     190     200
-----|-----|-----|-----|
Query : ggcctggccgaagcaccgagcacggaaccacagccacctccaccgctg
Frame1 : G L A E A P E H G T I A T F H R C

          210     220     230     240     250
-----|-----|-----|-----|
Query : cgccaaggatccgtggaggttgccctggcacctacgtggtgctgaagc
Frame1 : A K D P W R L P C T Y V V V L K E

          260     270     280     290     300
-----|-----|-----|-----|
Query : aggagacccacctctcgcagtcagagcgactgcccgcgcctgcaggcc
Frame1 : E T H L S Q S E R T A R R L Q A

          310     320     330     340     350
-----|-----|-----|-----|
Query : caggctgcccgccgggatacctcaccagatcctgcatgtttccatgg
Frame1 : Q A A R R G Y L T K I L H V F H C

          360     370     380     390     400
-----|-----|-----|-----|
Query : cctttcttctggcttctggtgaagatgagtggcgacctgctggagctgg
Frame1 : L L P G F L V K M S G D L L E L A

          410     420     430     440     450
-----|-----|-----|-----|
Query : ccttgaagtggcccatgctcgactacatcgaggaggactcctctgtcttt
Frame1 : L K L P H V D Y I E E D S S V F

          460     470     480     490     500
-----|-----|-----|-----|
Query : gccagagcatcccggtggaacctggagcggattaccctccgcggtaccg
Frame1 : A Q S I P W N L E R I T P P R Y R

          510     520     530     540     550
-----|-----|-----|-----|
Query : ggcggatgaataccagcccccgacggagggcagcctggtggaggtgtatc
Frame1 : A D E Y Q P P D G G S L V E V Y L

```

ФІГ. 1В-1

```

      50      560      570      580      590      600
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : tcctagacaccagcatacacagagtgtgaccaccgggaaatcgagggcagggtc
Frame1 :  L D T S I Q S D H R E I E G R V

      610      620      630      640      650
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : atggtcaccgacttcgagaatgtgcccgaggaggacgggacccgcttcca
Frame1 : M V T D F E N V P E E D G T R F H

      50      660      670      680      690      700
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : cagacaggccagcaagtgtgacagtcattggcaccacctggcaggggtgg
Frame1 : R Q A S K C D S H G T H L A G V V

      710      720      730      740      750
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : tcagcggccgggatgccggcggtggccaagggtgccagcatgccagcctg
Frame1 : S G R D A G V A K G A S M R S L

      50      760      770      780      790      800
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : cgcgtgctcaactgccaaagggaaggacacggttagcggcacccctcatagg
Frame1 : R V L N C Q G K G T V S G T L I G

      810      820      830      840      850
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : cctggagtttatttcgaaaagccagctggtccagcctgtggggccactgg
Frame1 : L E F I R K S Q L V Q P V G P L V

      50      860      870      880      890      900
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : tgggtgctgctgccccctggcgggtgggtacagccgctcctcaacgccgcc
Frame1 : V L L P L A G G Y S R V L N A A

      910      920      930      940      950
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : tgccagcgccctggcgagggtggggctcgtgctggtcaccgctgccggcaa
Frame1 : C Q R L A R A G V V L V T A A G N

      50      960      970      980      990      1000
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : cttccgggacgatgcctgcctctactccccagcctcagctcccaggtca
Frame1 : F R D D A C L Y S P A S A P E V I

      1010      1020      1030      1040      1050
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : tcacagttggggccaccaatgccaggaccagccggtgacctggggact
Frame1 : T V G A T N A Q D Q P V T L G T

      50      1060      1070      1080      1090      1100
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query : ttggggaccaactttggccgctgtgtggacctctttgccccaggggagga
Frame1 : L G T N F G R C V D L F A P G E D

```

ФІГ. 1В-2

```

      100      110      120      130      140      150
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : catcattggtgcctccagcgcactgcagcaacctgtttgtgtcacagagt
Frame1 : I I G A S S D C S T C F V S Q S G

      150      160      170      180      190      200
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : ggacatcacaggtgctgcccacgtgggtggcattgcagccatgatgctg
Frame1 : T S Q A A A E V A G I A A M M L

      200      210      220      230      240      250
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : tctgccgagccggagctcacccctggccgagttgaggcagagactgatcca
Frame1 : S A E P E L T L A E L R Q R L I H

      250      260      270      280      290      300
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : cttctctgccaagatgtcatcaatgaggcctggttccctgaggaccagc
Frame1 : F S A K D V I N E A W F P E D Q R

      300      310      320      330      340      350
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : ggggtactgacccccaacctgggtggccgcctgccccagcaccatggg
Frame1 : V L T P N L V A A L P P S T H G

      350      360      370      380      390      400
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : gcaggttgccagctgttttgcaggactgtgtggtcagcacactcggggcc
Frame1 : A G W Q L F C R T V W S A H S G P

      400      410      420      430      440      450
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : tacacggatggccacagccatcgcccgctgcgcccagatgaggagctgc
Frame1 : T R M A T A I A R C A P D E E L L

      450      460      470      480      490      500
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : tgagctgctccagtttctccaggagtgggaagcggcggggcgagcgcattg
Frame1 : S C S S F S R S G K R R G E R M

      500      510      520      530      540      550
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : gagggcccaaggggcaagctggtctgcccggcccaacgcttttggggg
Frame1 : E A Q G G K L V C R A H N A F G G

      550      560      570      580      590      600
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : tgaggggtgtctacgccattgccagggtgctgcctgtaccacaggccaact
Frame1 : E G V Y A I A R C C L L P Q A N C

      600      610      620      630      640      650
      -----|-----|-----|-----|-----|
Query  : gcagcgtccacacagctccaccagctgaggccagcatggggacccgtgtc
Frame1 : S V H T A P P A E A S M G T R V

```

ΦΓ. 1B-3

```

        650      1660      1670      1680      1690      1700
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : cactgccaccaaacagggccacgtcctcacagggtgcagctcccactggga
Frame1 : H C H Q Q G H V L T G C S S H W E

        700      1710      1720      1730      1740      1750
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : ggtggaggacottggcaccacaaagccgcctgtgctgaggccacgaggtc
Frame1 : V E D L G T H K P P V L R P R G Q

        750      1760      1770      1780      1790      1800
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : agcccaaccagtgctggggccacagggaggccagcatccagcttcctgc
Frame1 : P N Q C V G H R E A S I H A S C

        800      1810      1820      1830      1840      1850
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : tgccatgcccccaggtctgggaatgcaaagtcaaggagcatggaatcccggc
Frame1 : C H A P G L E C K V K E H G I P A

        850      1860      1870      1880      1890      1900
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : ccctcaggggcaggtgaccgtggcctgcgaggagggtggaccctgactg
Frame1 : P Q G Q V T V A C E E G W T L T G

        900      1910      1920      1930      1940      1950
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : gctgcagcgccctccctgggacctcccacgtcctgggggcctacgcgta
Frame1 : C S A L P G T S H V L G A Y A V

        950      1960      1970      1980      1990      2000
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : gacaacacgtgtgtagtcaggagccgggacgtcagcactacaggcagcac
Frame1 : D N T C V V R S R D V S T T G S T

        2010      2020      2030      2040      2050
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : cagcgaagaggccgtgacagccgttgccatctgctgcgggagccggcacc
Frame1 : S E E A V T A V A I C C R S R H L

        50      2060      2070      2080      2090      2100
-----|-----|-----|-----|-----|
Query  : tggcgcaggccctcccaggagctccag
Frame1 : A Q A S Q E L Q

```

ФИГ. 1В-4

Seq ID	No.	РЯДОК	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
4			Зародкова лінія			DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISIC	RSSQSLHLSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY
5	30A4		A3		JK3	-----S-----P-----	-----F-N-----	-----
6			Зародкова лінія			DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	RASQSISSYLN	WYQQKPGKAPKLLIY
7	3C4		Q2		JK4	-----	----R--N--S	--L---I-----
8			Зародкова лінія			DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	RASQSISSYLN	WYQQKPGKAPKLLIY
9	23B5		Q2		JK5	--L-----	-----	-----V----
10	25G4		Q2		JK5	-----	-----I----	-----Y-----
11			Зародкова лінія			QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC	TGSSSNIGAGYDVH	WYQQLPGTAPKLLIY
12	31H4		V1-13		JL2	-----	-----	-----S
13	27B2		V1-13		JL2	-----	-----H-----	----V-----
14			Зародкова лінія			QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGGYNYVS	WYQQHPGKAPKLMIIY
15	25A7		V1-4		JL2	-----	-----R--S--	---H-----V---
16	27H5		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----P-----
17	26H5		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----P-----
18	31D1		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----P-----
19	20D10		V1-4		JL2	-----	-----S--	---Y--P--K--
20	27E7		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----P-----
21	30B9		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----P-----
22	19H9		V1-4		JL2	-----	--N-----S--	-----P-----
23	26E10		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----
23	21B12		V1-4		JL2	-----	-----S--	-----
24	17C2		V1-4		JL2	-----	-----A--S--	-----R----

ФІГ. 2A

Seq ID	No.	РЯДОК	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
25			Зародкова лінія			QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGGYNYVS	WYQQHPGKAPKLMIIY
26	23G1		V1-4		JL3	-----	-----S--	-----
27			Зародкова лінія			QSALTQPASVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGSYNLVS	WYQQHPGKAPKLMIIY
28	13H1		V1-7		JL3	L-----	-----N-----	----YS-----
29			Зародкова лінія			QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC	SGSSSNIGSNTVN	WYQQLPGTAPKLLIY
30	9C9		V1-16		JL3	-----	-----K--	---V-----
31	9H6		V1-16		JL3	-----P-----	-----	-----
32	31A4		V1-16		JL3	-----	-----	-----
33	1A12		V1-16		JL3	-----	-----K--	----F-----
34			Зародкова лінія			QSVLTQPPSVSAAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNNYVS	WYQQLPGTAPKLLIY
35	16F12		V1-19		JL1	-----	-----F--	-----
36	22E2		V1-19		JL1	-----	-----F--	-----
37	27A6		V1-19		JL1	-----	-----F--	----F-----
38	28B12		V1-19		JL1	-----	-----F--	-----
39	28D6		V1-19		JL1	-----T-----	-----F--	-----
40	31G11		V1-19		JL1	-----	-----F--	-----
41			Зародкова лінія			QSVLTQPPSVSAAAPGQKVTISC	SGSSSNIGNNYVS	WYQQLPGTAPKLLIY
42	13B5		V1-19		JL2	-----	---N-----	-----
43			Зародкова лінія			SYELTQPPSVSVSPGQTASITC	SGDKLGDKYAC	WYQQKPGQSPVLVIY
44	31B12		V2-1		JL2	-----R---	-----	-----
45			Зародкова лінія			QPVLTPPPSASASLGASVTLTC	TLSSGYSNYKVD	WYQQRPGKGRPFVMR
46	3B6		V5-2		JL2	-----LF-----	-----S-E---	-----

ФІГ. 2B

Seq ID No.	Рядок	CDR2	FR3	CDR3	FR4
4		LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPFT	FGPGTKVDIK
5	30A4	---H---	-----E-----	--V-----	-----
6		AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQSYSTPLT	FGGGTKVEIK
7	3C4	-----	-----S-----	-----I	-----
8		AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQSYSTPIT	FGQGTREIK
9	23B5	-----	-----N-----	-----S---	-----
10	25G4	--A----	-----	-----A---	-----
11		GNSNRPS	GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC	QSYDSSLGSGV	FGGGTKLTVL
12	31H4	-----	-----	-----	-----
13	27B2	--TY---	-----	---N---V-	-----
14		EVSNRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYTSSSVV	FGGGTKLTVL
15	25A7	-----	---T-----	-----	-----
286	25A7v1	-----	---T-----	-----	-----
16	27H5	-----	---I-----F-	-----T-M-	-----
287	27H5v1	-----	---I-----F-	-----T-M-	-----
17	26H5	-----	---I-----F-	-----T-M-	-----
18	31D1	-----	-----F-	-----T-M-	-----A--
19	20D10	-----	-----F-	-----T-M-	-----
20	27E7	-----	-----F-	-----T-M-	-----
21	30B9	-----	-----F-	-----T-M-	-----
22	19H9	-----	-I-----F-	-----T-M-	-----
287	19H9v1	-----	-I-----F-	-----T-M-	-----
23	26E10	-----	-----	N---T-M-	-----
23	21B12	-----	-----	N---T-M-	-----
24	17C2	-----	-----	---TNM-	-----

ФИГ. 2С

Seq ID No.	Рядок	CDR2	FR3	CDR3	FR4
25		EVSNRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	SSYTSSS V	FGGGTKLTVL
26	23G1	--T----	-----	N---T-M-	-----
27		EGSKRPS	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC	CSYAGSST	FGGGTKLTVL
28	13H1	-V-----	-----	-----LV	-----
29		SNNQRPS	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC	AAWDDSLN V	FGGGTKLTVL
30	9C9	R-----L	-----	-----W-	-----
31	9H6	---R---	-----	-----W-	-----
32	31A4	-----	-----	-V-----GWV	-----
33	1A12	--R----	-----	-----W-	--A-----
34		DNNKRPS	GIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC	GTWDSLSAYV	FGGTGKVTVL
35	16F12	-Y-----	-----	-----	-----R---
36	22E2	-Y-----	-----	-----G-	-----R---
37	27A6	-Y-----	-----	-----S-	-----R---
38	28B12	-Y-----	-----	-----G-	-----R---
39	28D6	-Y-----	-----	-----G-	-----R---
40	31G11	-S-----	-----D-----	-----	-----
41		DNNKRPS	GIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC	GTWDSLSAVV	FGGGTKLTVL
42	13B5	-----	-----N-----	-----	-----
43		QDSKRPS	GIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYC	QAWDSSTAVV	FGGGTKLTVL
44	31B12	-NT-W-L	-----K---V-----	-----V--	-----
45		VGTGGIVGSKGD	GIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEEDSDYHC	GADHSGSGSNFVVV	FGGGTKLTVL
46	3B6	-D-----E	-----T-----	-----	-----
45		VGTGGIV	GSKGDGIPDRFSVLGSGLNRYLTIKNIQEED	SDYRCGADHSGSGSNFVVV	FGGGTKLTVL
46	3B6v1	-D-----	-----E-----	-----T-----	-----

ФИГ. 2D

Seq ID	No.	Рядок	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
47			Зародкова лінія			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYGIS	WVRQAPGQGLEWMG
48	20D10		VH1-18		JH6B	-I-----	--PL-----	-----
49	26E10		VH1-18		JH6B	-----	--L-----	-----
49	21B12		VH1-18		JH6B	-----	--L-----	-----
50	23G1		VH1-18		JH6B	-----	--L-----	-----
51	26H5		VH1-18		JH6B	-----	--L-----	-----
52	27H5		VH1-18		JH6B	-----R-----	--L-----	-----
53	31D1		VH1-18		JH6B	-I-----	--L-----	-----
54	27E7		VH1-18		JH6B	-----L-----	--SL-----	-----
55	30B9		VH1-18		JH6B	-----	--PL-----	-----
56	19H9		VH1-18		JH6B	-----	--AL-----	-----
57	17C2		VH1-18		JH6B	-----	--S-----	-----
58	25A7		VH1-18		JH6B	-----	--P-----	-----
59			Зародкова лінія			QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTSYGIS	WVRQAPGQGLEWMG
60	3B6		VH1-18		JH4B	-----	-----	-----
61			Зародкова лінія			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYWMS	WVRQAPGKGLEWVA
62	9H6		VH3-7	D7-27	JH3A	-----R-----	-----	-----
63			Зародкова лінія			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYWMS	WVRQAPGKGLEWVA
64	9C9		VH3-7	D7-27	JH3B	-----VV-----	-----	-----
65	1A12		VH3-7	D7-27	JH3B	-----	-L---NF---	-----
66			Зародкова лінія			EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYSMN	WVRQAPGKGLEWVS
67	31H4		VH3-21	D3-3	JH3A	-----	-----	-----
68			Зародкова лінія			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYAMS	WVRQAPGKGLEWVS
69	13B5		VH3-23		JH4B	-----	-----	-----

ФІГ. 3А

Seq ID	No.	Рядок	V	D	J	FR1	CDR1	FR2
70			Зародкова лінія			EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	GFTFSSYAMS	WVRQAPGKGLEWVS
71	23B5		VH3-23	D2-8	JH4B	-----	-----N-----	-----
72	25G4		VH3-23	D2-8	JH4B	-----	-----N-----	-----
73			Зародкова лінія			QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
74	30A4		VH3-33		JH6B	-----	-----	-----
75			Зародкова лінія			QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
76	27A6		VH3-33	D6-6	JH6B	--H-----	-----N-F---	-----
77	28B12		VH3-33	D6-6	JH6B	-----	-----F---	-----
289	28B12v1		VH3-33	D6-6	JH6B	--H-----	-----F---	-----
78	28D6		VH3-33	D6-6	JH6B	-----	-----F---	-----
79	16F12		VH3-33	D6-6	JH6B	--H-----	-----N-F---	-----
80	22E2		VH3-33	D6-6	JH6B	-----	-----F---	-----
81	31B12		VH3-33	D6-6	JH6B	-----	-----	-----
290	31B12v1		VH3-33	D6-6	JH6B	-----	-----	-----C---
82			Зародкова лінія			QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
83	31G11		VH3-33	D6-19	JH6B	-----	-----R-----	-----
84			Зародкова лінія			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS	GGSISSGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG
85	3C4		VH4-31		JH6B	-----	-----SD-----	-----
86			Зародкова лінія			QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVS	GGSISSGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG
87	27B2		VH4-31	D5-5	JH4B	-----	-----	-----
88			Зародкова лінія			QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVY	GGSFSGYYWS	WIRQPPGKGLEWIG
89	31A4		VH4-34	D6-6	JH4B	-----	-----A---N	-----
90			Зародкова лінія			QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAIS	GDSVSSNSAAWN	WIRQSPSRGLEWLG
91	13H1		VH6-1		JH4B	-----	-----	-----

ФІГ. 3В

Seq ID	No.	Рядок	CDR2	FR3	CDR3	FR4
47			WISAYNGNTNYAQKLQG	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	YGMDV	WGQGTTLTVSS
48	20D10		-----V--	S-----V-----	G-----	-----
49	26E10		-V-F-----	-G-----P-----	G-----	-----
49	21B12		-V-F-----	-G-----P-----	G-----	-----
50	23G1		-V-F-----	-G-----P-----	G-----	-----
51	26H5		---F-----V--	-----V-----	G-----	-----
52	27H5		---V-----V--	-----V-----S-----	G-----	-----
53	31D1		---F-----V--	-----V-----F--	G-----	-----
54	27E7		-----V--	-----V--V-----	G-----	-----
55	30B9		-----V--	-----V-----	G-----	-----
56	19H9		-----V--	-----V-----	G-----	-----
57	17C2		-V-----F--	-----V-----	G-V--	-----
58	25A7		-----E--	-----V-----F--	G-V--	-----
59			WISAYNGNTNYAQKLQG	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR	GY DY	WGQGTTLTVSS
60	3B6		---T-----V--	-----V-----	--TR--	-----
61			NIKQDGSEKYYVDSVKG	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	NWG AFDV	WGQGTMTVTVSS
62	9H6		---H-----	-----V-----	ES---F---	--H-----
63			NIKQDGSEKYYVDSVKG	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	NWG AFDI	WGQGTMTVTVSS
64	9C9		-----	-----	ES---F---	-----
65	1A12		-----S-T-	-----S-T-	ES---F---	-----
66			SISSSSYIYYADSVKG	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DYDFWSGYITAFDV	WGQGTMTVTVSS
67	31H4		-----S--	-----F--	-----A--D---	-----
68			AISGSGGSTYYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	FDY	WGQGTTLTVSS
69	13B5		T-----R-----	-----	EVGSP---	-----

Фиг. 3С

Seq ID	No.	Рядок	CDR2	FR3	CDR3	FR4
70			AISGSGGSTYYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	VLMVYA DY	WGQGTTLTVSS
71	23B5		T-----DN-----	-----	KF-----ML--	-----
72	25G4		T-----N-----	-----	KF-----ML--	-----
73			VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	YYYGMDV	WGQGTTLTVSS
74	30A4		-----D-----	-----	ETGPLKL-----	-----
75			VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	IAA GMDV	WGQGTTLTVSS
76	27A6		L--S--D-----	-----	AIAALYYYY---	-----
77	28B12		L--N-----	-----	AIAALYYYY---	--H-----
78	28D6		L--N-----	-----	AIAALYYYY---	-----
79	16F12		L--S--DE-----	-----	AIAALYYYY---	-----
80	22E2		L--N-----	-----	AIAALYYYY---	-----
291	22E2v1		L--N-----	-----	AIAALYYYY---	-----
81	31B12		I-----	-----	RGGLAARPG---	-----
292	31B12v1		I-----	-----	RGGL---PG---	-----
82			VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	GIAYAYYYYGMDV	WGQGTTLTVSS
83	31G11		L--E---T--V-----	-----	-----	-----
84			YIYSGSTYYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	YYYGMDV	WGQGTTLTVSS
85	3C4		-----I-----	-----I-----	GGVTT---A---	-----
86			YIYSGSTYYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	EDTAMV YFDY	WGQGTTLTVSS
87	27B2		---N-----	-----	-----P-----	-----
88			EINHSGSTNYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	GQLV FDY	WGQGTTLTVSS
89	31A4		-----R-D-----	-----K-----N-----	-----P-----	-----
90			RTYYRSKWYNDYAVSVKS	RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCAR	FDY	WGQGTTLTVSS
91	13H1		-----KN-S-----	-----G-----	GGPTAA---	-----

Фиг. 3D

31H4

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGA
 GACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAAGTGGGTCC
 GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGT
 TACATTTCTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCC
 AAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGA
 TTTCTGTGCGAGAGATTACGATTTTGGAGTGCTTACTATGATGCTTTTGATGTCTGG
 GGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTCA3' (SEQ ID NO: 152)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSQAASGFTFSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYISY
 ADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRLEDTAIVYFCARDYDFWSAYYDAFDVWGQGT
 MVTVSS (SEQ ID NO: 67)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCA
 CCATCTCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTATGATGTACACTGGT
 ACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTCATCTCTGGTAAACAGCAATCGGC
 CCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
 CCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTAAGTCCAGTCCATGACA
 GCAGCCTGAGTGGTTCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCA3' (SEQ
 ID NO: 153)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLISGNSNRPSGV
 PDRFSGSKGTSASLAITGLQAEDEADYQCQSYDSSLGVSFVGGGKLTVL (SEQ ID
 NO: 12)

ФІГ. 3Е

20D10

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGATTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
 CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTGACCAGCTAT
 GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
 GGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGGTC
 CAGGGCAGCGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTAC
 ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
 GCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
 GTCTCCTCT3' (SEQ ID NO: 92)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPLTISYGISWVRQAPGQGLEWMG
 WISAYNGNTNYAQKVQGSVTMTTDTSTSTVYMEIRSLRSDDTAVYYCAR
 GYGMVWVGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 48)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
 TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATA
 ACTTGTCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAACCCCAAACTCAA
 GATTTATGAGGTCAATAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCT
 GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
 CTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCAT
 GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTCA3' (SEQ ID NO: 93)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQYPGKPPKLIYE
 VSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGG
 TKLTVL (SEQ ID NO: 19)

ФІГ. 3F

26E10

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5' CAGGTT CAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA
 GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTAACCAGCTATGGTATCAG
 CTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGGTCAGT
 TTTTATAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGGCACCA
 TGACCACAGACCCATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAG
 ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTC
 TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCT3' (SEQ ID NO: 94)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWVS
 FYNGNTNYAQKLQGRGTMTPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGMDV
 WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 49)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5' CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA
 TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTC
 TCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGG
 TCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 AACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATT
 ATTAATGCAATTATATACAAGCACCAGCATGGTATTCTGGCGGAGGGACCAA
 GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 95)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSN
 RPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSTSMVFGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 23)

**Альтернативна нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга
(26E10v1);**

5' CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA
 TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTC
 TCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGG
 TCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
 AACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATT
 ATTAATGCAACTATATACAAGCACCAGCATGGTATTCTGGCGGAGGGACCAA
 GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 293)

ФІГ. 3G

26H5

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGC
 CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTGACCAGCTAT
 GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
 GGATGGATCAGCTTTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGGTC
 CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTAC
 ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
 GCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
 GTCTCCTCT3' (SEQ ID NO: 96)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMG
 WISFYNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCAR
 GYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 51)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
 TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATA
 ACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACATCAT
 GATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTATTTCGCTTCTCT
 GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
 CTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCAT
 GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 97)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMY
 EVSNRPSGVSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGG
 TKLTVL (SEQ ID NO: 17)

ФІГ. 3Н

31D1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGATTCAAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTGACCAGCTAT
GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
GGATGGATCAGCTTTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGGTC
CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTTCTGT
GCGAGAGGTTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 98)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QIQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMG
WISFYNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYFCAR
GYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 53)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATA
ACTCTGTCTCGTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACATCAT
GATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
CTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCAT
GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGCCGTCTTA3' (SEQ ID NO: 99)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMY
EVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGG
GTKLAVL (SEQ ID NO: 18)

ФІГ. 31

23G1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTAACCAGCTAT
GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
GGATGGGTCAGTTTTTATAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTC
CAGGGCAGAGGCACCATGACCACAGACCCATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
GCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 100)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMG
WVSFYNGNTNYAQKLQGRGTMTPSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR
GYGMDVWVGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 50)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATA
ACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAACTCAT
GATTTATGAGGTCACTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
CTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATATACAAGCACCAGCA
TGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 101)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLMY
EVTNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSTSMVFGG
GTKLTVL (SEQ ID NO: 26)

ФІГ. 3J

27B2

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACA
GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGT
GGTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAG
TGGATTGGGTACATATATAACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCC
CTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCT
CCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTG
TGCAGAGAGGATACAGCTATGGTTCCTTACTTTGACTACTGGGGCCAG
GGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 102)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIG
YIYNSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDT
AMVPYFDYWGGTLVTSS (SEQ ID NO: 87)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTACTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCA
GAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCACA
TTATGATGTGCACTGGTACCAGCAGGTTCCAGGAACAGCCCCAACT
CCTCATCTATGGTAACACCTATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCT
CTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCC
AGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCCTATGACAACAGCC
TGAGTGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3'
(SEQ ID NO: 103)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAHYDVHWYQVPGTAPKLLIY
GNTYRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDNLSGVVF
GGGTKLTVL (SEQ ID NO: 13)

ФІГ. 3К

16F12

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAACAGCTTT
GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG
GCACTTATCTGGTCTGATGGAAGTGATGAATACTATGCAGACTCCGTGA
AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
TGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG
CGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGG
GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 104)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVHLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNSFGMHVVRQAPGKGLEWVA
LIWSDGSDEYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARA
IAALYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 79)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTTTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTC
ATTTATGACTATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTG
GCTCCAAGTCTGGCACGTGAGCCACCCTGGGCATCACC GGACTCCAGA
CTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGA
GTGCTTATGTCTTCGGAAC TGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 105)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDY
NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSAYVFGT
GTRVTVL (SEQ ID NO: 35)

ФІГ. 3L

22E2

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGCAGCTTT
GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG
GCACTTATATGGAATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT
GCGAGAGCCATAGCAGCCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG
GGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 106)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVA
LIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
AIAALYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 80)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTTTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTC
ATTTATGACTATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTG
GCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGA
CTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGTCTGA
GTGGTTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 107)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDY
NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSLSGYVFGT
GTRVTVL (SEQ ID NO: 36)

ФІГ. 3М

27A6

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
 GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAACAGCTTT
 GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG
 GCACTTATATGGTCTGATGGAAGTGATAAATACTATGCAGACTCCGTGA
 AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
 TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG
 CGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGG
 GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 108)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVHLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFNSFGMHWVRQAPGKGLEWVA
 LIWSDGSDKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARA
 IAAALYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 76)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
 GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGTTCCAACATTGGGAATAAT
 TTTGTATCCTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCTCA
 TTTATGACTATAATAAGCGACCCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGG
 CTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACT
 GGGGACGAGGCCGATTATTA CTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGT
 TCTTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
 NO: 109)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQFPGTAPKLLIYDY
 NKRPSPGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSSYVFGT
 GTRVTVL (SEQ ID NO: 37)

ФІГ. 3N

28B12

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
 GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGCAGCTTT
 GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG
 GCACTTATATGGAATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG
 AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
 CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT
 GCGAGAGCCATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGG
 GGCCACGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 110)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVA
 LIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
 AIAALYYYYGMDVWGHGTTVTVSS (SEQ ID NO: 77)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
 GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
 TTTTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAACTCCTC
 ATTTATGACTATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTG
 GCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGA
 CTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGA
 GTGGTTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
 NO: 111)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDY
 NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSGYVFGT
 GTRVTVL (SEQ ID NO: 38)

ФІГ. 30

28D6

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
 GTCCCTGA
 GACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGCAGCTTTGGCATGCA
 CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCACTTAT
 ATGGAATGATGGAAGTAATAAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
 ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG
 AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGCC
 ATAGCAGCCCTCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
 ACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 112)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSFGMHVVRQAPGKGLEWVA
 LIWNDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
 AIAALYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 78)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCACAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
 GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
 TTTTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTC
 ATTTATGACTATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTG
 GCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACC GGACTCCAGA
 CTGGGGACGAGGCCGATTACTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGA
 GTGGTTATGTCTTCGGAAC TGGGACCAGGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
 NO: 113)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPTVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDY
 NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSGYVFGT
 GTRVTVL (SEQ ID NO: 39)

ФІГ. 3Р

3IG11

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGGAGCTAT
GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG
GCACTTATATGGCATGATGGAAGTAATACATACTATGTAGACTCCGTGA
AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG
CGAGAGGTATAGCAGTGGCTTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGG
GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 114)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWV
ALIWHDGSNTYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA
RGIAVAYYYYGMDVWVGQTTVTSS (SEQ ID NO: 83)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAA
TTTTGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACAGCCCCAACTCCTC
ATTTATGACAGTAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTG
GCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGACATCACCGGACTCCAGA
CTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGA
GTGCTTATGTTTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 115)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNI GNNFVSWYQQLPGTAPKLLIYDS
NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSAYVFGT
GTKVTVL (SEQ ID NO: 40)

ФІГ. 3Q

23B5

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTAT
GCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
TCAACTATTAGTGGTAGTGGTGATAACACATACTACGCAGACTCCGTGA
AGGGCCCGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
TGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTAAGTGTG
CGAAAAAGTTTGTACTAATGGTGTATGCTATGCTTGACTACTGGGGCCA
GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 116)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVS
TISGSGDNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKK
FVLMVYAMLDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 71)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GACATCCTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGA
GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGTTAT
TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATC
TATGCTGCCTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCA
GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGA
AGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTTCCCCCATCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA3' (SEQ ID NO: 117)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DILMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKVLIIYAAS
SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINS LQPEDFATYYCQQSYSPITFGQGTRLE
IK (SEQ ID NO: 9)

ФІГ. 3R

25G4

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGG
 GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTAT
 GCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
 TCAACTATTAGTGGTAGTGGTGGTAACACATACTACGCAGACTCCGTGA
 AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
 TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG
 CGAAAAAGTTTGTACTAATGGTGTATGCTATGCTTGACTACTGGGGCCA
 GGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 118)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVS
 TISGSGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKK
 FVLMVYAMLDYWQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 72)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTATCTGCATCTGTAGGA
 GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATCTAT
 TTAATTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCCTTACCTCCTGATCT
 ATGCTGCAGCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCA
 GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGA
 AGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTGCCCCCATCACC
 TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA3' (SEQ ID NO: 119)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISIIYLNWYQQKPGKAPYLLIYAAA
 SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSAPIFGQGTRLE
 IK (SEQ ID NO: 10)

ФІГ. 3S

27E7

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
CTCACTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAGTTTGACCAGCTAT
GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
GGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGGTC
CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTAC
ATGGAGGTGAGGAGTCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
GCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 120)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSKASGYSLTSGISWVRQAPGQGLEWMG
WISAYNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMEVRSLSDDTAVYYCAR
GYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 54)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATA
ACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACATCAT
GATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAATACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
CTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCAT
GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 121)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMY
EVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGG
GTKLTVL (SEQ ID NO: 20)

ФІГ. 3Т

27H5

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGGC
CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTGACCAGCTAT
GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
GGATGGATCAGCGTTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGGTC
CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGCTCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
GCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 122)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEWMG
WISVYNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMEIRSLSSDDTAVYYCAR
GYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 52)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATA
ACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACATCAT
GATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTATTCTGCTTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
CTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCAT
GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 123)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMY
EVSNRPSGVSIRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGG
TKLTVL (SEQ ID NO: 16)

ФІГ. 3U

30B9

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA
GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACCCCTTGACCAGCTATGGTATCAG
CTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGC
GCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCA
TGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAG
ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 124)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPLTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISA
YNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCARGYGM DV
WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 55)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA
TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTC
TCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACATCATGATTTATGAGG
TCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
AATACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATT
ATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 125)

Альтернативна нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA
TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTCTGTC
TCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACCCCCCAAACATCATGATTTATGAGG
TCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC
AACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATT
ATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 294)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQHPGKPPKLMIEVSN
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 21)

ФІГ. 3V

19H9

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACGCCTTGACCAGCTAT
GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
GGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGGTC
CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGTCTAC
ATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
GCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 126)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYALTSYGISWVRQAPGQGLEWM
GWISAYNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTVYMELRSLRSDDTAVYYCA
RGYGMDEVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 56)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAACAGTGACGTTGGTGGTTATA
ACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAACCCCCAACTCAT
GATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGATTTCTAATCGCTTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGG
CTGAGGACGAGGCTGATTATTTCTGCAGCTCATATACAAGCACCAGCAT
GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 127)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTNSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPKLMY
EVSNRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTSTSMVFGG
TKLTVL (SEQ ID NO: 22)

ФІГ. 3W

17C2

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC
 CTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAGCTTTACCAGCTAT
 GGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG
 GGATGGGTCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGTTC
 CAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTAC
 ATGGAAGTGAAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT
 GCGAGAGGCTACGTTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC
 GTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 128)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSFTSYGISWVRQAPGQGLEWMG
 WVSAYNGNTNYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA
 RGYVMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 57)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTTTCTGGGTCTCCTGGACAG
 TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACACAGCAGTGACGTTGGTGCTTATA
 ACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACGCA
 TGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTC
 TGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAG
 GCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCACCAAC
 ATGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
 129)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNVSVWYQQHPGKAPKRMIV
 EVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSTNMVFGG
 GTKLTVL (SEQ ID NO: 24)

ФІГ. 3X

13H1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTACAGTTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCA
GACCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAAC
AGTGCTGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAG
TGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAAAAAATTATTCA
GTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAAC
CAGTTCTCTCTGCAACTGAACTCTGTGACTCCCGGGGACACGGCTGTGT
ATTACTGTGCAAGAGGGGGGCCAACTGCTGCTTTTGACTACTGGGGCC
AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 130)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLG
RTYYRSKWYKNYSVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPGDTAVYYCAR
GGPTAAFDYWGGQTLTVSS (SEQ ID NO: 91)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CTTTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAG
TCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAAGCAGTGATGTTGGGAATTATA
ACCTTGTCTCCTGGTACCAACAGTATTCAGGCAAAGCCCCCAAACATCAT
GATTTATGAGGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCT
GGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACAATCTCTGGGCTCCAGG
CTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGTAGTAGCAC
TTTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
131)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

LSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGNYNLVSWYQQYSGKAPKLMIY
EVSKRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSSTLVFG
GGTKLTVL (SEQ ID NO: 28)

ФІГ. 3У

9C9

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
 GTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGTCTCTGGATTACCTTTAGTAGCTATT
 GGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGG
 CCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGA
 AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATC
 TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTG
 CGAGAGAGTCAAACCTGGGGATTTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGA
 CAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 132)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVVSQFTFSYWMQVVRQAPGKGLEWVA
 NIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE
 SNWGFAFDIWGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 64)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCA
 GAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAA
 GACTGTAAACTGGTACCAACAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCT
 CATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTTAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT
 GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGT
 CTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGA
 ATGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
 133)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWFYQQVPGTAPKLLIYRN
 NQRPLGVDPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWVFGG
 GTKLTVL (SEQ ID NO: 30)

ФІГ. 3Z

9H6

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGTCGCTATT
GGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTGG
CCAACATAAAGCATGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGA
AGGGCCGATTACCATTTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATC
TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG
CGAGAGAGTCAAACCTGGGGATTTGCTTTTGATGTCTGGGGGCCACGGGA
CAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 134)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKLEWVA
NIKHDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE
SNWGFAPDVWGHGTMVTVSS (SEQ ID NO: 62)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGCCCCCGGACA
GAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAAT
ACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTC
ATCTATAGTAATAATCGGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTG
GCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTC
TGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAA
TTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:
135)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSASGPPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSN
NRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWVFGG
GTKLTVL (SEQ ID NO: 31)

ФІГ. 3АА

13B5

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTAT
GCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC
TCAACTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGGACATATTACGCAGACTCCGTGA
AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTG
CGAAAGAAGTTGGCAGTCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGG
TCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 136)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVST
ISGSGGRYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEV
GSPFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 69)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACA
GAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAACTCCAACATTGGGAATAA
TTATGTATCCTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTC
ATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCTTGACCGATTCTCTG
GCTCCAACCTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGA
CTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGA
GTGCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID
NO: 137)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYD
NNKRPSGIPDRFSGSNSGTSAITLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSL SAVVFG
GGTKLTVL (SEQ ID NO: 42)

ФІГ. 3ВВ

3C4

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACA
 GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGT
 GATTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAG
 TGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCC
 TCAAGAGTTCGAATTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCTGTTCTC
 CCTGAAGTTGAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGT
 GCGAGAGGGGGGGTGA CTACGTACTACTACGCTATGGACGTCTGGGGC
 CAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 140)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDYYSWIRQHHPGKGLEWIG
 YIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNLFSKLSSVTAADTAVYYCARGGV
 TYYYAMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 85)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GACATACAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGA
 GACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCGCATTAGCAACTAT
 TTAAGTTGGTATCTGCAGAAACCAGGGATTGCCCTAAGCTCCTGATCT
 ATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCA
 GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAATCTGA
 AGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCATT
 TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA3' (SEQ ID NO: 141)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIŠNYLSWYLQKPGIAPKLLIYAAS
 SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQSEDFATYYCQSYSTPLIFGGG
 TKVEIK (SEQ ID NO: 7)

ФІГ. 3DD

30A4

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG
 GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTAT
 GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTG
 GCAGTTATATGGTATGATGGAAGTGATAAATACTATGCAGACTCCGTG
 AAGGGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
 CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT
 GCGAGAGAGACTGGTCCCTTGAAACTCTACTACTACGGTATGGACGTCT
 GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 142)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
 VIWYDGSDKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
 ETGPLKLYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 74)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGA
 GAGCCGCCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTA
 ATGGATACAACCTTTTGAATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC
 ACAACTCCTGATCTATTTGGGTTCTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGAC
 AGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGGAATCAGC
 AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTTCTAC
 AAACCTCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA3'
 (SEQ ID NO: 143)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIVMTQSPLSLSVTPGEPPSISCRSSQSL LHSNGYNFLN WYLQKPGQSPQLLI
 YLGSHRASGV PDRFSGSGSGTDFTLEISRVEAEDVGVYYCMQVLTPTFG
 PGTKVDIK (SEQ ID NO: 5)

ФІГ. 3ЕЕ

1A12

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGG
 GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTAGTAA
 CTTTTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG
 TGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGG
 ACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAA
 TTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
 GTGTATTCCTGTACGAGAGAGTCAAACCTGGGGATTTGCTTTTGATAT
 CTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO:
 144)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSNFWMSWVRQAPGKGLEW
 VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYS
 CTRESNWGFADFIVGQGTMTVSS (SEQ ID NO: 65)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGC
 AGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGT
 AAAACTGTAAACTGGTACCAGCAGTCCCAGGAACGGCCCCCAAAC
 TCCTCATCTATAGTAATAATCGGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGA
 TTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGG
 GCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG
 ACAGCCTGAATTGGGTGTTTCGGCGCAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
 3' (SEQ ID NO: 145)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWWYQQFPGTAPKLLIYS
 NNRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNWV
 FGAGTKLTVL (SEQ ID NO: 33)

ФІГ. 3FF

3B6

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAG
CTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGT
GGATGGGATGGATCAGCACTTACAATGGTAACACAACTATGCACA
GAAGGTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGC
ACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCG
TTTATTACTGTGCGAGAGGGTATACTCGGGACTACTGGGGCCAGGGA
ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO: 146)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEW
MGWISTYNGNTNYAQKVQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARGYTRDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 60)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACTTTTTGCATCAGCCTCCCTGGGAG
CCTCGGTCACACTCACCTGCACCTGAGCAGCGGCTACAGTAGTTAT
GAAGTGGACTGGTATCAGCAGAGACCAGGGAAGGGCCCCCGGTTTG
TCATGCGAGTGGACACTGGTGGGATTGTGGGATCCAAGGGGGAAGG
CATCCCTGATCGCTTCTCAGTTTTGGGCTCAGGCCTGAATCGGTATCT
GACCATCAAGAACATCCAGGAAGAGGATGAGAGTGACTACCACTGT
GGGGCAGACCATGGCAGTGGGACCAACTTCGTGGTGGTATTCGGCG
GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO: 147)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QPVLTQPLFASASLGASVTLTCTLSSGYSSYEVDWYQQRPGKGPRFVM
RVDTGGIVGSKGEGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADH
GSGTNFVVVFGGGKLTVL (SEQ ID NO: 46)

ФІГ. 3GG

31A4

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCG
 GAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCCTCAGTGC
 GTACTACTGGAAGTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAG
 TGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAAGAACCGACTACAACCCGT
 CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAAGCA
 GTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGT
 ATTACTGTGCGAGAGGGCAGCTCGTCCCCTTTGACTACTGGGGCCAG
 GGAACCCTGGTCACCGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO: 148)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSAYYWNWIRQPPGKGLEW
 GEINHSGRTDYNPSLKSRTISVDTSKKQFSLKLNSVTAADTAVYYCAR
 GQLVPFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 89)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGC
 AGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGT
 AATACTGTAAATTGGTATCAGCAACTCCCAGGAACGGCCCCCAAAC
 CCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGAT
 TCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGG
 CTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGTATGGGATGA
 CAGCCTGAATGGTTGGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC
 CTA3' (SEQ ID NO: 149)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIY
 SNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAVWDDSLNG
 WVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 32)

ФІГ. 3НН

21B12

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTAACCAG
CTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGT
GGATGGGATGGGTCACTTTTATAATGGTAACACAACTATGCACAG
AAGCTCCAGGGCAGAGGCACCATGACCACAGACCCATCCACGAGCA
CAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGT
GTATTACTGTGCGAGAGGCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTCT3' (SEQ ID NO: 94)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTLTSYGISWVRQAPGQGLEW
MGWVSFYNGNTNYAQKLQGRGTMTPSTSTAYMELRSLRSDDTAVY
YCARGYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 49)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGAC
AGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGT
TATAACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAA
ACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATC
GCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCT
GGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAATTCATATAC
AAGCACCAGCATGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
3' (SEQ ID NO: 296)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKAPKLM
IYEVSNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSTSMV
FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 23)

ФІГ. 3JJ

Константні домени

IgG2 людини:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV
ERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNG
KEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 154)

IgG4 людини:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV
ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRLTVD
KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 155)

Лямбда людини:

QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT
VAPTECS (SEQ ID NO: 156)

Капа людини:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)

ФІГ. 3КК

5H5.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGGTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTG
GGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCA
CCGGCTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGG
CTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCTCACAGTGGTGGCGCAAA
CTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACA
CGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCT
GACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCAACTGGAACCTA
CGACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:418)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWRQAPGQGL
EWMGWINPHSGGAN YAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSD
TAVYYCARGNWN YDYYGMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO:419)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGT
AGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGACATTA
GCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTA
AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAATCAGGGGTCCCAT
CTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
TCAGCAGCCTACAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTTCTGTCAA
GGTATCAGATTGCCCCATTCACCTTCGGCCCTGGGACCAAGGTGG
ATATCAAA3' (SEQ ID NO:420)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLAWYQQKPGKVPKLL
IYAASLTQSGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDVATYFCQRYQIAPF
TFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:421)

ФІГ. 3LL

24F7.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATCTGGTATGATGGAAGTACTAAATAC
TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACAAT
TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCACTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:422)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL
EWVAVIWYDGSTKYYADSVKGRSTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARSVAGYHYYYGMDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 423)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCT
ATTATGCAACCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCTGTG
CTTGTCATCTATGGTAAAACTACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACCTC
CGGGACAGCATTGGTAACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:424)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVVALGQTVRITCQGDSL RGYyatWYQQKPRQAPVLV
IYGKNYRPSGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSIG
NHLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:425)

ФІГ. 3ММ

22B11.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GTAGCTATGGCTTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTTAGATGGAAGTAATAAATA
CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACA
ATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC
GAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTAC
CACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGT
CACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:426)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGLHWVRQAPGKGLE
WVAVIWLDGSNKYYADSVKGRSTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCARSVAGYHYYYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:427)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAAGTT
ATTATGGAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCCTGTA
CTTGTCACTTTGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACCTC
ACGGGACATCATTGGTGACCATCTGCTGTTCGGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:428)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYGSWYQQKPRQAPVLVI
FGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDIIGD
HLLFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:429)

ФІГ. 3NN

30F1.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGTCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GGAACATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTTTGATGGAAGTAATAAATAC
TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACAAT
TCCAAGAACACGCTGTATCTGCTAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA3'(SEQ ID NO:430)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKGL
EWWAVIWFDGSNKYYADSVKGRSTISRDNKNTLYLLMNSLRAEDT
AVYYCARSVAGYHYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:431)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAGGGAGACAGCCTCAGAAGCT
ATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCCCTGTA
CTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGAATCTCTGGTCCACCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAAATC
CCGGGACATCATTGGTGACCATCTGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA
AACTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:432)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPRQAPVLVI
YGKNNRPSGIPDRISGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDIIGD
HLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:433)

ФІГ. 300

24B9.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATA
CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGAGATCGGGGACTGGAC
TGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID
NO:434)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL
EWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCVRDRGLDWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:435)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCT
ATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCTGTGTA
CTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAAGTC
CCGGGACAGCAGTGGTGACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:436)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSL RGYYSWYQQKPRQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDSSG
DHLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:437)

ФІГ. 3PP

24B9.2

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GTAACATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATTTGGTATGATGGAAGTAGTAAATAC
TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACAAT
TCCAAGAACACGGTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACCA
CTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCTCCTCA3'(SEQ ID NO:438)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQVVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGL
EWVAVIWYDGSSKYYADSVKGRSTISRDNKNTVYLQMNSLRAED
TAVYYCARSVAGYHYHYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:439)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCT
ATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCTGTGTA
CTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAAGTC
CCGGGACAGCAGTGGTGACCATCTGGTGTTGCGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:440)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRYGYYASWYQQKPRQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCKSRDSSG
DHLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:441)

ФІГ. 3QQ

20A5.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGTCTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCA
GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTTATAAAGA
CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCACCATCTCCAGAGACA
ACTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC
GAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTAC
CACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGT
CACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:442)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVVQPGRSLSLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE
WVAVIWYDGSYKDYADSVKGRSTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDT
AVYYCARSVAGYHYHYGMDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO:443)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCT
ATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCTATT
CTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAATCACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTA CTGTAAATC
CCGGGACATCATTTGGTAACCATCTGCTGTTCCGGCGGAGGGACTAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:444)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDP AVSV ALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPRQAPILVI
YGKNNRPSGIPDRFSGSTSGITASLTITGAQAEDEADYYCKSRDIIGN
HLLFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:445)

ФІГ. 3RR

20A5.2

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGCGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCCCTCA
GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTCATATGGTATGATGGAAGTAACAAATA
CTATGCAGCCTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGTGGTTCCGGGG
AGTCATCGCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGG
ACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:446)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVASGGGVVQGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGQGL
EWVAVIWYDGSNKYYAASVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCARGGSGSHRYYYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:447)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCT
ATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCTATT
CTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACCTCAGGAATCACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAAATC
CCGGGACATCATTGGTAACCATCTGCTGTTCCGGCGGAGGGACTAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:448)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPRQAPILVI
YGKNNRPSGIPDRFSGSTSGITASLTITGAQAEDEADYYCKSRDIIGN
HLLFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:449)

ФІГ. 3SS

20E5.1 – версія 1 (v1)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GTAACATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAGGTAATAAATA
CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCATCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAGCACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAGGTCAAGTGGCTGGTTACC
ATTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCGCCTCA3' (SEQ ID NO:450)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQVVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGL
EWVAVIWYDGGNKYYADSVKGRSIISRDNSKSTLYLQMSNLRADT
AVYYCARSVAGYHYYYGMDVWGQGTITVTVAS (SEQ ID NO:451)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGG
ACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGG
TGGTTATAACTCTGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAACC
CCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGAT
TTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCCTCCCTG
ACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTCTGC
AGCTCATATACAAGCACCAAGCATGGTCTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGGCCGTCCTA3' (SEQ ID NO:452)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNSVSWYQQHPGKPPK
LMIYEVSNRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYFCSSYTST
SMVFGGGTKLAVL (SEQ ID NO:453)

ФІГ. 3ТТ

20E5.1 – версія 2 (v2)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAAGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCA
GTAACATATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAGGTAATAAATA
CTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATCCATCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAGCACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAGGTCAGTGGCTGGTTACC
ATTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCA
CCGTCGCCTCA3' (SEQ ID NO:454)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQVVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGL
EWVAVIWYDGGNKYYADSVKGRSIIIRDNSKSTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCARSVAGYHYYYGMDVWGQGTITVTVAS (SEQ ID NO:455)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGG
ACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAGGCT
ATTATGCAAGCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGACAGGCCCTGT
CTTGTCATCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCAGGGATCCCAGAC
CGATTCTCTGGCTCCACGTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTAACCTC
CGGGACAACATTGGTGACCATCTGGTGTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:456)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRYGYYASWYQQKPRQAPVLV
IYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDNIG
DHLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:457)

ФІГ. 3UU

8A3.1**Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:**

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTG
 GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTA
 GTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG
 CTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAAACAAGATGGAAGTGAGAAATA
 CTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
 CGCCAGGAACCTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
 AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTTGTATTAATGG
 TGTATGATATAGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC
 AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:458)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLE
 WVASIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTA
 VYYCARDLVLVMYDIDYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID
 NO:459)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCC
 TGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT
 GCATAGTAATGGATACAACATTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCC
 AGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGC
 CTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG
 ATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGG
 GTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCGCTCACTTTCCGC
 GGAGGGACCAAGGTAGAGATCAAA3' (SEQ ID NO:460)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQS
 PQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ
 ALQTPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:461)

ФІГ. 3VV

11F1.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTG
GGGGGTCCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTA
GTAACATATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAAACAAGATGGAAGTGAGAAATA
CTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTGCCATCTCCAGAGACAA
CGCCAAGAACTCACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTTGTACTAATGG
TGTATGATATAGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCC
AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:462)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMSWVRQAPGKGL
EWVASIKQDGSEKYYVDSVKGRFAISRDNKNSLFLQMNSLRAEDT
AVYYCARDLVLMVYDIDYYYYGMDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID
NO:463)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCTGTCAACCT
GGAGAGCCGGCCTCCATCTCTTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG
CATAGTAATGGGTACAACATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA
GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC
TCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAT
CTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGT
TTATTACTGCATGCAAACTCTACAACTCCGCTCACTTTCGGCGG
AGGGACCAAGGTGGAGATCAAA3' (SEQ ID NO:464)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLHLSNGYNYLDWYLQKPGQS
PQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGTHLTLSKISRVEADVGVYYCMQ
TLQTPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:465)

ФІГ. 3WW

12H11.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGCCCAGCCTG
GGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCA
GTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCAGTTATATACTATGATGGAATTAATAAACAC
TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT
TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGGGACTGGACT
GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:466)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVQLVESGGGVAQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGL
EWVAVIYYDGINKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT
AVYYCARDRLDWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:467)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCT
GGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTC
TATACAGCTCCAACAGTAAGAACTACTTAGTTTGGTACCAGCAGA
AACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCCTCTACCC
GGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCGGGTCTGGG
ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTG
GCAGTTTATTACTGTCAACAATATTATAGTACTCCGTGGACGTTC
GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA3' (SEQ ID NO:468)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNYLVWYQQKPG
QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ
QYYSTPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:469)

ФІГ. 3XX

11H4.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTG
GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTA
GTAACCTTTTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAATGATAAATA
CTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
CGCCAAGAATTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTCAAACATGGGGA
TTTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCT
TCA3' (SEQ ID NO:470)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSNFWMSWVRQAPGKGL
EWVANIKQDGNKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED
TAVYYCARESNWGFAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:471)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGG
GCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGG
AAGTAAACTGTAACTGGTACCAGCAGTTCAGGAACGGCCC
CCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCGGCGGCCCTCAGGGGTCC
CTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
CCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTG
CAGCATGGGATGACAGCCTGAATTGGGTGTTCGGCGCAGGGACC
AAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:472)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSKTVNWyQQFPGTAPKLL
IYSNNRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDS
LNWVFGAGTKLTVL (SEQ ID NO:473)

ФІГ. 3YY

11H8.1

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTTTGGTCCAGCCTG
GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTA
GTAACCTTTTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATA
CTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
CGCCAAGAATTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCG
AGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTCAAACTGGGGA
TTTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCT
TCA3' (SEQ ID NO:474)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSNFWMSWVRQAPGKGL
EWVANIKQDSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDT
AVYYCARESNWGFADIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:475)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGG
GCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGG
AAGTAAAACTGTAACTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCC
CCAAACTCCTCATCTATAGTAATAATCGGCGGCCCTCAGGGGTCC
CTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGG
CCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTG
CAACATGGGATGACAGACTGAATTGGGTGTTTCGGCGCAGGGACC
AAGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:476)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSNIGSKTVNWKYQFPGTAPKLL
IYSNNRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDR
LNWVFGAGTKLTVL (SEQ ID NO:477)

ФІГ. 3ZZ

11G1.5

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAACCCAC
AGAGACCCCTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTGGGTTCCTCACTCAG
CAATGTTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGA
AGGCCCTGGAGTGGCTTGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAATT
CCTACAGAACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCTCCAAGGAC
ACCTCCAAAAGCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACCCT
GTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGATAGTGGGAGCTAC
AACGGATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCAC
CGTCTCTTCA3' (SEQ ID NO:478)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNVRMGVSWIRQPPGKAL
EWLAHIFSNDENSYRTSLKSRLTISKDTSKSQVVLMTNMDPVDAT
YYCARIVGATTDDAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:479)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGG
ACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTA
AAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTG
CTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAG
CGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATC
AGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTTTTACTGTCAGGT
GTGGGATAGTAGTAGTGATCCTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCA
AGCTGACCGTCCTA3' (SEQ ID NO:480)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLV
VYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADFYCQVWDSS
SDPVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:481)

ФІГ. 3ААА

8A1.2

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга:

5'GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTG
GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTA
GTAACATTGGATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG
CTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAGATA
CTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCCAGACAC
CGCCAAGAACTCTCTGTATCTCCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGA
GGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACCTCTTGTACTAATGGT
GTATGCTCTACACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCA
CGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA3' (SEQ ID NO:482)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки важкого ланцюга:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMTWVRQAPGKGL
EWVASIKQDGSERYVDSVKGRFTISRDTAKNSLYLQMNSLRAEDT
AVYYCARPLVLMVYALHYYYGMDVWGHGTTVTVSS (SEQ ID
NO:483)

Нуклеотидна послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга:

5'GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCC
TGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCT
GCATAGTAATGGATACAACATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCC
AGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTAATCGGGC
CTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAG
ATTTTAACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGG
GTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCGCTCACTTTCCGC
GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA3' (SEQ ID NO:484)

Послідовність амінокислот варіабельної ділянки легкого ланцюга:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS
PQLLIYLGSNRASGVPRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQ
ALQTPITFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:485)

ФІГ. 3BVB

Важкий варіабельний	SEQ ID NO:	Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1	CDR1	FR2
5H5.1G	493	VH1 1-02		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS	GYTFTGYIMH	WVRQAPGQGLEWMG
	419	VH1 1-02	JH6	---V-----	-----I-	-----
24B9.1G	494	VH3 3-33		QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
	435	VH3 3-33	JH4	-----	-----	-----
24F7.1G	495	VH3 3-33		QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAAS	GFTFSSYGMH	WVRQAPGKGLEWVA
	423	VH3 3-33	JH6	-----	-----	-----
22B11.1G	427	VH3 3-33	JH6	-----	-----L-	-----
20A5.1G	443	VH3 3-33	JH6	-----S-----	-----	-----
20A5.2G	447	VH3 3-33	JH6	-----A-----	-----L-----	-----Q-----
30F1.1G	431	VH3 3-33	JH6	-----S-----	-----RN-----	-----
20E5.1G	451	VH3 3-33	JH6	---V-----	-----N-----	-----
24B9.2G	439	VH3 3-33	JH6	---V-----G-----	-----N-----	-----

ФІГ. 3CCC

Важкий варіабельний	SEQ ID NO:	CDR2	FR3	CDR3	FR4
	493	WINPNSGGTNYAQKFQG	RVTMTDRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCAR		
5H5.1G	419	---H---A-----	-----	GNWNYDYYGMDV	WGQGTITVTVSS
	494	VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
24B9.1G	435	-----	-----V-	DRGLD	WGQGTITVTVSS
	495	VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR		
24F7.1G	423	-----T-----	-S-----	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTITVTVSS
22B11.1G	427	---L-----	-S-----	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTITVTVSS
20A5.1G	443	-----Y-D-----	-S-----	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTITVTVSS
20A5.2G	447	-----A-----	-----	GGGSGSHRYYYGMDV	WGQGTITVTVSS
30F1.1G	431	---F-----	-S-----L-----	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTITVTVSS
20E5.1G	451	-----G-----	-SI-----S-----	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTITVTVAS
24B9.2G	439	-----S-----	-S-----V-----	SVAGYHYYYGMDV	WGQGTITVTVSS

ФІГ. 3DDD

Капа варіабельний	SEQ ID NO:					
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1	CDR1	FR2
	496	VK1 A20		DIQMTQSPSSLSASVGRVTITC	RASQGISNYLA	WYQQKPGKVPKLLIY
5H5.1K	421	VK1 A20	JK3	-----	---D-----	-----
Лямбда варіабельний						
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1	CDR1	FR2
	497	VL2 2a2		QSALTQPAVSGSPGQSITISC	TGTSSDVGGYNYVS	WYQQHPGKAPKLMIIY
20E5.1L v1	453	VL2 2a2	JL2	-----	-----S--	-----P-----
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1	CDR1	FR2
	498	VL3 3I		SSELTQDPAVSVALGQTVRITC	QGDLSRSYYAS	WYQQKPGQAPVLIYIY
30F1.1L	433	VL3 3I	JL2	-----	-----	-----R-----
22B11.1L	429	VL3 3I	JL2	-----	-----G-	-----R-----F
24B9.1L	437	VL3 3I	JL2	-----	-----G----	-----R-----
24B9.2L	441	VL3 3I	JL2	-----	-----G----	-----R-----
20E5.1L v2	457	VL3 3I	JL2	-----	-----G----	-----R-----
24F7.1L	425	VL3 3I	JL2	-----	-----G---T	-----R-----
20A5.1L	445	VL3 3I	JL2	-----	-----T----	-----R---I----
20A5.2L	449	VL3 3I	JL2	-----	-----T----	-----R---I----

ФІГ. 3EEE

Капа варіабельний	SEQ ID NO:				
		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	496	AASTLQS	GVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDVATYYC		
5H5.1K	421	-----	-----F-	QRYQIAPFT	FGPGTKVDIK
Лямбда_варіабельний					
		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	497	EVSNRPS	GVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC		
20E5.1L v1	453	-----	-I-----F-	SSYTSTSMV	FGGGTKLAVL

		CDR2	FR3	CDR3	FR4
	498	GKNNRPS	GIPDRFGSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC		
30F1.1L	433	-----	-----I---T-----	KSRDIIGDHLV	FGGGTKLTVL
22B11.1L	429	-----	-----T-----	NSRDIIGDHLL	FGGGTKLTVL
24B9.1L	437	-----	-----T-----	KSRDSSGDHLV	FGGGTKLTVL
24B9.2L	441	-----	-----T-----	KSRDSSGDHLV	FGGGTKLTVL
20E5.1L v2	457	-----	-----T-----	NSRDNIGDHLV	FGGGTKLTVL
24F7.1L	425	---Y---	-----T-----	NSRDSIGNHLV	FGGGTKLTVL
20A5.1L	445	-----	-----T--I-----	KSRDIIGNHLL	FGGGTKLTVL
20A5.2L	449	-----	-----T--I-----	KSRDIIGNHLL	FGGGTKLTVL

ФІГ. 3FFF

	SEQ ID NO:				SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	486	VH2 226		QVTLKESGGVLPKPTETLTCTVS	506	GFSLSNARMGVS	507	WIRQPPGKALEWLA	509
11G1.5	479	VH2 226	Ж3	-----	506	-----V----	508	-----	509
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	487	VH3 307		EVQLVESGGGLVQPQGSRLRLSCAAS	510	GFTFSSYWMS	511	WVRQAPGKLEWVA	514
11H8.1	475	VH3 307	Ж3	-----	510	-L---NF---	512	-----	514
11H4.1	471	VH3 307	Ж3	-----	510	-L---NF---	512	-----	514
8A3.1	459	VH3 307	Ж6	-----	510	-----	511	-----	514
11F1.1	463	VH3 307	Ж6	-----	510	-----N----	500	-----	514
8A1.2	483	VH3 307	Ж6	-----	510	-----N---T	513	-----	514
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	488	VH3 3-33		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS	515	GFTFSSYGMH	517	WVRQAPGKLEWVA	518
12H11.1	467	VH3 3-33	Ж4	-----A-----	516	-----	517	-----	518

ФІГ. 3GGG

	SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	486	HIFSNDEKEYSTSLKS	519	RLTISKDTSKSQVVLMTNMDPVDATATYYCAR	521		522		
11G1.5	479	-----N--R-----	520	-----	521	VGATDDDAFDI		WGQGTMTVTVSS	523
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	487	NIKQDGSEKYYVDSVKG	526	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	529				
11H8.1	475	-----	526	-----	529	ESNWGFAPDI	533	WGQGTMTVTVSS	523
11H4.1	471	-----ND-----	527	-----	529	ESNWGFAPDI	533	WGQGTMTVTVSS	523
8A3.1	459	S-----	501	-----R-----	530	DLVLMVYDIDYYYYGMDV	502	WGQGTMTVTVSS	524
11F1.1	463	S-----	501	--A-----F-----	531	DLVLMVYDIDYYYYGMDV	502	WGQGTMTVTVSS	524
8A1.2	483	S-----R-----	528	-----T-----	532	PLVLMVYALHYYYGMDV	534	WGHTTMTVTVSS	525
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	488	VIWYDGSNKYYADSVKG	535	RFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	537				
12H11.1	467	--Y--I--R-----	536	-----	537	DRGLD	538	WGQGTMTVTVSS	539

ФІГ. 3HHH

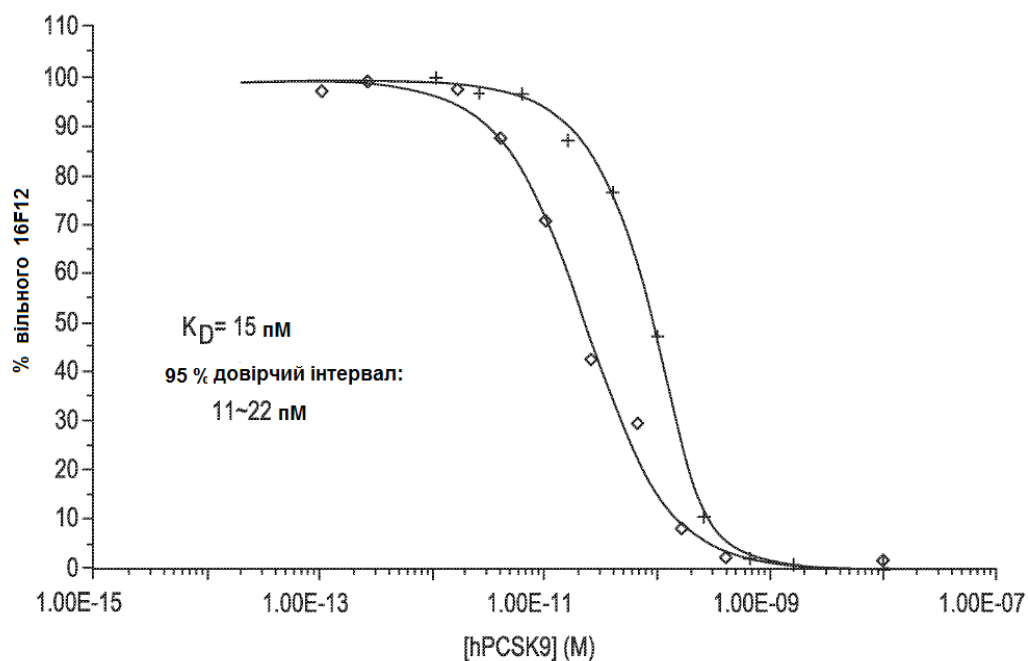
	SEQ ID NO:				SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	489	VK2 A19		DIVMTQSPPLSLPVTGPGEFASISCS	540	RSQSLLHSGNYNYLD	503	WYLQKPGQSPQLLIY	541
8A1.2	485	VK2 A19	JK4	-----	540	-----	503	-----	541
8A3.1	461	VK2 A19	JK4	-----	540	-----	503	-----	541
11F1.1	465	VK2 A19	JK4	-----	540	-----	503	-----	541
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	490	VK4 B3		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLYSSNNKNYLA	543	WYQQKPGQPPKLLIY	545
12H11.1	469	VK4 B3	JK1	-----	542	-----S---V	544	-----	545
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	491	VL1 1c		QSVLTQPPSASGTPGQRTVISC	546	SGSSSNIGSNTVN	547	WYQQLPGTAPKLLIY	549
11H4.1	473	VL1 1c	JL3b	-----	546	-----K---	548	----F-----	550
11H8.1	477	VL1 1c	JL3b	-----	546	-----K---	548	----F-----	550
		Зародкова лінія	Зародкова лінія	FR1		CDR1		FR2	
	492	VL3 3h		SYVLTQPPSVSVAPGKTARITC	551	GGNNIGSKSVH	553	WYQQKPGQAPVLIY	554
11G1.5	481	VL3 3h	JL2	-----Q-----	552	-----	553	-----V-	555

ФІГ. 3III

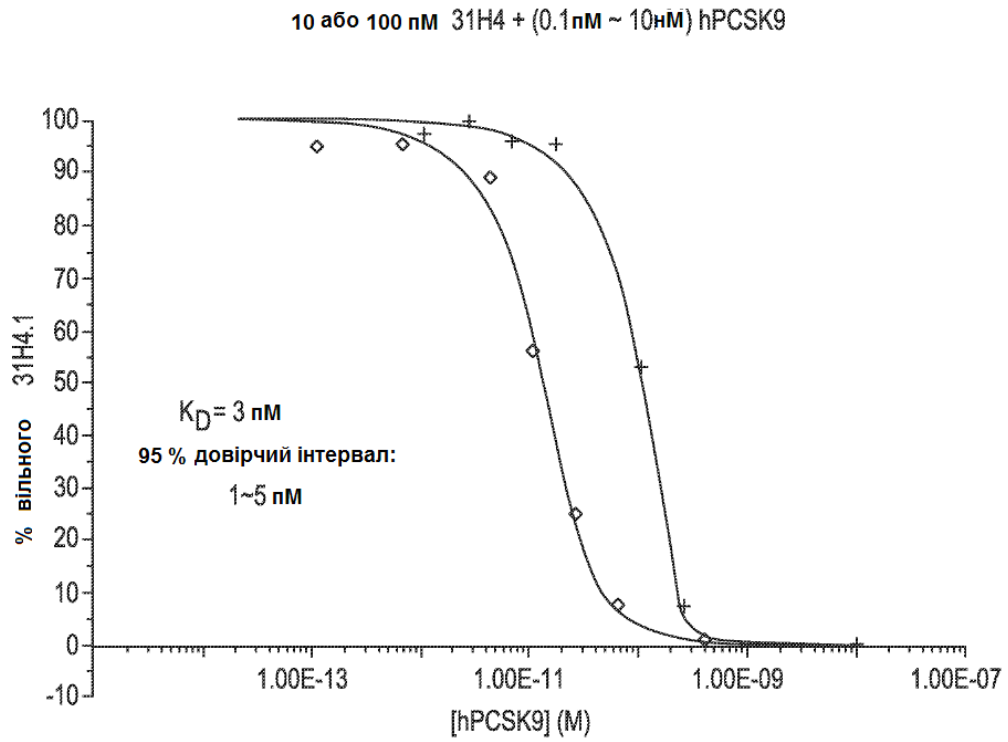
	SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:		SEQ ID NO:
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	489	LGSNRAS	504	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYC	556				
8A1.2	485	-----	504	-----	556	MQALQTPLT	558	FGGGTKVEIK	559
8A3.1	461	-----	504	-----	556	MQALQTPLT	558	FGGGTKVEIK	559
11F1.1	465	-----	504	-----HL-----	567	MQTLQTPLT	505	FGGGTKVEIK	559
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	490	WASTRES	560	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISGLQAEDVAVYYC	561				
12H11.1	469	-----	560	-----	561	QYYSTPWT	562	FGGGTKVEIK	563
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	491	SNNQRPS	564	GVPDRFSGSGSGTSASLAISGLQSEADYYC	566				
11H4.1	473	---R---	565	-----	566	AAWDDGLNV	567	FGAGTKLTVL	569
11H8.1	477	---R---	565	-----	566	ATWDDRLNV	568	FGAGTKLTVL	569
		CDR2		FR3		CDR3		FR4	
	492	YSDRPS	570	GIPERFSGSGSGTATLTISRVEAEDVAVYYC	572				
11G1.5	481	D-----	571	-----F--	573	QVWDSSDPVV	574	FGGGTKLTVL	575

ФІГ. 3JJJ

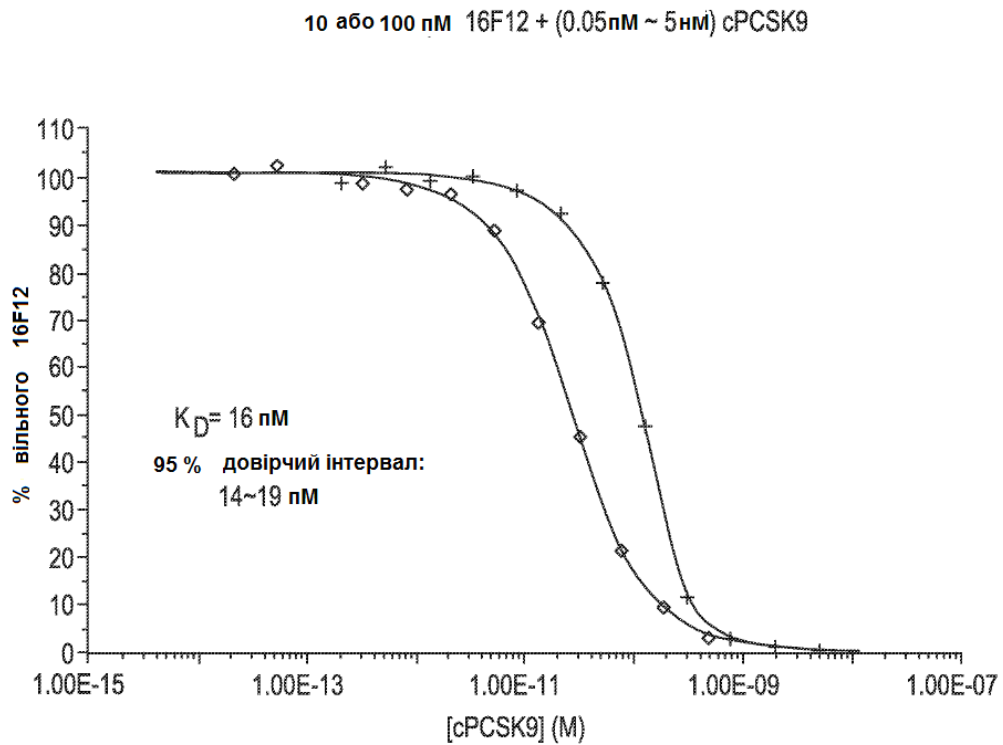
10 або 100 нМ 16F 12 + (0.1 нМ ~ 10 нМ) hPCSK9



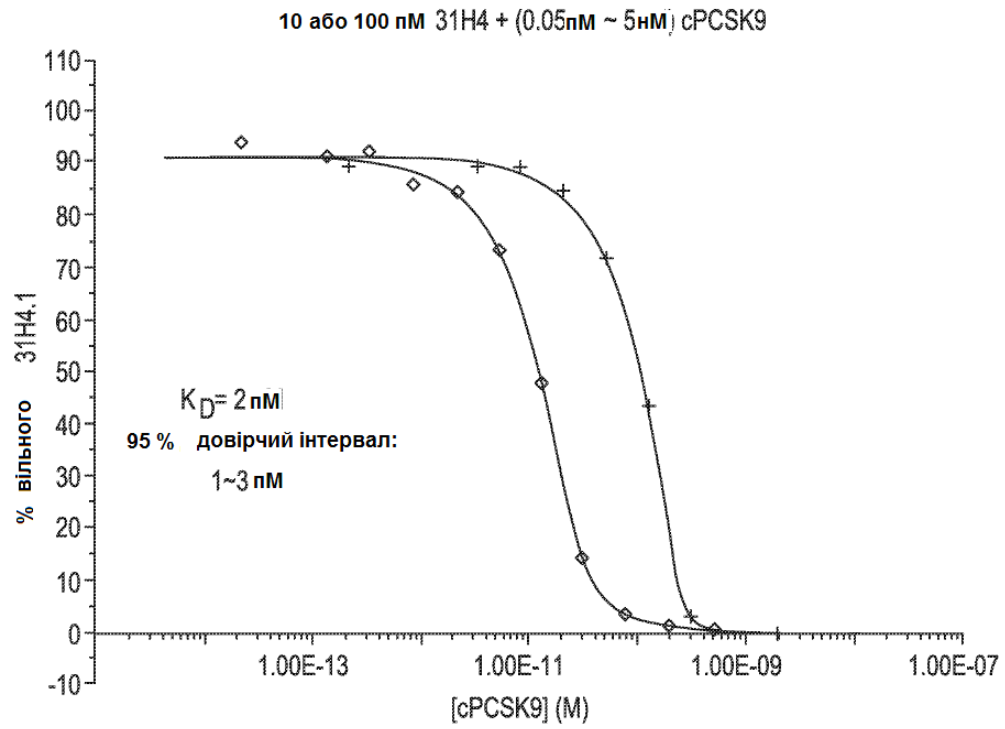
ФІГ. 4A



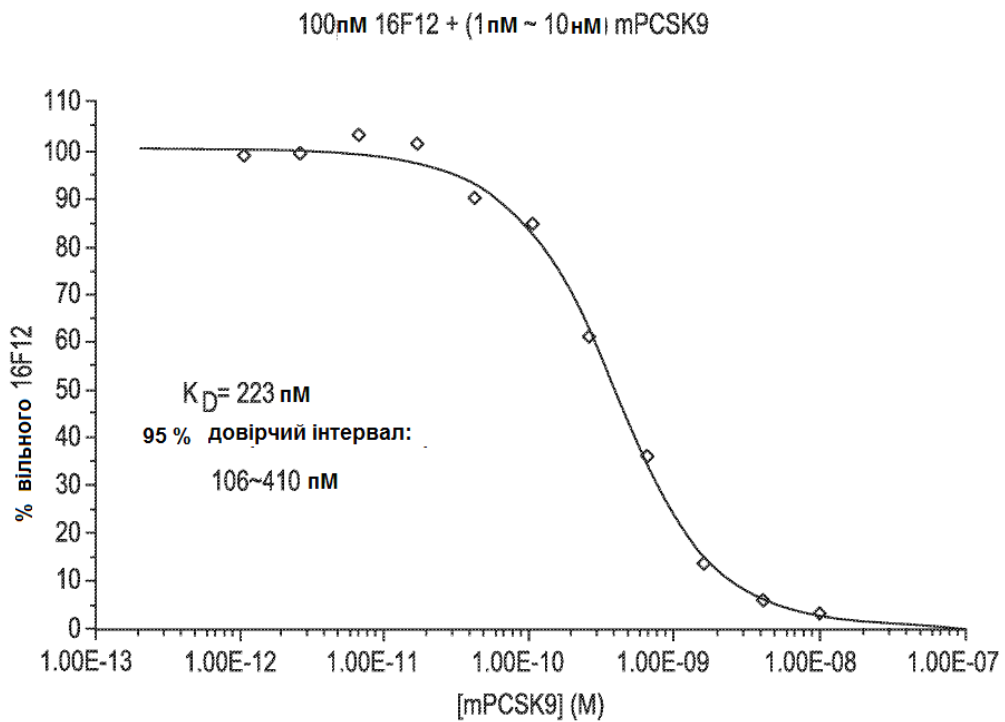
ФІГ. 4В



ФІГ. 4С

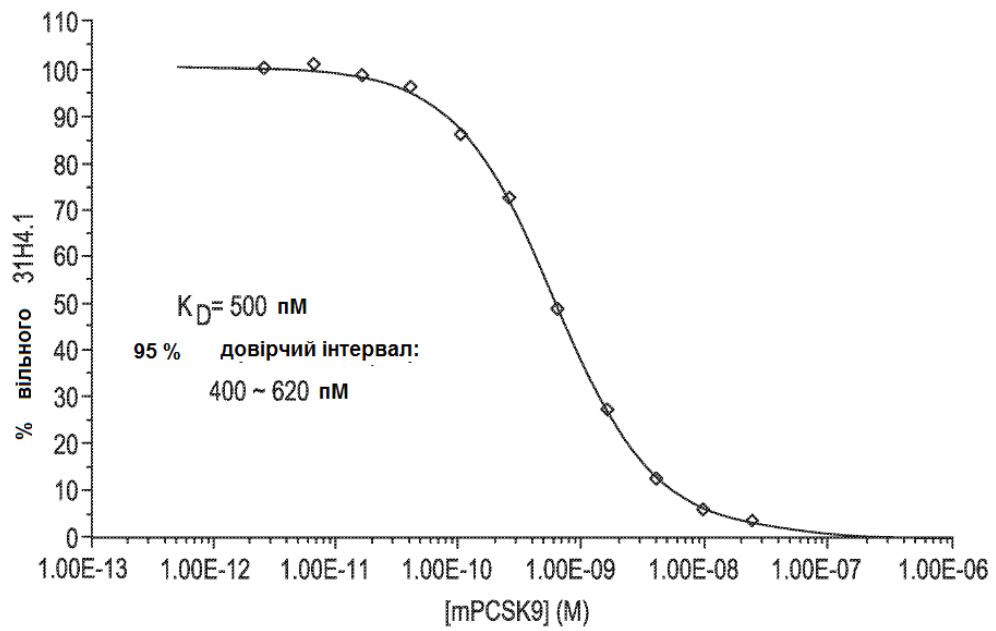


ФІГ. 4D

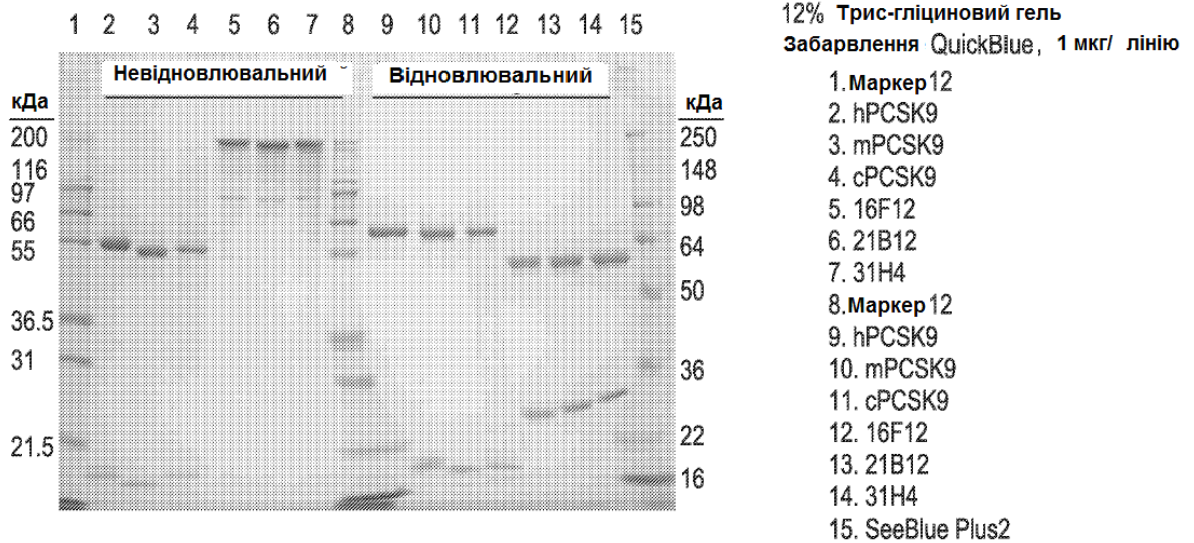


ФІГ. 4E

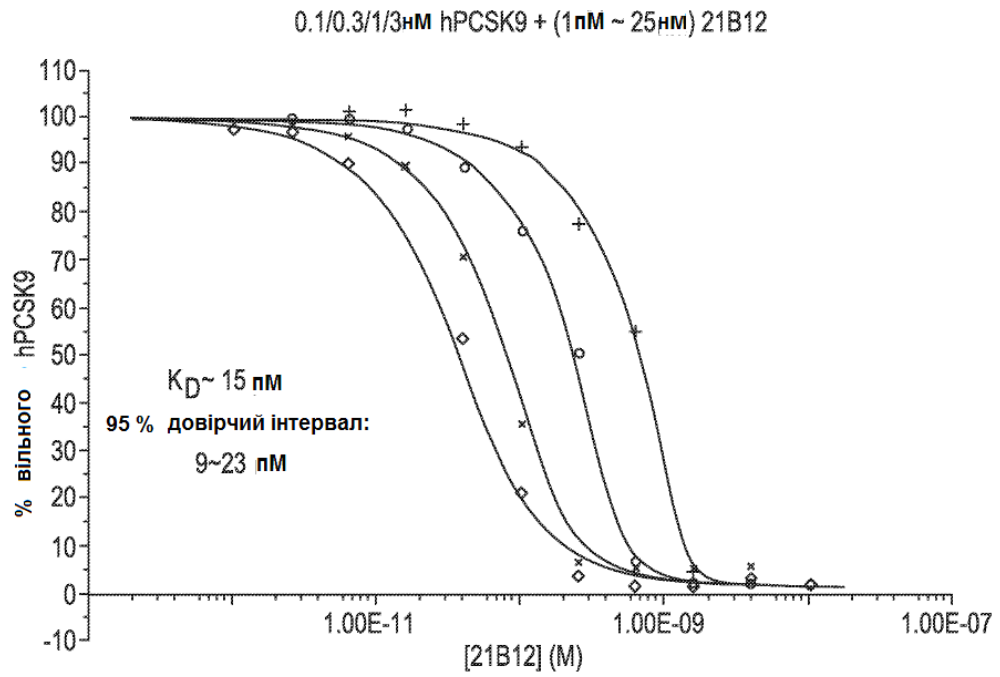
100 пМ 31H4 + (2.6 пМ ~ 25 нМ) mPCSK9



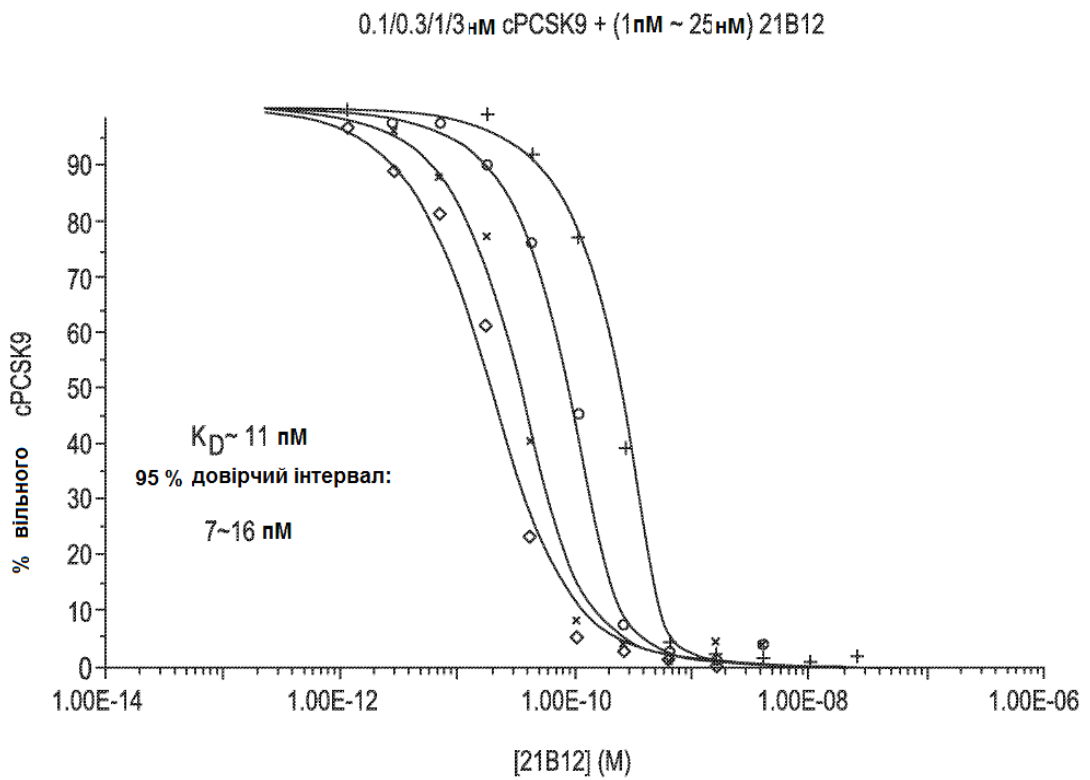
ФІГ. 4F



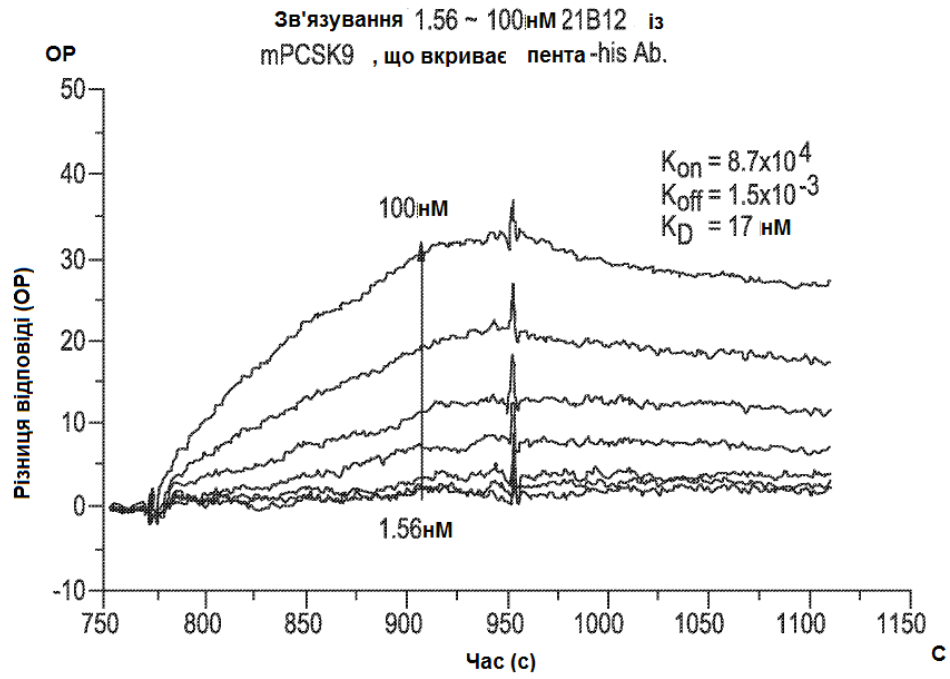
ФІГ. 5A



ФІГ. 5В

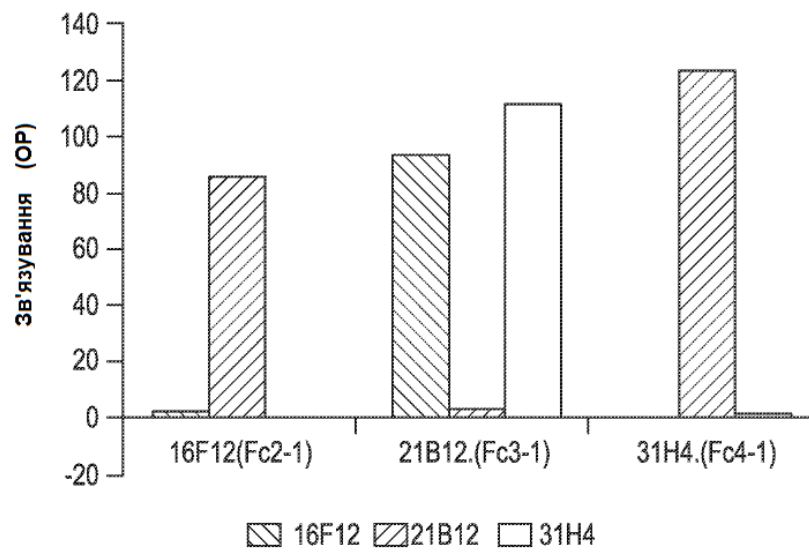


ФІГ. 5С



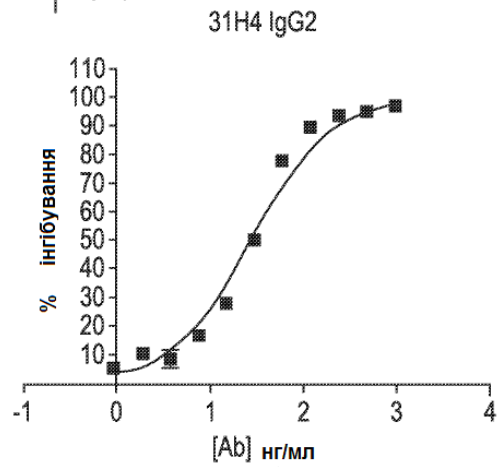
ФІГ. 5D

Зв'язування анти-PCSK9Abs з епітопом на hPCSK9



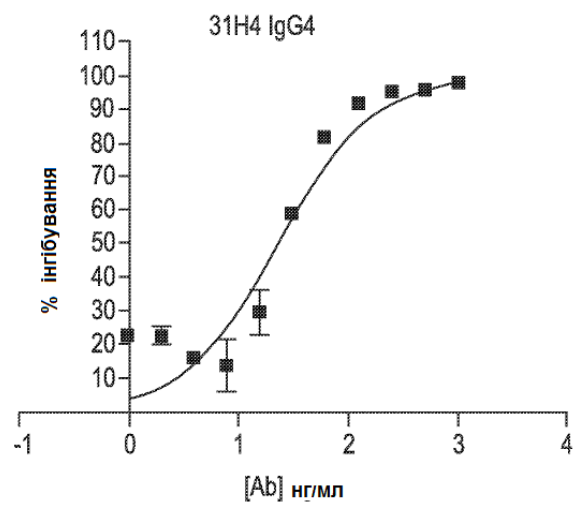
ФІГ. 5Е

Сигмоподібна крива доза-реакція
 Апроксимовані значення
 Нижнє значення 0.0
 Верхнє значення 100.0
 LOGEC50 1.458
 EC50 28.70



ФІГ. 6А

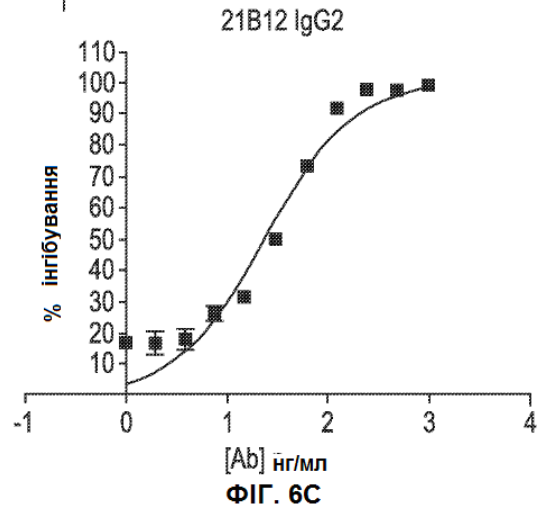
Сигмоподібна крива доза-реакція
 Апроксимовані значення
 Нижнє значення 0.0
 Верхнє значення 100.0
 LOGEC50 1.352
 EC50 22.47



ФІГ. 6В

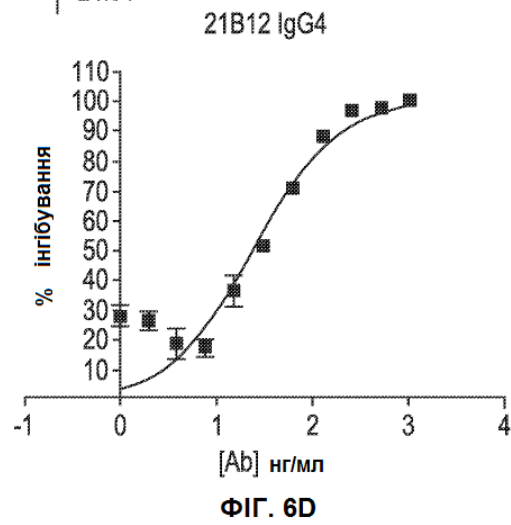
Сигмоподібна крива доза-реакція
Апроксимовані значення
Нижнє значення
Верхнє значення
LOGEC50
EC50

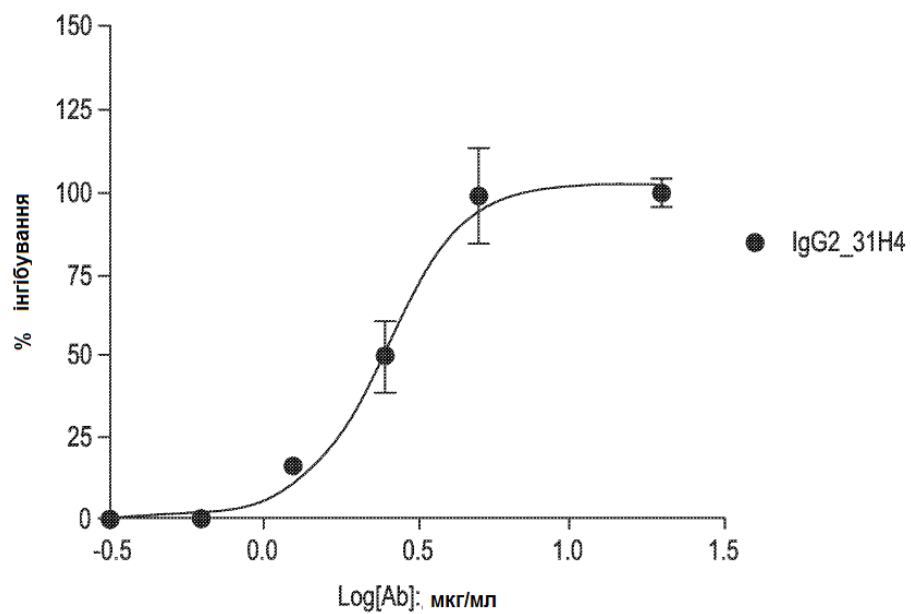
0.0
100.0
1.381
24.07



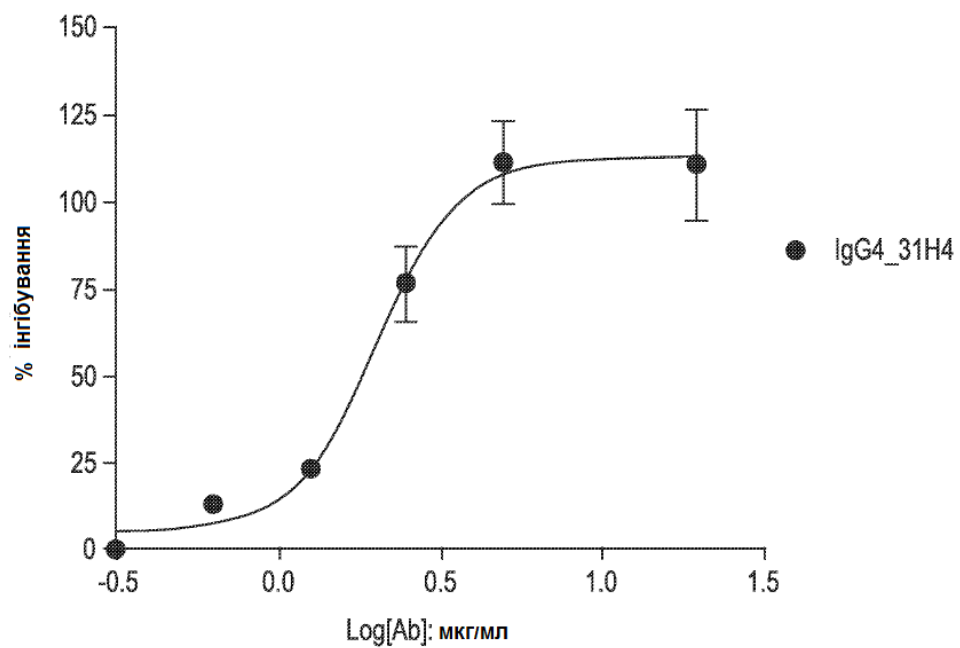
Сигмоподібна крива доза-реакція
Апроксимовані значення
Нижнє значення
Верхнє значення
LOGEC50
EC50

0.0
100.0
1.380
24.01

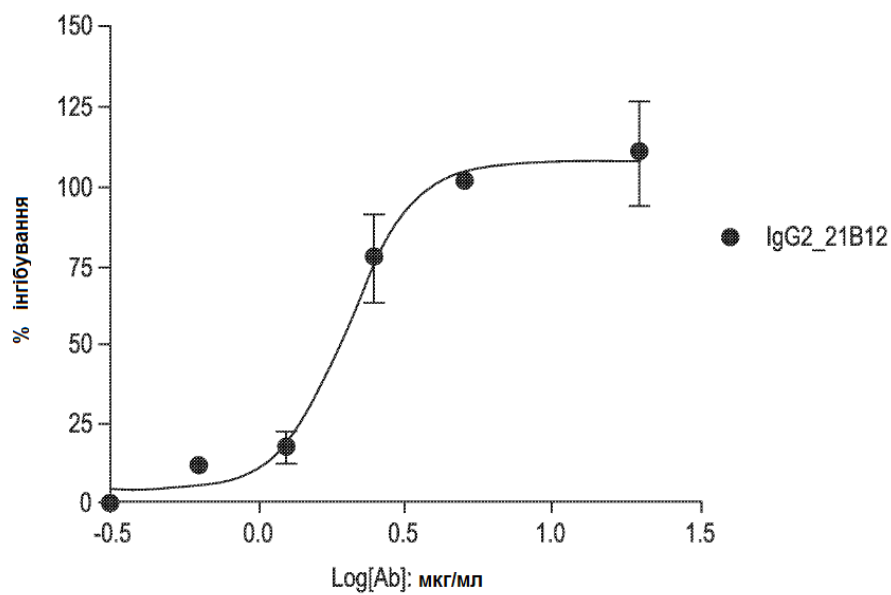




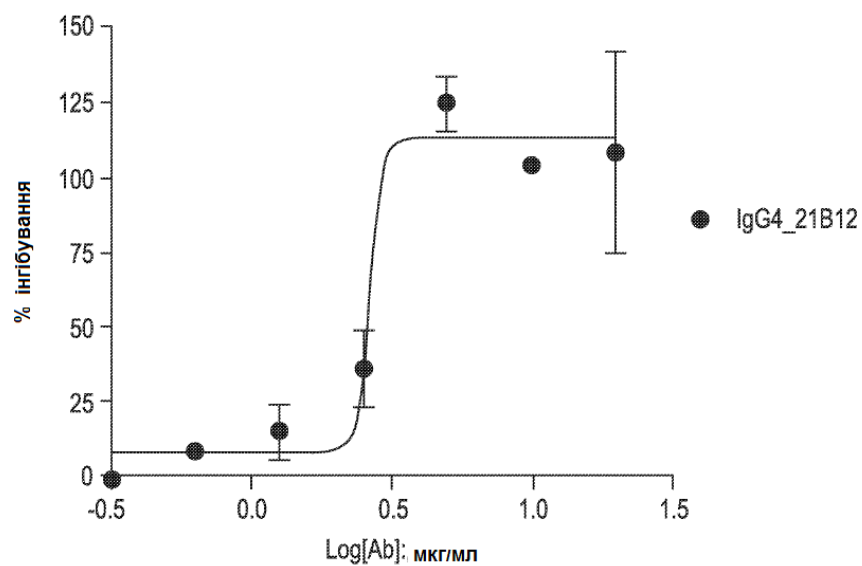
ФІГ. 7А



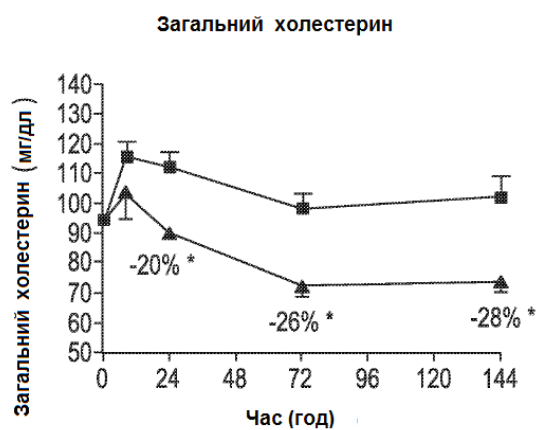
ФІГ. 7В



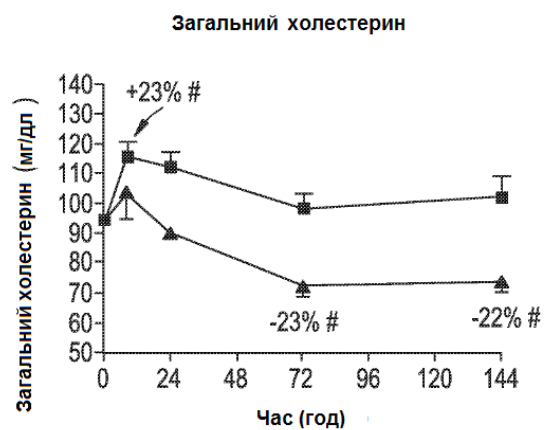
ФІГ. 7С



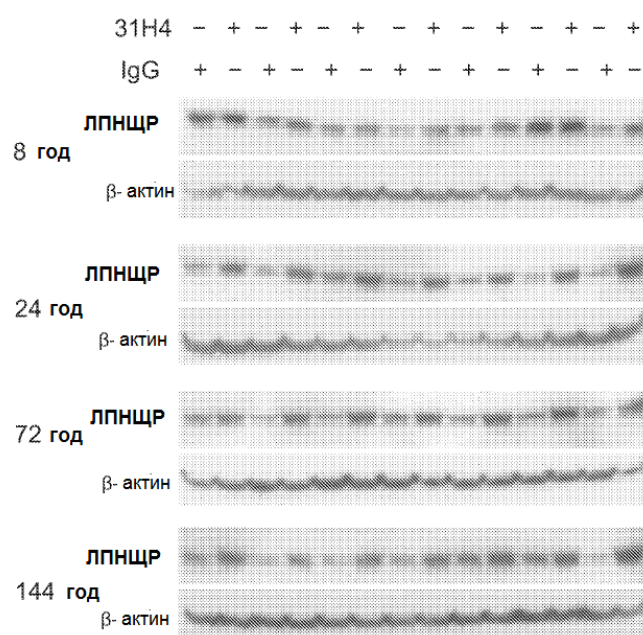
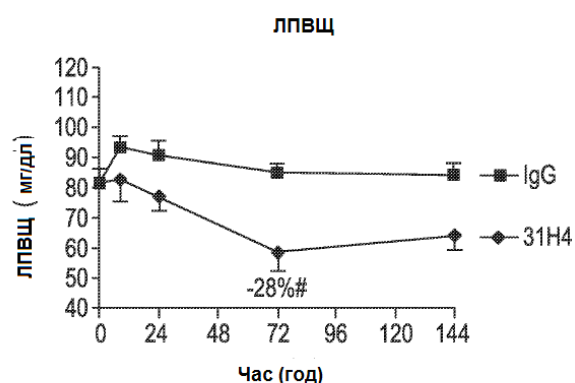
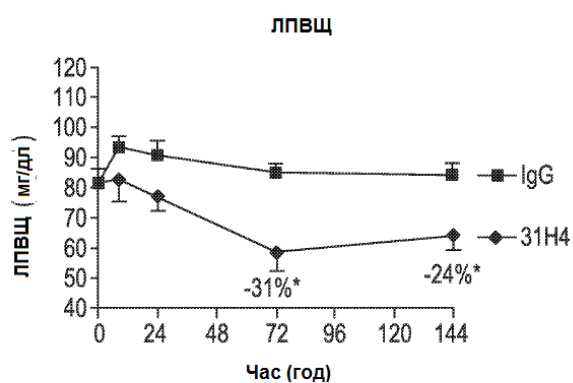
ФІГ. 7D



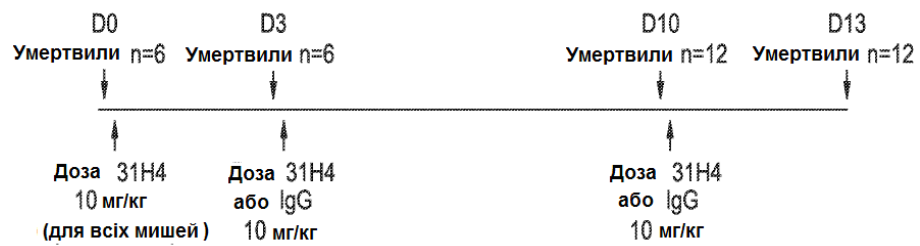
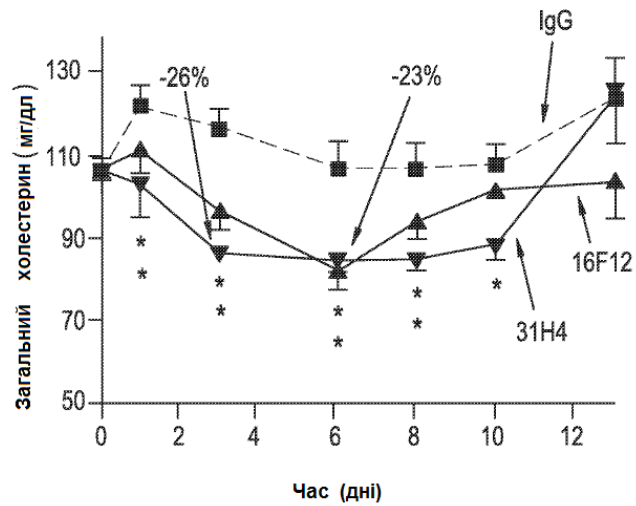
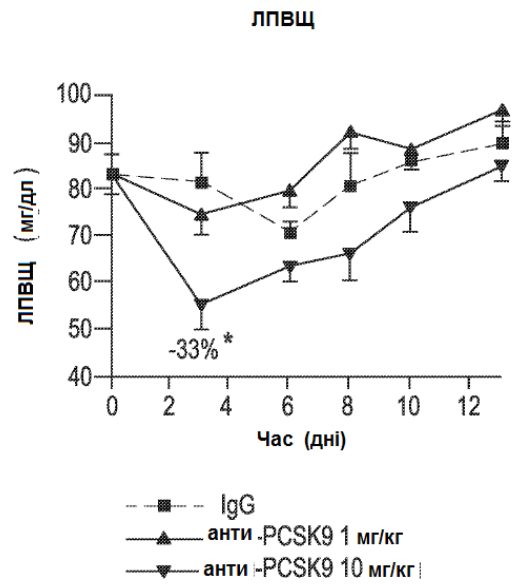
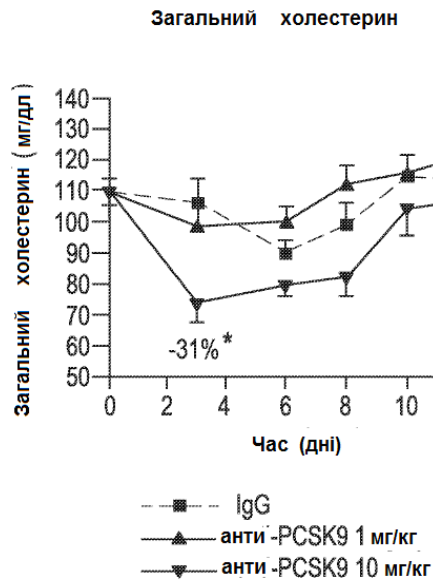
ФІГ. 8А



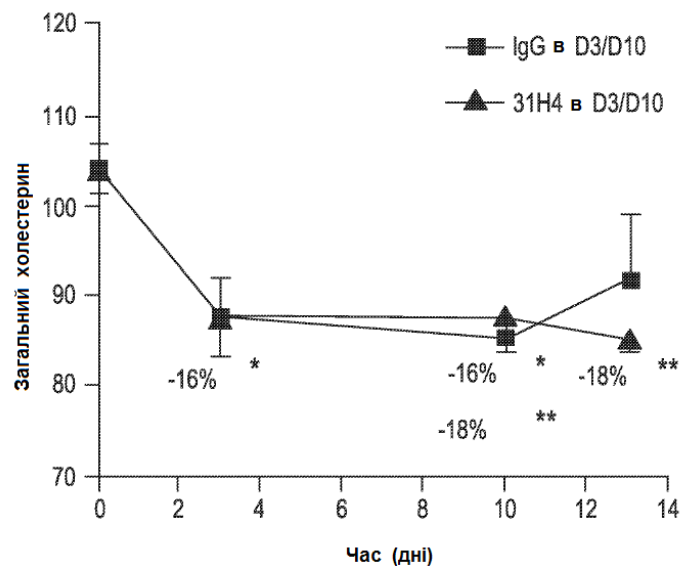
ФІГ. 8В



ФІГ. 9

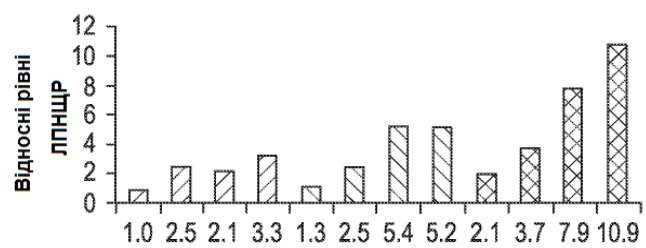
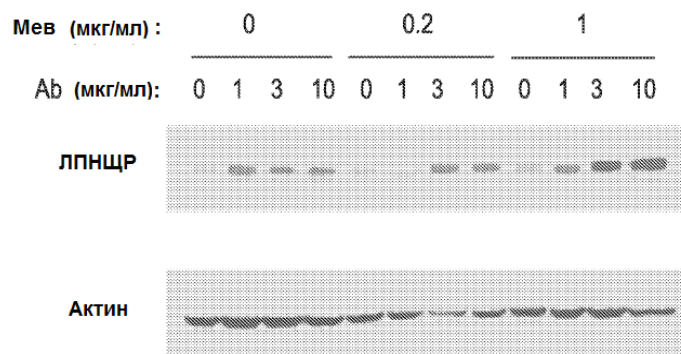


ФІГ. 11А

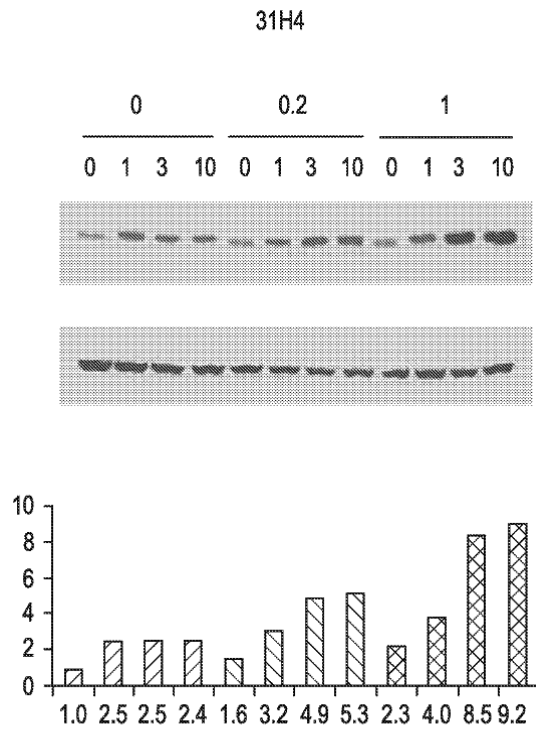


ФІГ. 11В

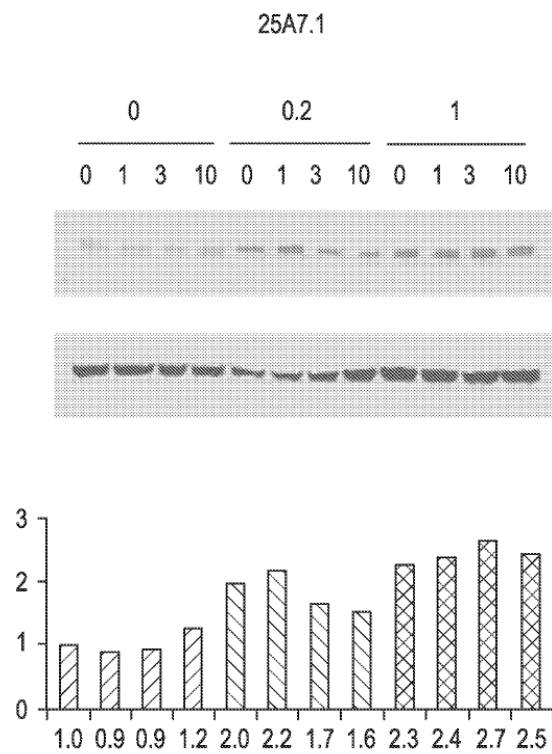
21B12



ФІГ. 12А

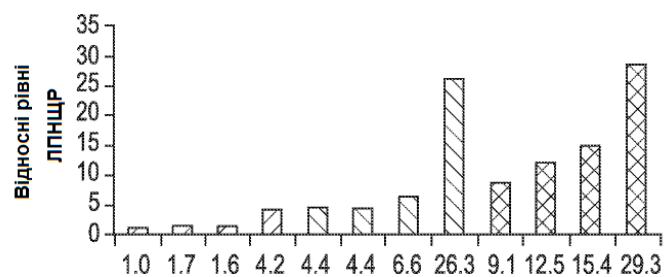
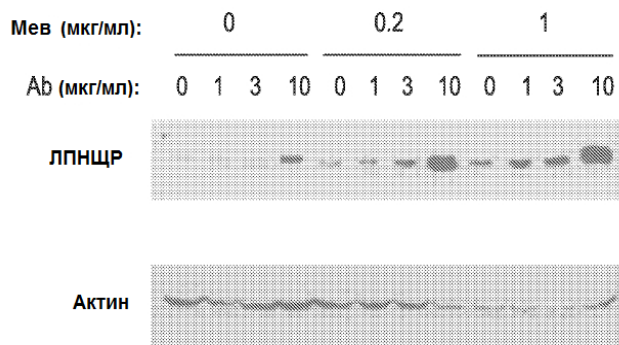


ΦΙΓ. 12B



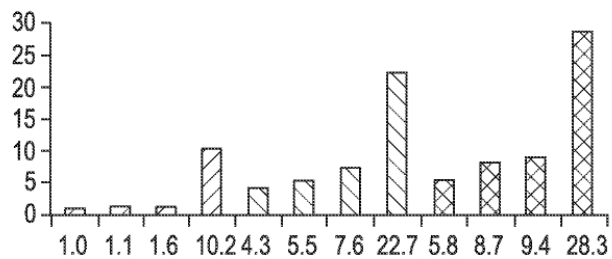
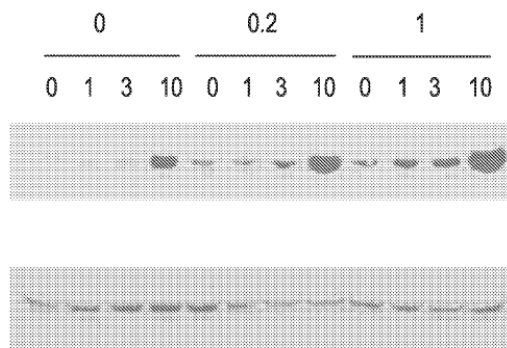
ΦΙΓ. 12C

21B12



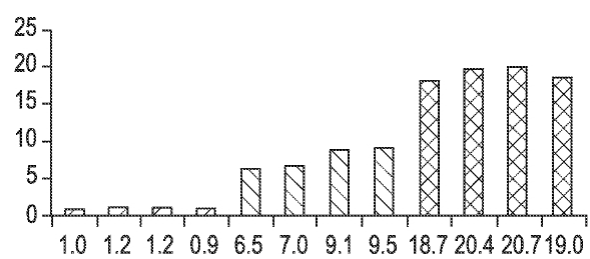
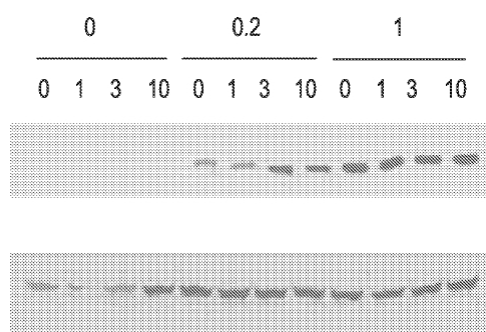
ФІГ. 12D

31H4



ФІГ. 12E

25A7.1



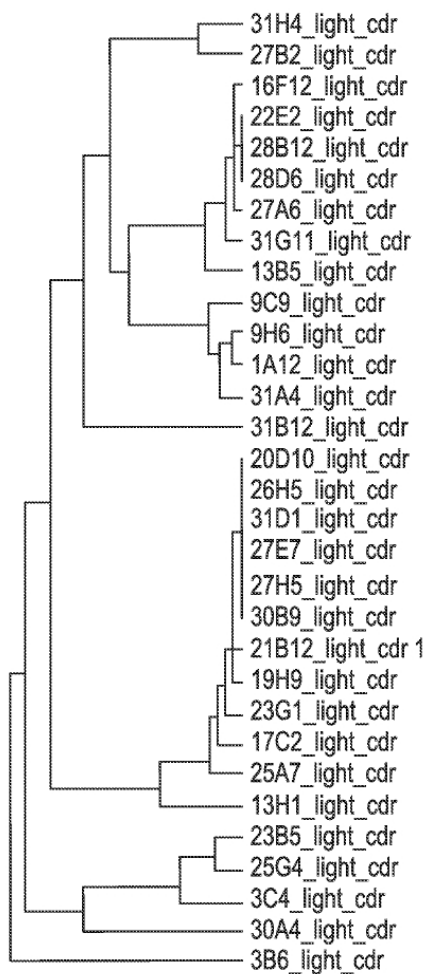
ΦΙΓ. 12F

Легкий ланцюг :

23B5_light_cdr	RASQSI....SSYLN	(SEQ ID NO:209)	AASSLQS	(SEQ ID NO:211)	QQSYSSPIT~~~~~	(SEQ ID NO:213)
25G4_light_cdr	RASQSI....SIYLN	(SEQ ID NO:388)	AAASLQS	(SEQ ID NO:393)	QQSYSPIT~~~~~	(SEQ ID NO:394)
3C4_light_cdr	RASQRI....SNYLS	(SEQ ID NO:219)	AASSLQS	(SEQ ID NO:211)	QQSYSTPLI~~~~~	(SEQ ID NO:235)
30A4_light_cdr	RSSQSLLSHNGYNFLN	(SEQ ID NO:220)	LGSHRAS	(SEQ ID NO:227)	MQVLQTFPT~~~~~	(SEQ ID NO:236)
21B12_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	NSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:395)
23G1_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVTNRPS	(SEQ ID NO:162)	NSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:395)
20D10_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
26H5_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
31D1_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
27E7_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
27H5_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
30B9_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:158)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
19H9_light_cdr	~TGTNSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:389)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTSMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
17C2_light_cdr	~TGTSSDVGGYNSVS	(SEQ ID NO:390)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSTNMV~~~~~	(SEQ ID NO:164)
25A7_light_cdr	~TGTSSDVGRYNSVS	(SEQ ID NO:391)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:162)	SSYTSSSVV~~~~~	(SEQ ID NO:396)
13H1_light_cdr	~TGTSSDVGNYNLVS	(SEQ ID NO:221)	EVSNRPS	(SEQ ID NO:228)	CSYAGSSTLV~~~~~	(SEQ ID NO:237)
31H4_light_cdr	~TGSNSNIGAGYDVH	(SEQ ID NO:222)	GNSNRPS	(SEQ ID NO:229)	QSYDSSLGSGV~~~~~	(SEQ ID NO:238)
27B2_light_cdr	~TGSNSNIGAHYDVH	(SEQ ID NO:223)	GNTYRPS	(SEQ ID NO:230)	QSYDSSLGSGV~~~~~	(SEQ ID NO:239)
9H6_light_cdr	~SGSSSNIGSNT.VN	(SEQ ID NO:197)	SNNRPS	(SEQ ID NO:199)	AAWDDSLN.WV~~~~~	(SEQ ID NO:397)
1A12_light_cdr	~SGSSSNIGSNT.VN	(SEQ ID NO:197)	SNNRPS	(SEQ ID NO:199)	AAWDDSLN.WV~~~~~	(SEQ ID NO:397)
9C9_light_cdr	~SGSSSNIGSNT.VN	(SEQ ID NO:381)	RNNRPS	(SEQ ID NO:392)	AAWDDSLN.WV~~~~~	(SEQ ID NO:397)
31A4_light_cdr	~SGSSSNIGSNT.VN	(SEQ ID NO:197)	SNNRPS	(SEQ ID NO:231)	AVWDDSLNGV~~~~~	(SEQ ID NO:240)
22E2_light_cdr	~SGSSSNIGNNF.VS	(SEQ ID NO:182)	DYNKRPS	(SEQ ID NO:183)	GTWDDSLSGYV~~~~~	(SEQ ID NO:185)
28B12_light_cdr	~SGSSSNIGNNF.VS	(SEQ ID NO:182)	DYNKRPS	(SEQ ID NO:183)	GTWDDSLSGYV~~~~~	(SEQ ID NO:185)
28D6_light_cdr	~SGSSSNIGNNF.VS	(SEQ ID NO:182)	DYNKRPS	(SEQ ID NO:183)	GTWDDSLSGYV~~~~~	(SEQ ID NO:185)
16F12_light_cdr	~SGSSSNIGNNF.VS	(SEQ ID NO:182)	DYNKRPS	(SEQ ID NO:183)	GTWDDSLSAYV~~~~~	(SEQ ID NO:185)
27A6_light_cdr	~SGSSSNIGNNF.VS	(SEQ ID NO:182)	DYNKRPS	(SEQ ID NO:183)	GTWDDSLSAYV~~~~~	(SEQ ID NO:398)
31G11_light_cdr	~SGSSSNIGNNF.VS	(SEQ ID NO:182)	DYNKRPS	(SEQ ID NO:184)	GTWDDSLSAYV~~~~~	(SEQ ID NO:399)
13B5_light_cdr	~SGSSSNIGNNY.VS	(SEQ ID NO:224)	DNNRPS	(SEQ ID NO:232)	GTWDDSLSAVV~~~~~	(SEQ ID NO:241)
31B12_light_cdr	~SGDKLGDKYAC.	(SEQ ID NO:225)	QNTKWEL	(SEQ ID NO:233)	QAWDDSTVV~~~~~	(SEQ ID NO:242)
3B6_light_cdr	~~~~TLSSGYSSYEVD	(SEQ ID NO:226)	VDITGGIV	(SEQ ID NO:234)	SDYHCGADHGSGTNFVVV	(SEQ ID NO:243)

Консенсус

ФІГ. 13A



10.00

Заміни на 100 залишків

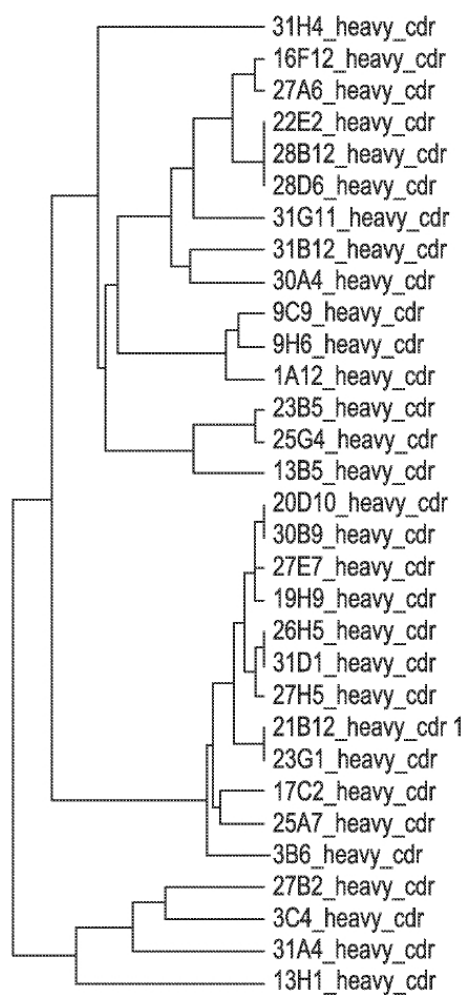
ФІГ. 13B

Важкий ланцюг:

20D10_heavy_cdr	--GYPLTSYGIS (SEQ ID NO:168)	WISAYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
30B9_heavy_cdr	--GYPLTSYGIS (SEQ ID NO:168)	WISAYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
27E7_heavy_cdr	--GYSLTSYGIS (SEQ ID NO:366)	WISAYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
19H9_heavy_cdr	--GYALTSYGIS (SEQ ID NO:367)	WISAYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
21B12_heavy_cdr	--GYTLTSYGIS (SEQ ID NO:368)	WVSFYNG.NTN AOKLQG (SEQ ID NO:175)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
23G1_heavy_cdr	--GYTLTSYGIS (SEQ ID NO:368)	WVSFYNG.NTN AOKLQG (SEQ ID NO:175)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
26H5_heavy_cdr	--GYTLTSYGIS (SEQ ID NO:368)	WISFYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
31D1_heavy_cdr	--GYTLTSYGIS (SEQ ID NO:368)	WISFYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
27H5_heavy_cdr	--GYTLTSYGIS (SEQ ID NO:368)	WISVYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:174)	GYGMDV~~~~~ (SEQ ID NO:180)
17C2_heavy_cdr	--GYSFTSYGIS (SEQ ID NO:369)	WVSAYNG.NTN AOKFQG (SEQ ID NO:178)	GYVMDV~~~~~ (SEQ ID NO:387)
25A7_heavy_cdr	--GYTFPSYGIS (SEQ ID NO:370)	WISAYNG.NTN AEKLQG (SEQ ID NO:179)	GYVMDV~~~~~ (SEQ ID NO:387)
3B6_heavy_cdr	--GYTFSSYGIS (SEQ ID NO:244)	WISTYNG.NTN AOKVQG (SEQ ID NO:252)	GYTRDY~~~~~ (SEQ ID NO:261)
9C9_heavy_cdr	--GPTFSSYWMS (SEQ ID NO:371)	NIKQDGS.EKY VDSVKG (SEQ ID NO:377)	E...SNWGFAPDI (SEQ ID NO:385)
9H6_heavy_cdr	--GPTFSRYWMS (SEQ ID NO:372)	NIKHGGS.EKY VDSVKG (SEQ ID NO:378)	E...SNWGFAPDV (SEQ ID NO:386)
1A12_heavy_cdr	--GLTFSNFWM (SEQ ID NO:373)	NIKQDGS.EKY VDSVKG (SEQ ID NO:377)	E...SNWGFAPDI (SEQ ID NO:385)
23B5_heavy_cdr	--GPTFSSYAMN (SEQ ID NO:374)	TISGSGD.NTY ADSVKG (SEQ ID NO:379)	KFVLMVYAMLDY~ (SEQ ID NO:218)
25G4_heavy_cdr	--GPTFSSYAMN (SEQ ID NO:374)	TISGSGG.NTY ADSVKG (SEQ ID NO:380)	KFVLMVYAMLDY~ (SEQ ID NO:218)
13B5_heavy_cdr	--GPTFSSYAMS (SEQ ID NO:245)	TISGSGG.RTY ADSVKG (SEQ ID NO:253)	E...VGSPPFDY~ (SEQ ID NO:262)
22E2_heavy_cdr	--GPTFSSFGMH (SEQ ID NO:188)	LIWNDGS.NKY ADSVKG (SEQ ID NO:381)	AIAAL.YYYYGMDV (SEQ ID NO:195)
28B12_heavy_cdr	--GPTFSSFGMH (SEQ ID NO:188)	LIWNDGS.NKY ADSVKG (SEQ ID NO:381)	AIAAL.YYYYGMDV (SEQ ID NO:195)
28D6_heavy_cdr	--GPTFSSFGMH (SEQ ID NO:188)	LIWNDGS.NKY ADSVKG (SEQ ID NO:381)	AIAAL.YYYYGMDV (SEQ ID NO:195)
16F12_heavy_cdr	--GPTFSSFGMH (SEQ ID NO:375)	LIWSDGS.DEY ADSVKG (SEQ ID NO:382)	AIAAL.YYYYGMDV (SEQ ID NO:195)
27A6_heavy_cdr	--GPTFSSFGMH (SEQ ID NO:375)	LIWSDGS.DKY ADSVKG (SEQ ID NO:383)	AIAAL.YYYYGMDV (SEQ ID NO:195)
31G11_heavy_cdr	--GPTFRSYGMH (SEQ ID NO:376)	LIWHDGS.NTY VDSVKG (SEQ ID NO:384)	GIAVA.YYYYGMDV (SEQ ID NO:196)
30A4_heavy_cdr	--GPTFSSYGMH (SEQ ID NO:246)	VIWYDGS.DKY ADSVKG (SEQ ID NO:254)	ETGPLKLYYYYGMDV (SEQ ID NO:263)
31B12_heavy_cdr	--GPTFSSYGMH (SEQ ID NO:246)	IIWYDGS.NKY ADSVKG (SEQ ID NO:255)	R.GGLAARPGGMDV (SEQ ID NO:264)
31H4_heavy_cdr	--GPTFSSYSMN (SEQ ID NO:247)	SISSSSS.YIS ADSVKG (SEQ ID NO:256)	DYDFWSAYYDAFDV (SEQ ID NO:265)
27B2_heavy_cdr	GGSISSGGYYWS (SEQ ID NO:248)	YIYNSGSTY..NPSSLKS (SEQ ID NO:257)	ED.TAMVPY.FDY~ (SEQ ID NO:266)
3C4_heavy_cdr	GGSISSSDYYWS (SEQ ID NO:249)	YIYNSGSTY..NPSSLKS (SEQ ID NO:258)	GG.VTYYYYAMDV~ (SEQ ID NO:267)
31A4_heavy_cdr	GGSFSA..XYWN (SEQ ID NO:250)	EINHSGRTD..NPSSLKS (SEQ ID NO:259)	GQ.LVPFDY~~~~~ (SEQ ID NO:268)
13H1_heavy_cdr	GDSVSSNSAAWN (SEQ ID NO:251)	RTYYSRKWKYN SVSVKS (SEQ ID NO:260)	GGPTAAFDY~~~~~ (SEQ ID NO:269)

Консенсус

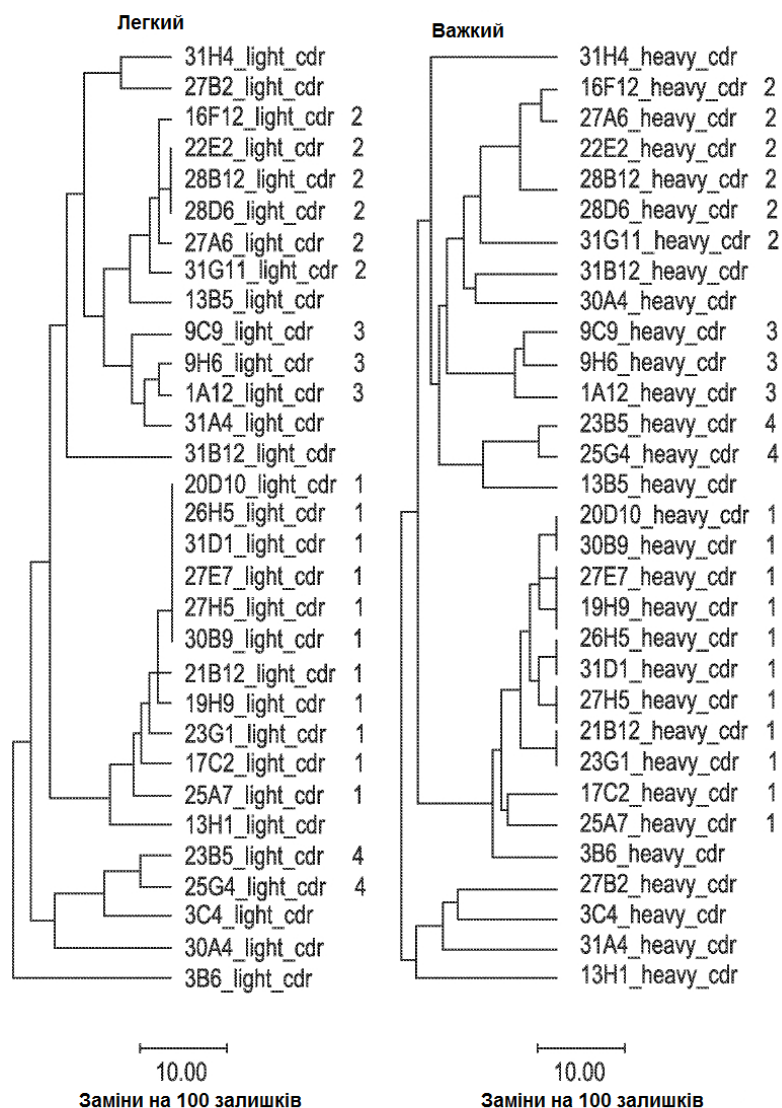
ФІГ.13С



10.00

Заміни на 100 залишків

ФІГ. 13D



ФІГ. 13Е

Консенсус для Групи 1:

20D10_light_heavy_cdr	TGTSUAGINCA	(SEQ ID NO:158)	LVNKKPS	(SEQ ID NO:162)	SDTSTSTV	(SEQ ID NO:164)
30B9_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:158)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:164)
27B2_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:158)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:164)
19H9_light_heavy_cdr	N	(SEQ ID NO:159)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:164)
21B12_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:158)	S	(SEQ ID NO:162)	N	(SEQ ID NO:165)
23G1_light_heavy_cdr	N	(SEQ ID NO:158)	T	(SEQ ID NO:163)	N	(SEQ ID NO:165)
26H5_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:158)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:164)
31D1_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:158)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:164)
27H5_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:158)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:164)
17C2_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:160)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:166)
25A7_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:161)	S	(SEQ ID NO:162)	S	(SEQ ID NO:167)
20D10_light_heavy_cdr	GVPTSTVGS	(SEQ ID NO:168)	WTSAYNGNTYAGKVG	(SEQ ID NO:174)	GVGMDV	(SEQ ID NO:180)
30B9_light_heavy_cdr	PLT	(SEQ ID NO:168)	I	(SEQ ID NO:174)	C	(SEQ ID NO:180)
27B2_light_heavy_cdr	SLT	(SEQ ID NO:169)	I	(SEQ ID NO:174)	C	(SEQ ID NO:180)
19H9_light_heavy_cdr	ALT	(SEQ ID NO:170)	I	(SEQ ID NO:174)	C	(SEQ ID NO:180)
21B12_light_heavy_cdr	TLT	(SEQ ID NO:171)	V	(SEQ ID NO:175)	C	(SEQ ID NO:180)
23G1_light_heavy_cdr	TLT	(SEQ ID NO:171)	V	(SEQ ID NO:175)	C	(SEQ ID NO:180)
26H5_light_heavy_cdr	TLT	(SEQ ID NO:171)	I	(SEQ ID NO:176)	C	(SEQ ID NO:180)
31D1_light_heavy_cdr	TLT	(SEQ ID NO:171)	I	(SEQ ID NO:176)	C	(SEQ ID NO:180)
27H5_light_heavy_cdr	TLT	(SEQ ID NO:171)	I	(SEQ ID NO:177)	C	(SEQ ID NO:180)
17C2_light_heavy_cdr	SFT	(SEQ ID NO:172)	V	(SEQ ID NO:178)	V	(SEQ ID NO:181)
25A7_light_heavy_cdr	TFP	(SEQ ID NO:173)	I	(SEQ ID NO:179)	V	(SEQ ID NO:181)

Консенсус для Групи 2:

22E2_light_heavy_cdr	SGSSNIGNFFV	(SEQ ID NO:182)	DTNKKPS	(SEQ ID NO:183)	GVNSSLSCM	(SEQ ID NO:185)
28B12_light_heavy_cdr		(SEQ ID NO:182)	T	(SEQ ID NO:183)	C	(SEQ ID NO:185)
28D6_light_heavy_cdr		(SEQ ID NO:182)	T	(SEQ ID NO:183)	C	(SEQ ID NO:185)
16F12_light_heavy_cdr		(SEQ ID NO:182)	Y	(SEQ ID NO:183)	A	(SEQ ID NO:186)
27A6_light_heavy_cdr		(SEQ ID NO:182)	Y	(SEQ ID NO:183)	A	(SEQ ID NO:187)
31G11_light_heavy_cdr		(SEQ ID NO:182)	S	(SEQ ID NO:184)	A	(SEQ ID NO:186)
22E2_light_heavy_cdr	GPTSCFSGK	(SEQ ID NO:188)	ITNKSNTYAGVSG	(SEQ ID NO:191)	ATRALTYTCMV	(SEQ ID NO:195)
28B12_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:188)	N	(SEQ ID NO:191)	A	(SEQ ID NO:195)
28D6_light_heavy_cdr	S	(SEQ ID NO:188)	N	(SEQ ID NO:191)	A	(SEQ ID NO:195)
16F12_light_heavy_cdr	N	(SEQ ID NO:189)	S	(SEQ ID NO:192)	A	(SEQ ID NO:195)
27A6_light_heavy_cdr	N	(SEQ ID NO:188)	S	(SEQ ID NO:193)	A	(SEQ ID NO:195)
31G11_light_heavy_cdr	R	(SEQ ID NO:190)	H	(SEQ ID NO:194)	G	(SEQ ID NO:196)

ФІГ. 13F

Консенсус для Группы 3:

```

9H6_light_heavy_cdr  SGSSSNVGSNTYV (SEQ ID NO:197)  SNHRPS (SEQ ID NO:199)  AANDSLNMY (SEQ ID NO:201)
1A12_light_heavy_cdr  K (SEQ ID NO:198)  S K S (SEQ ID NO:199)
9C9_light_heavy_cdr  K (SEQ ID NO:198)  R C L (SEQ ID NO:200)
*****
9H6_light_heavy_cdr  GTTFSRYVMS (SEQ ID NO:202)  NIKHGGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO:205)  ESNWGFAPDV (SEQ ID NO:207)
1A12_light_heavy_cdr  L NP (SEQ ID NO:203)  Q (SEQ ID NO:206)  I (SEQ ID NO:208)
9C9_light_heavy_cdr  F SW (SEQ ID NO:204)  Q (SEQ ID NO:206)  H (SEQ ID NO:208)
*****

```

Консенсус для Группы 4:

```

23B5_light_heavy_cdr  SASGSIISYIN (SEQ ID NO:209)  AASSIQ (SEQ ID NO:211)  CQSYSPFI (SEQ ID NO:213)
25G4_light_heavy_cdr  I (SEQ ID NO:210)  A (SEQ ID NO:212)  A (SEQ ID NO:214)
*****
23B5_light_heavy_cdr  GTTFSRYVMS (SEQ ID NO:215)  TISCSEDNITYYADSVKG (SEQ ID NO:216)  KFLNXYVAMLDY (SEQ ID NO:218)
25G4_light_heavy_cdr  G (SEQ ID NO:217)
*****

```

ФИГ. 13G**Группа 1 (11 членів)**

	LV_CDR1	SEQ ID NO:	LV_CDR2	SEQ ID NO:	LV_CDR3	SEQ ID NO:	H_CDR1	SEQ ID NO:	H_CDR2	SEQ ID NO:	H_CDR3	SEQ ID NO:
1												58
Консенсус	TGTSSDVGGSYVS	305	EVSNRPS	306	SSYTSTSMV	307	SYGIS	308	WISAYNGNTNYAQKVG	309	GYGMDV	310
25A7R.....	311	312S.V.	313	308E.L..	314	..V...	315
17C2A.....	316	312N..	317	308	..V.....F..	318	..V...	315
21B12	305	312	N.....	319	308	..V.F.....L..	320	310
23G1	305	..T.....	321	N.....	319	308	..V.F.....L..	320	310
19H9N.....	322	312	307	308	309	310
27H5	305	312	307	308	..V.....	323	310
26H5	305	312	307	308	..F.....	324	310
31D1	305	312	307	308	..F.....	324	310
27E7	305	312	307	308	309	310
26D10	305	312	307	308	309	310
30B9	305	312	307	308	309	310

Группа 2 (6 членів)**Легкий ланцюг**

	LV_CDR1	SEQ ID NO:	LV_CDR2	SEQ ID NO:	LV_CDR3	SEQ ID NO:
1						
Консенсус	SGSSSNIGNNEVS	325	DYNKRPS	326	GTWDSLSGVV	327
31G11	325	..S.....	331A..	332
28D6	325	326	327
28B12	325	326	327
22E2	325	326	327
16F12	325	326A..	332
27A6	325	326S..	337

ФИГ. 13H**Группа 2, продовження****Важкий ланцюг :**

	H_CDR1	SEQ ID NO:	H_CDR2	SEQ ID NO:	H_CDR3	SEQ ID NO:
1						66
Консенсус	SFGMH	328	LIWNDGSNKYYADSVKG	329	AIAALYYYYGMDV	330
31G11	..Y...	333	...H....T..V....	334	G..VA.....	335
28D6	328	329	330
28B12	328	329	330
22E2	328	329	330
16F12	328	...S...DE.....	336	330
27A6	328	...S...D.....	338	330

ФИГ. 13I

Група 3 (3 члени)

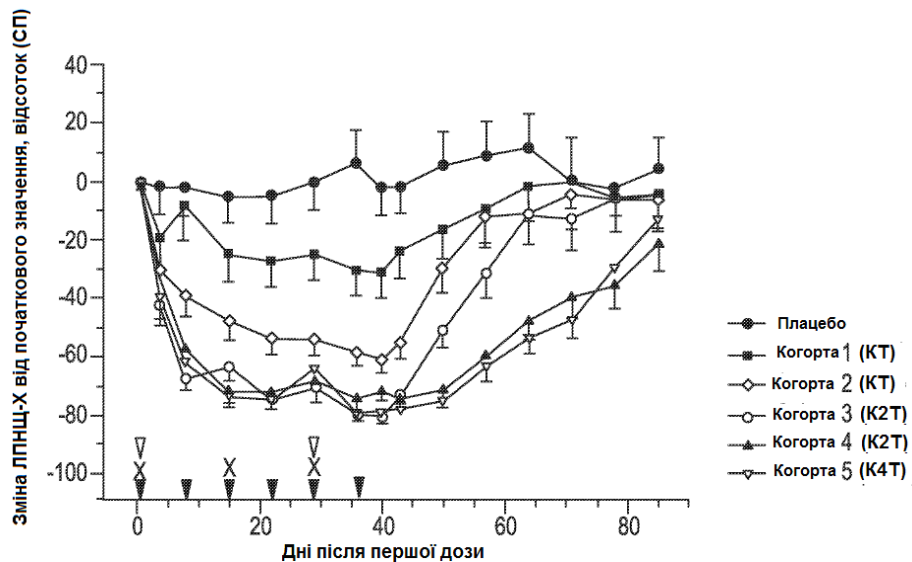
	LV_CDR1	SEQ	LV_CDR2	SEQ	LV_CDR3	SEQ	H_CDR1	SEQ	H_CDR2	SEQ	H_CDR3	SEQ
	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID
	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:
1												62
Консенсус	SGSSSNIGSKTVN	339	SNNRRPS	340	AAWDDSLNWV	341	YWMS	342	NIKQDGSEKYYVDSVKG	343	ESNWGFADF	344
9H6N...	345	340	341	R....	346	...H.....	347V	348
9C9	339	R..Q...L	349	341	S....	350	343	344
1A12	339	340	341	NF...	351	343	344

Група 4 (2 члени)

	KV_CDR1	SEQ	KV_CDR2	SEQ	KV_CDR3	SEQ
	ID	ID	ID	ID	ID	ID
	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:
1						
Консенсус	RASQSIIS YLN	352	AA SLQS	353	QSYS PIT	354
25G4I....	355	..A....	356A...	357
23B5S...	358	..S....	359S...	360

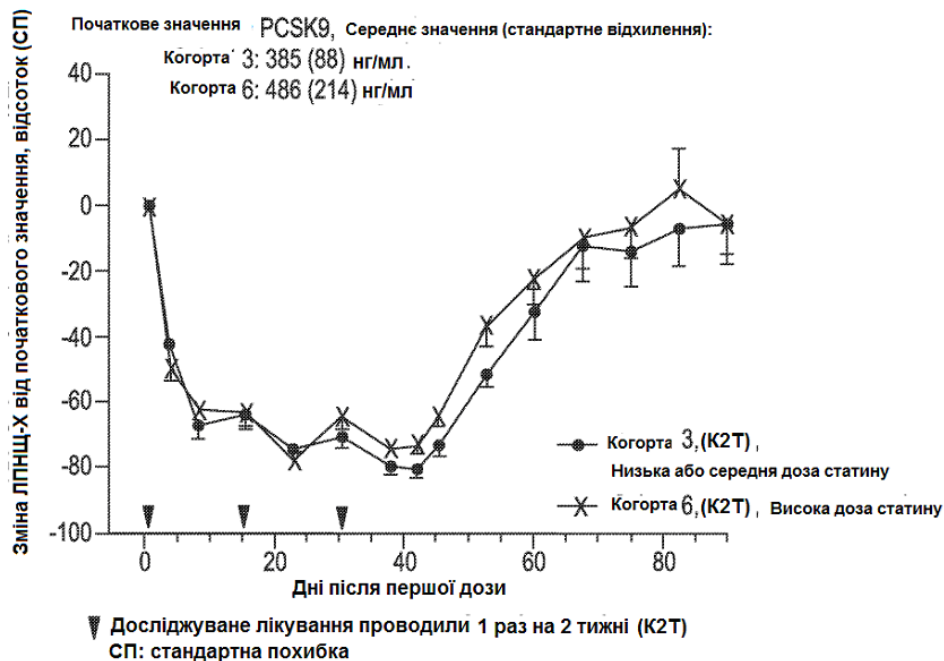
	H_CDR1	SEQ	H_CDR2	SEQ	H_CDR3	SEQ
	ID	ID	ID	ID	ID	ID
	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:	NO:
71						
Консенсус	SYAMN	361	TISGSG NTYYADSVKG	362	KFVLMVYAMLDY	363
25G4	361G.....	364	363
23B5	361D.....	365	363

ФІГ. 13J

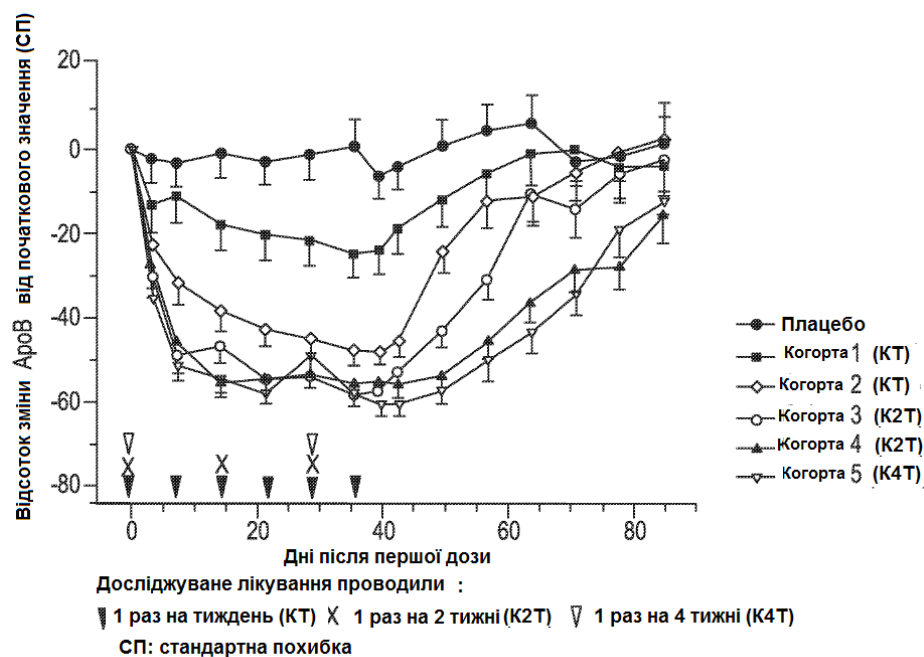


Досліджуване лікування проводили
 ▽ 1 раз на тиждень (КТ) X 1 раз на 2 тижні (K2T) ▽ 1 раз на 4 тижні (K4T)
 СП: стандартна похибка

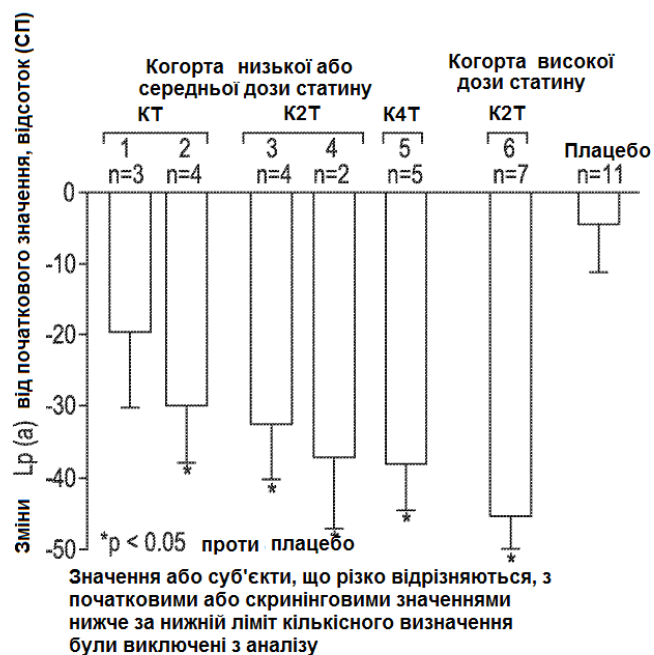
ФІГ. 14



ФІГ. 15

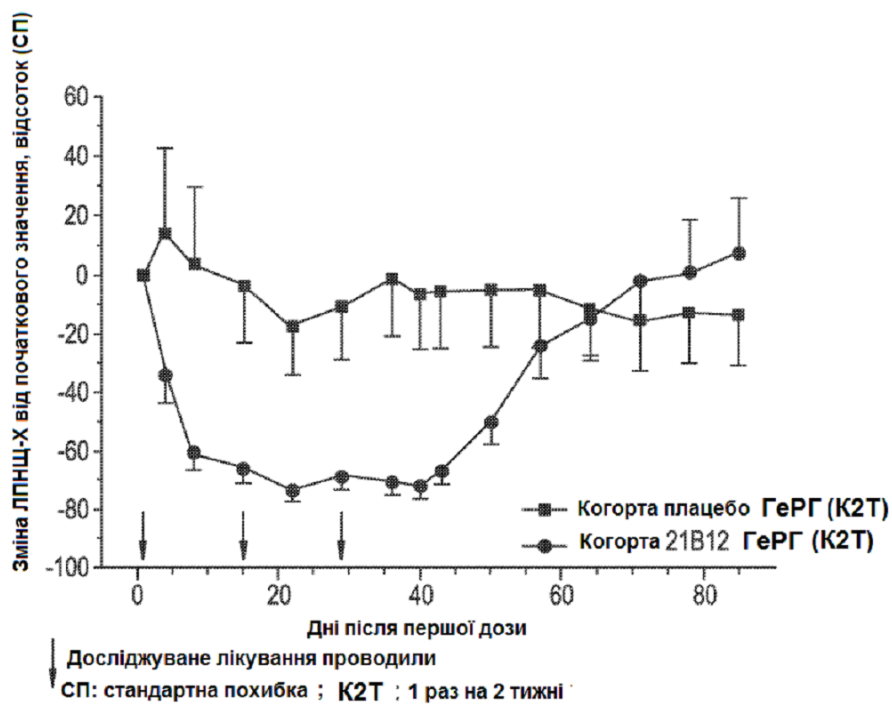


ФІГ. 16

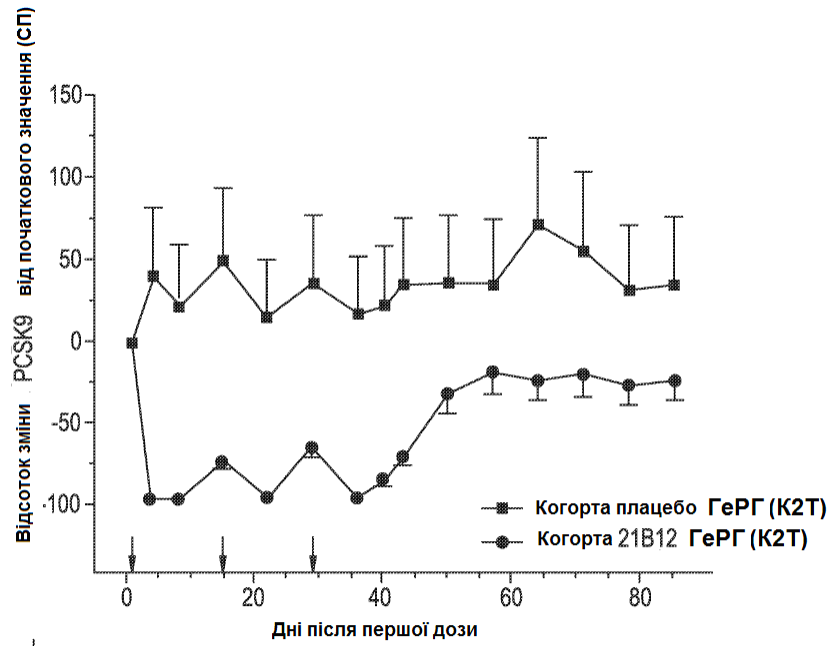


СП: стандартна похибка ; KT : 1 раз на тиждень ; K2T : 2 рази на тиждень ; K4T : 4 рази на тиждень

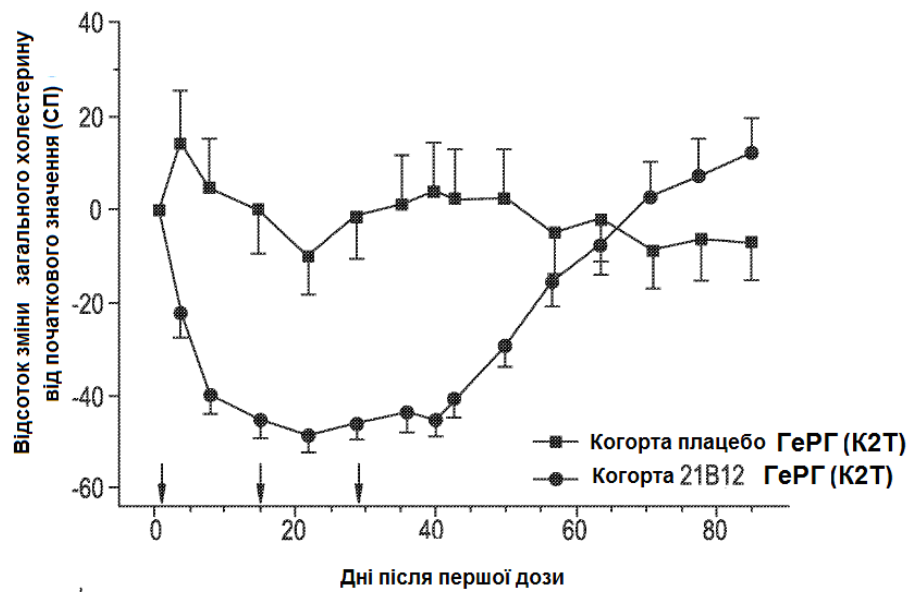
ФІГ. 17



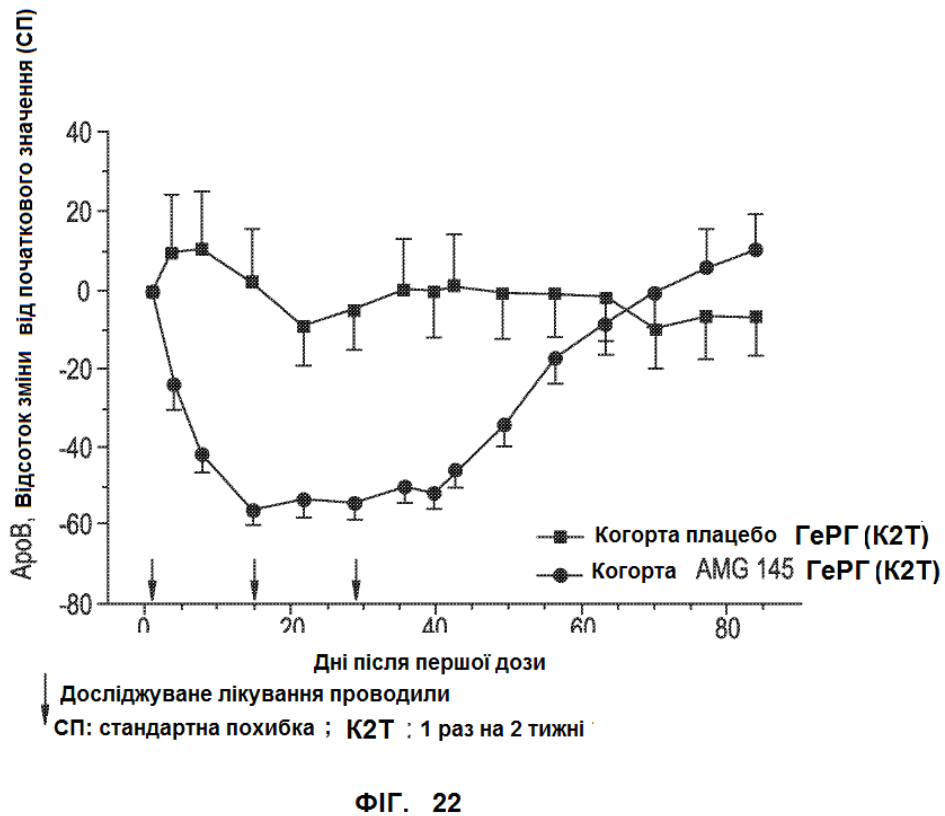
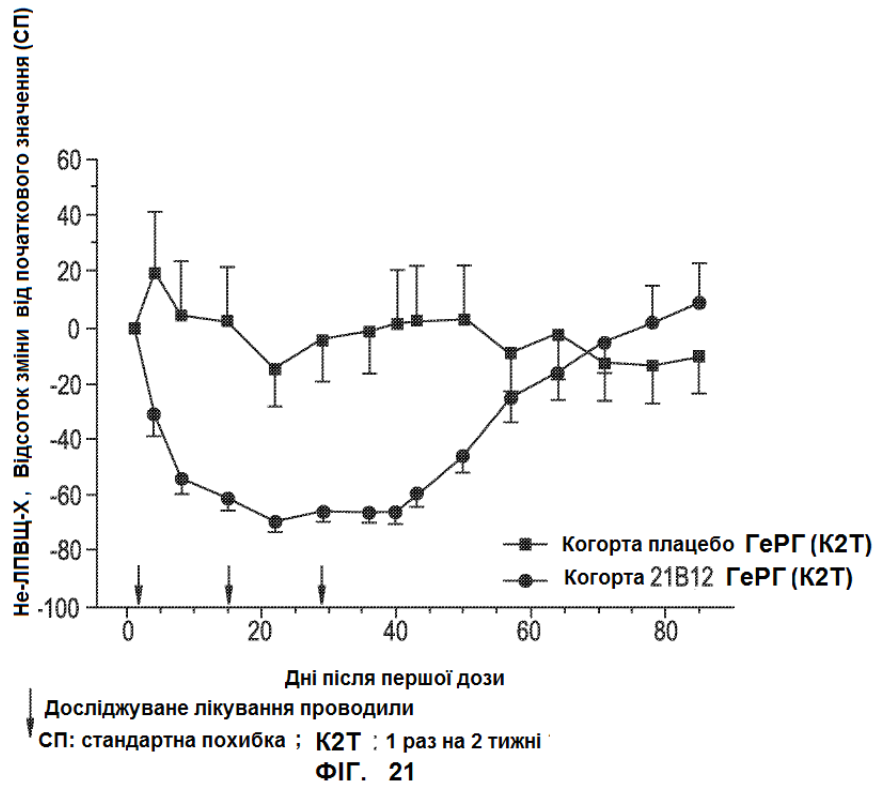
ФІГ. 18

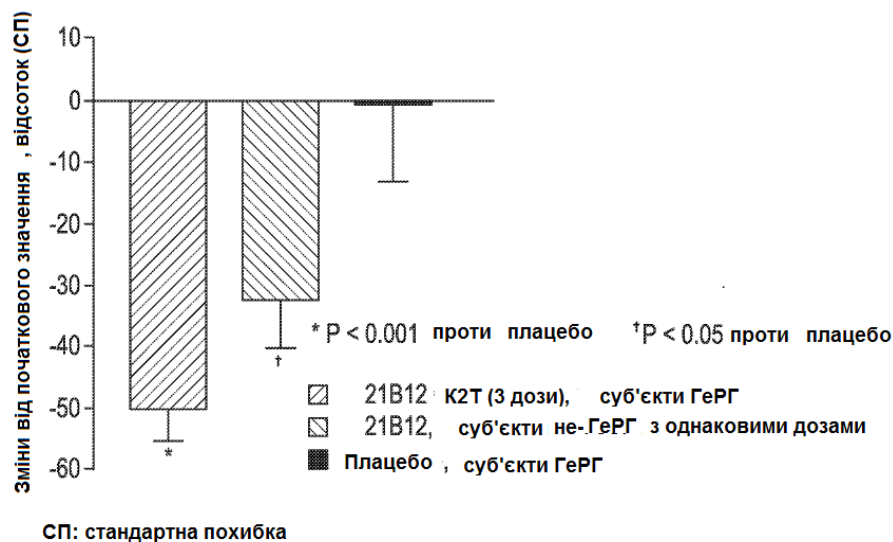


ФІГ. 19

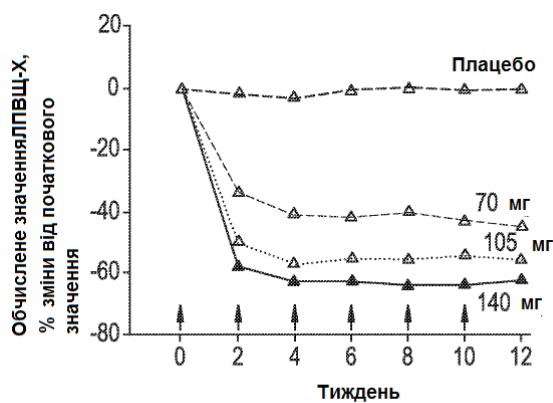


ФІГ. 20

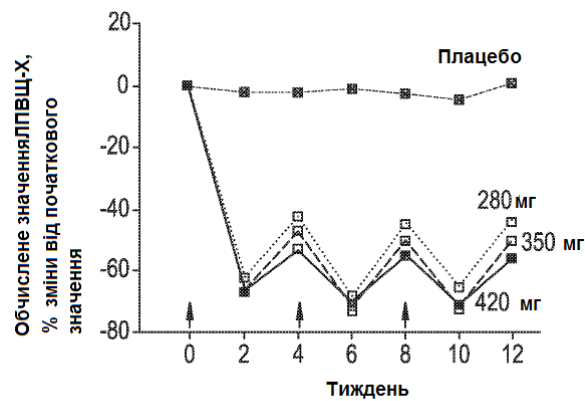




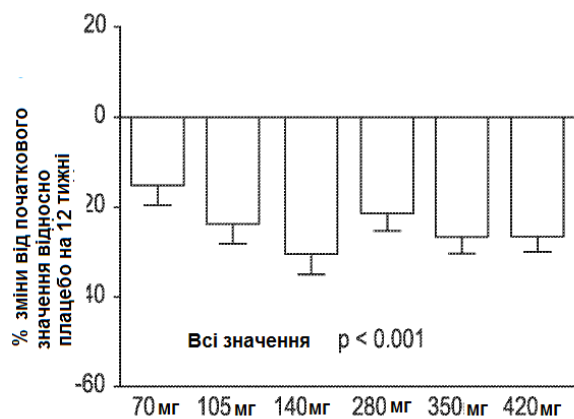
ФІГ. 23



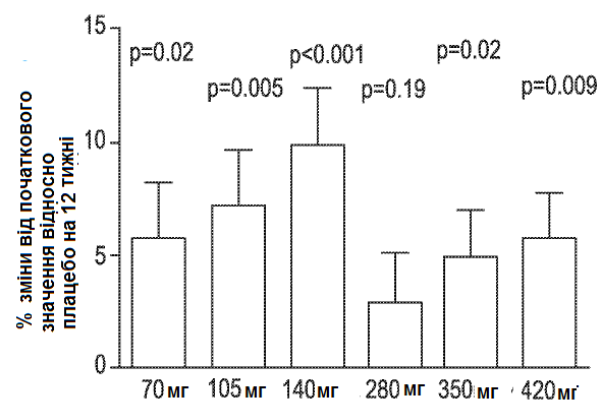
ФІГ. 24А



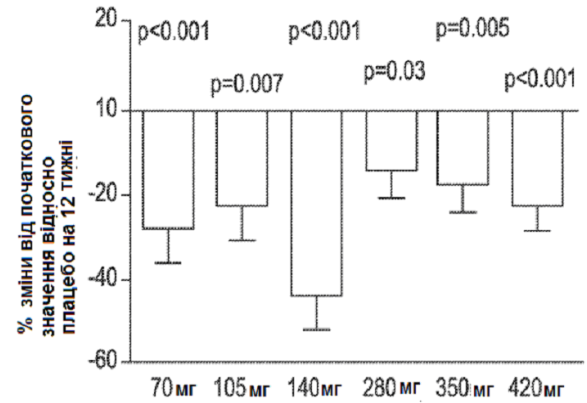
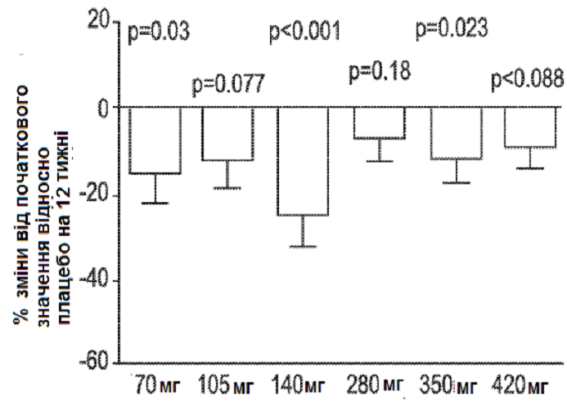
ФІГ. 24В



ФІГ. 25А

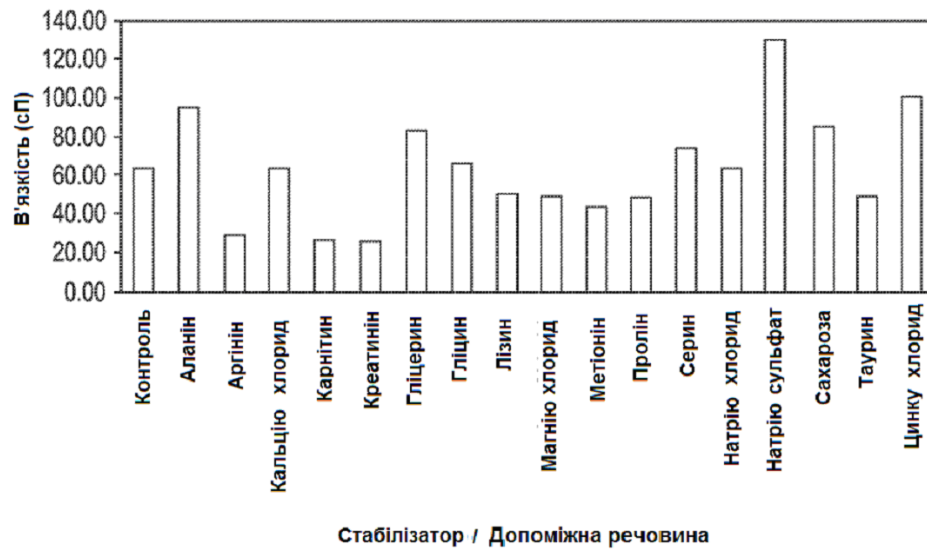


ФІГ. 25В

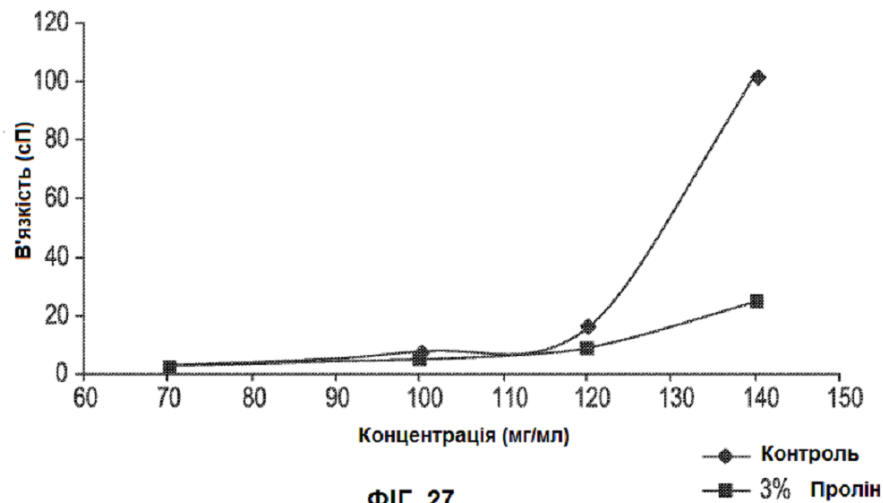


ФІГ. 25C

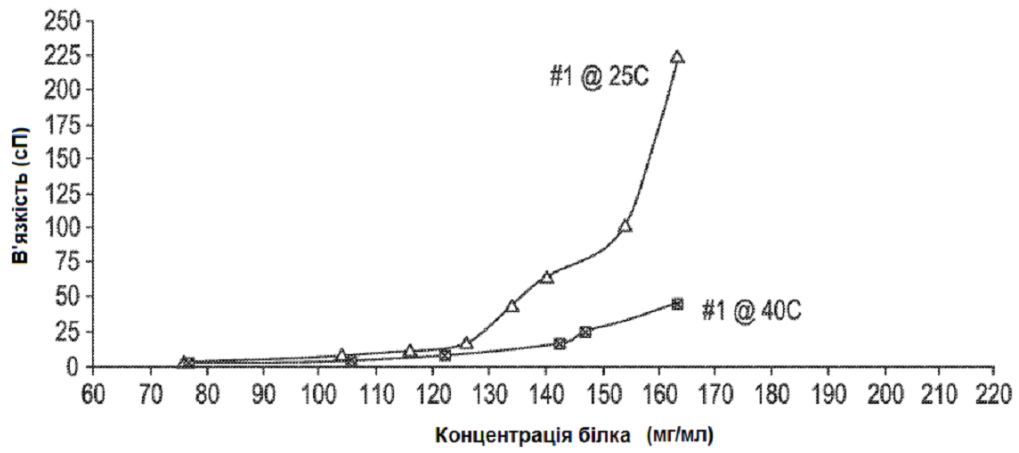
ФІГ. 25D



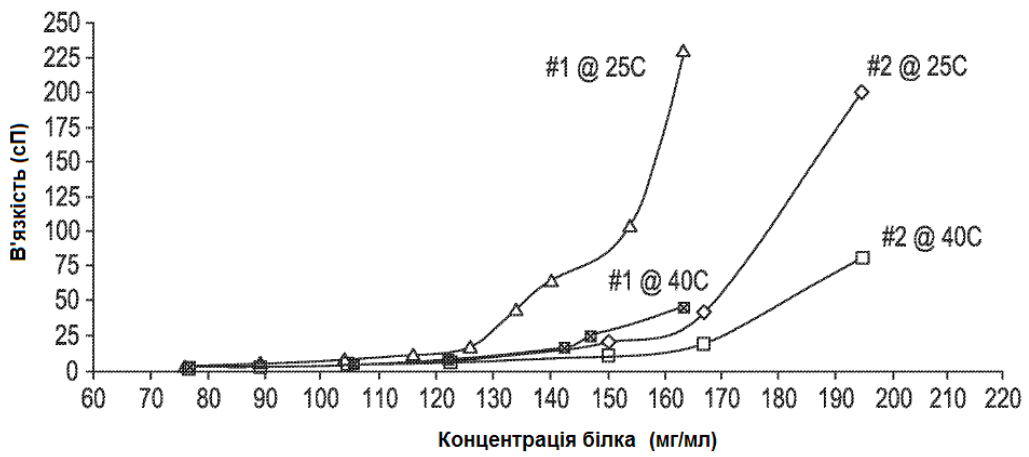
ФІГ. 26



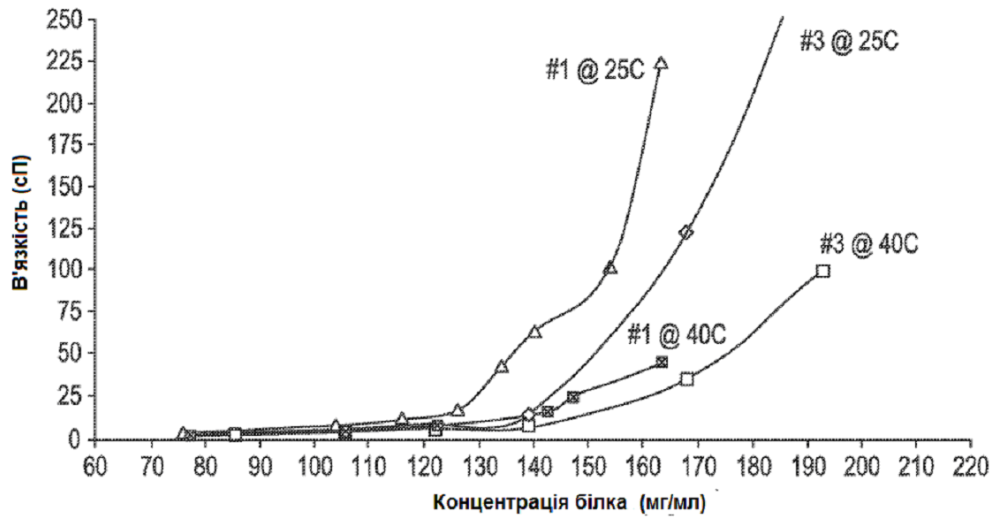
ФІГ. 27



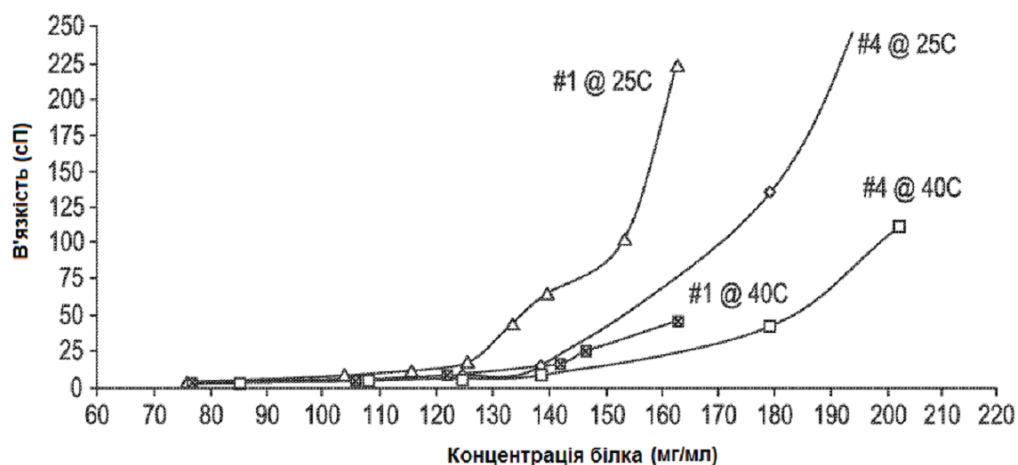
ФІГ. 28А



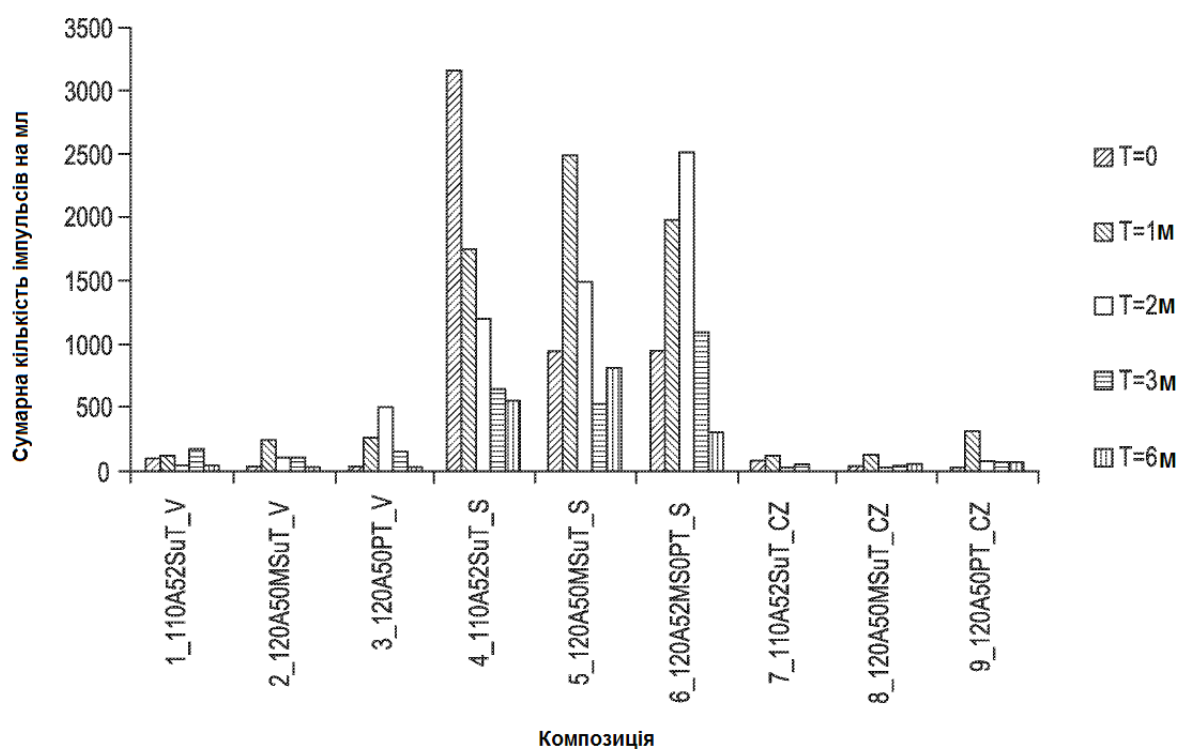
ФІГ. 28В



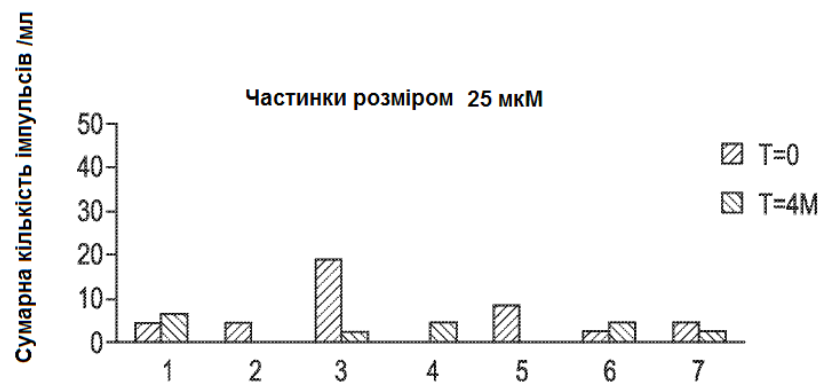
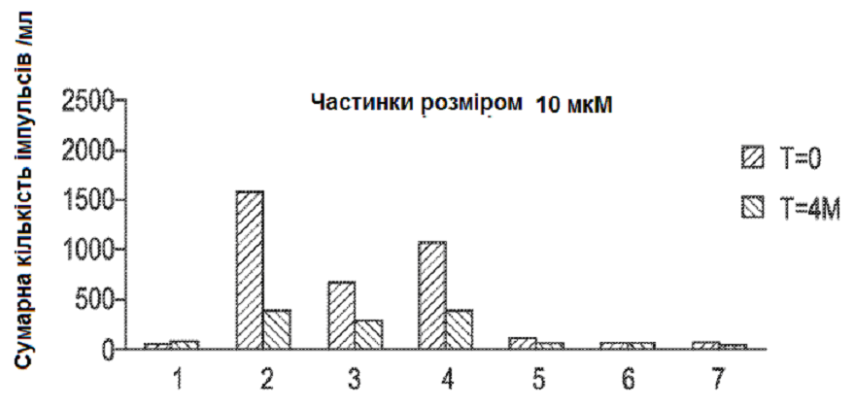
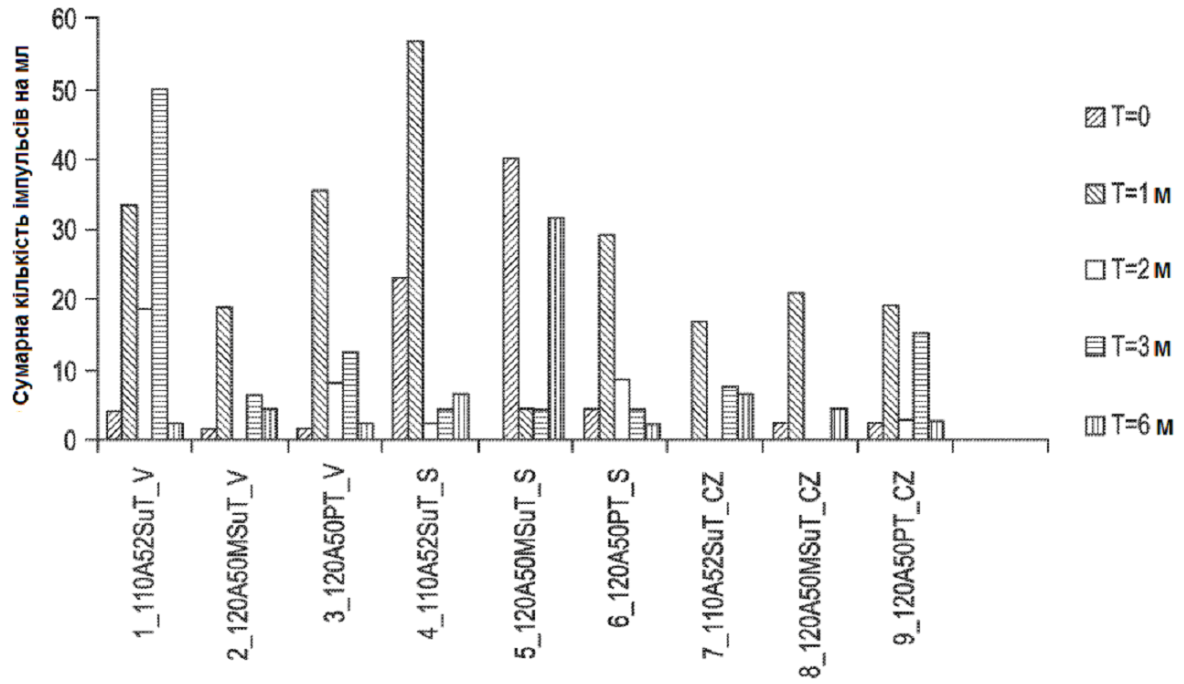
ФІГ. 28С

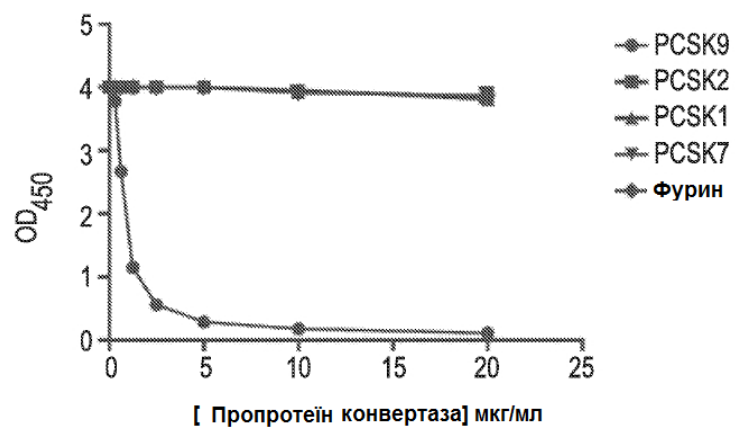


ФІГ. 28D

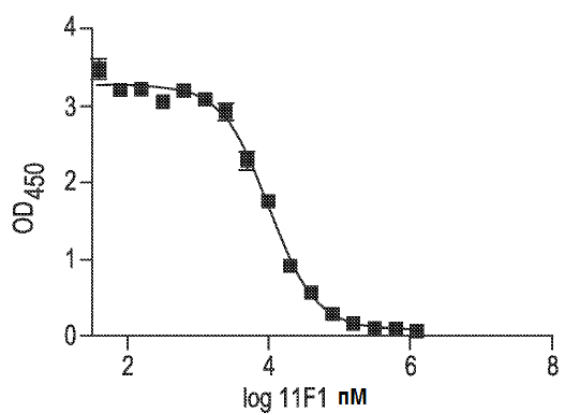


ФІГ. 29A

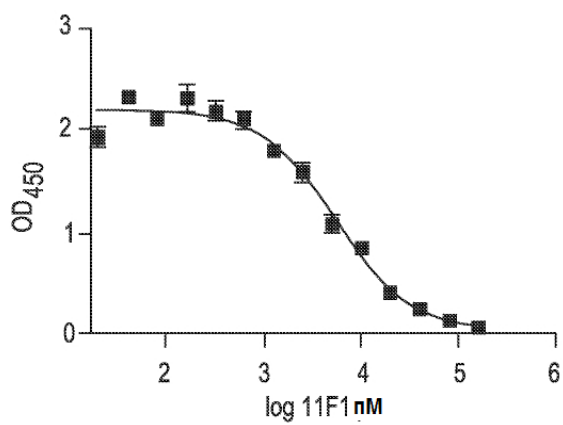




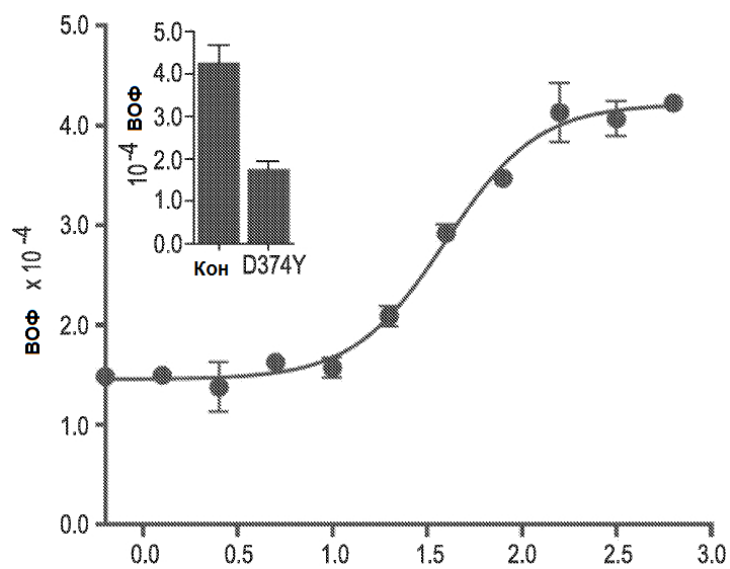
ФІГ. 31



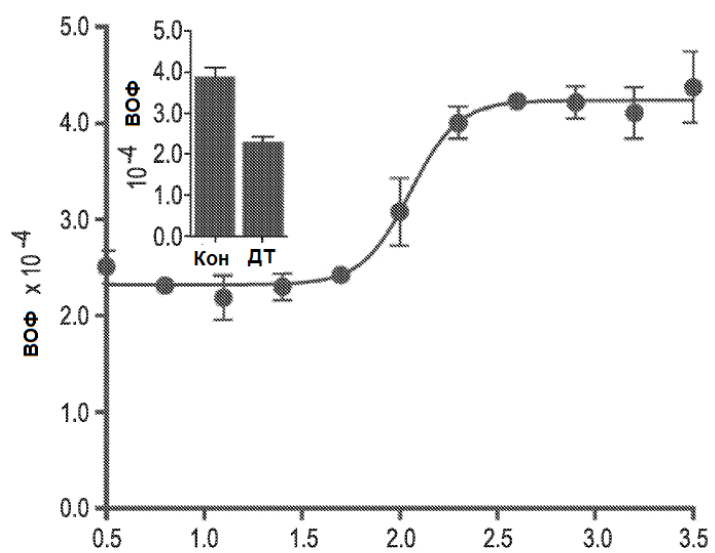
ФІГ. 32



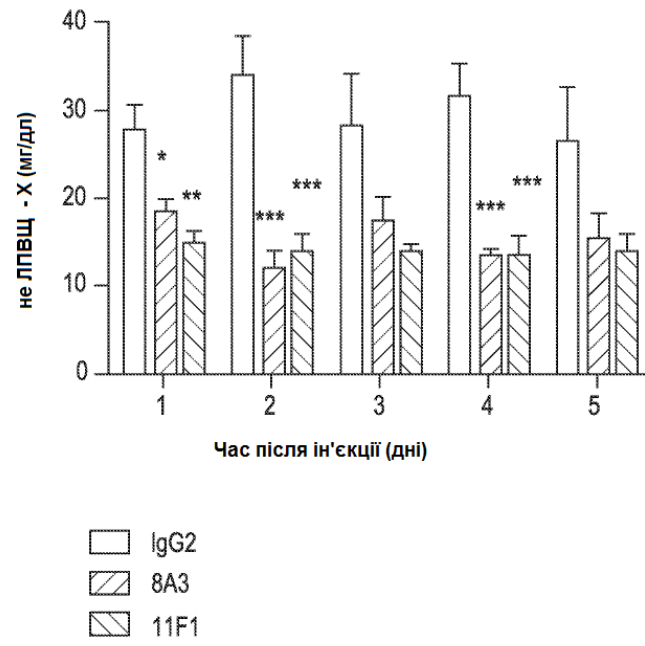
ФІГ. 33



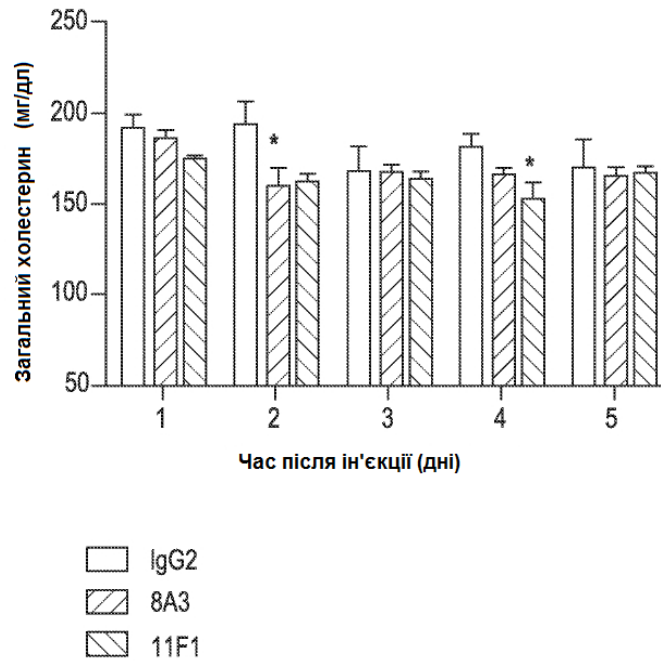
ФИГ. 34



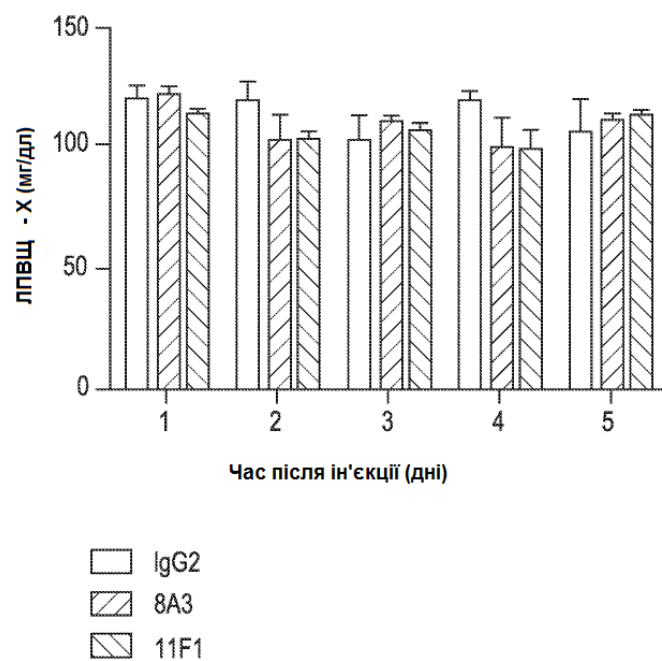
ФИГ. 35



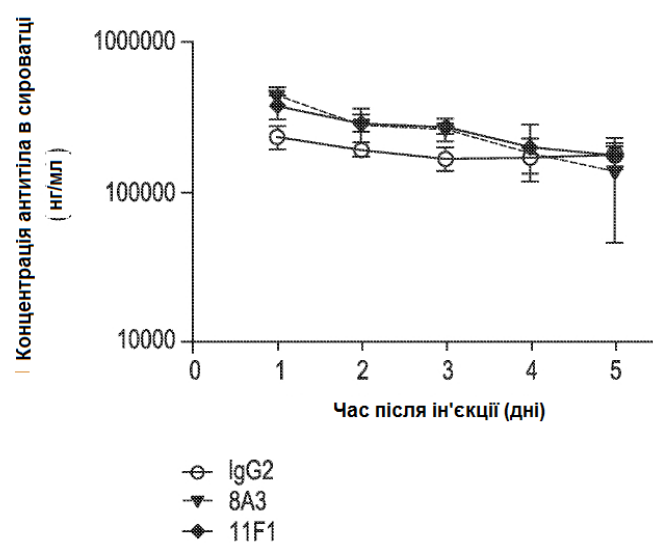
ФІГ. 36



ФІГ. 37



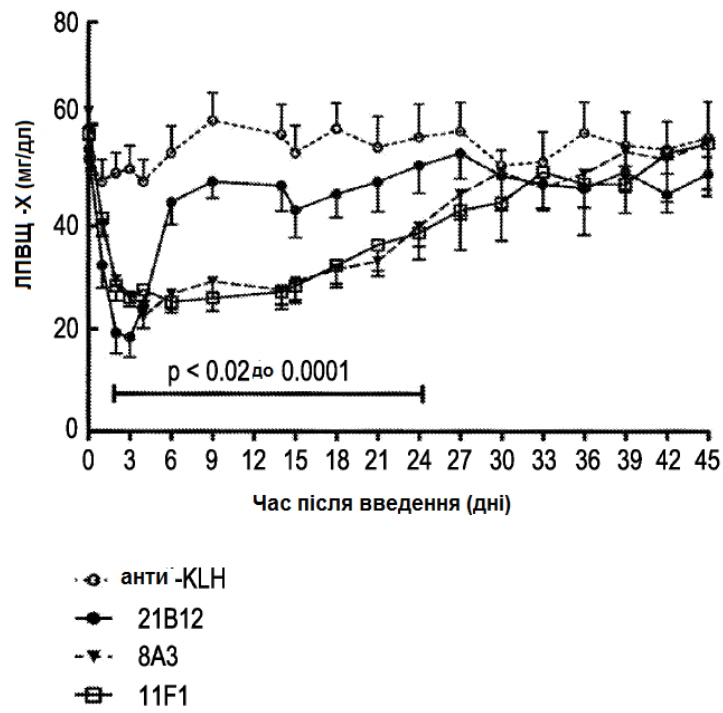
ФІГ. 38



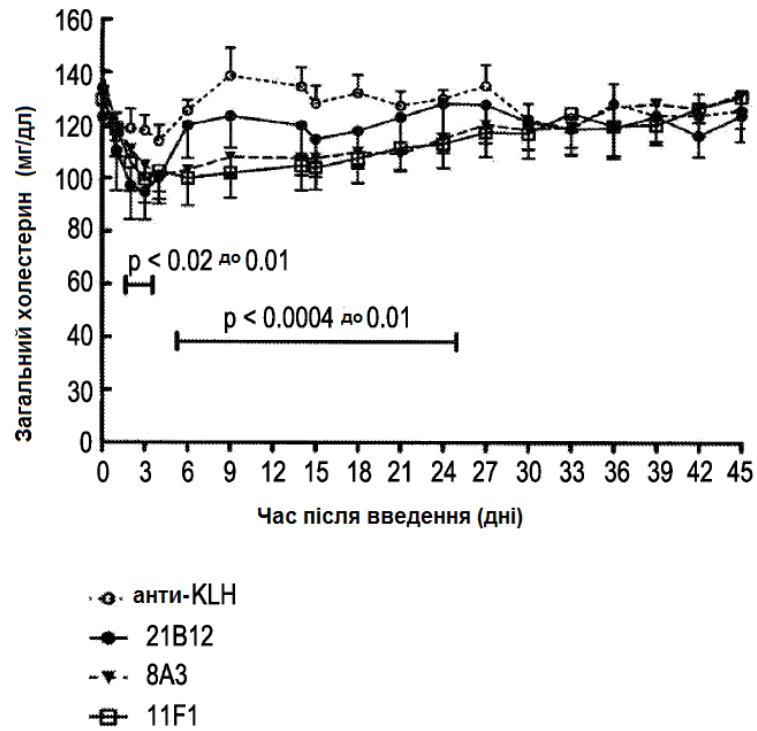
ФІГ. 39

Антитіло	AUC _{0-t} (мкг·год/мл)	CL _{0-t} (мл/год/кг)	Очевидний t _{1/2} (год)
IgG2	23,500	0.511	>120
11F1	34,700	0.865	83
8A3	36,700	0.817	59

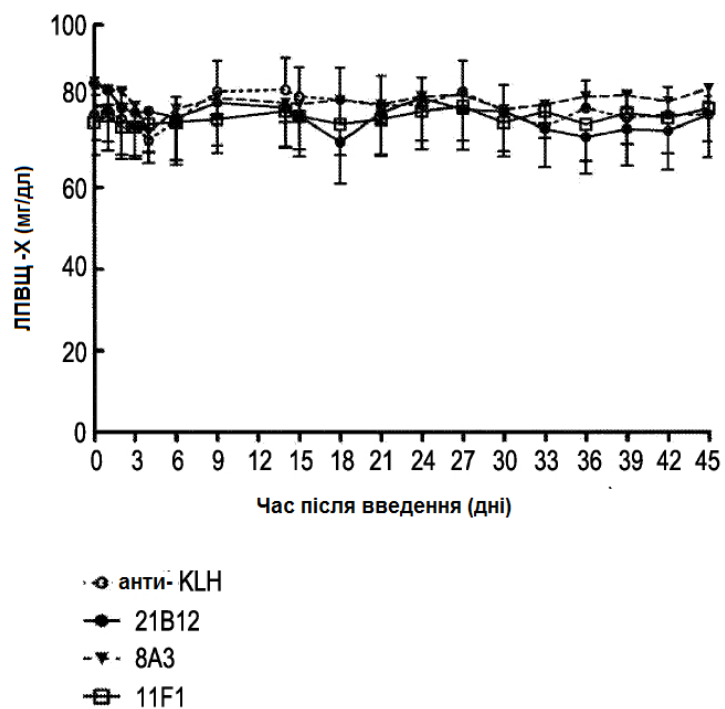
ФІГ. 40



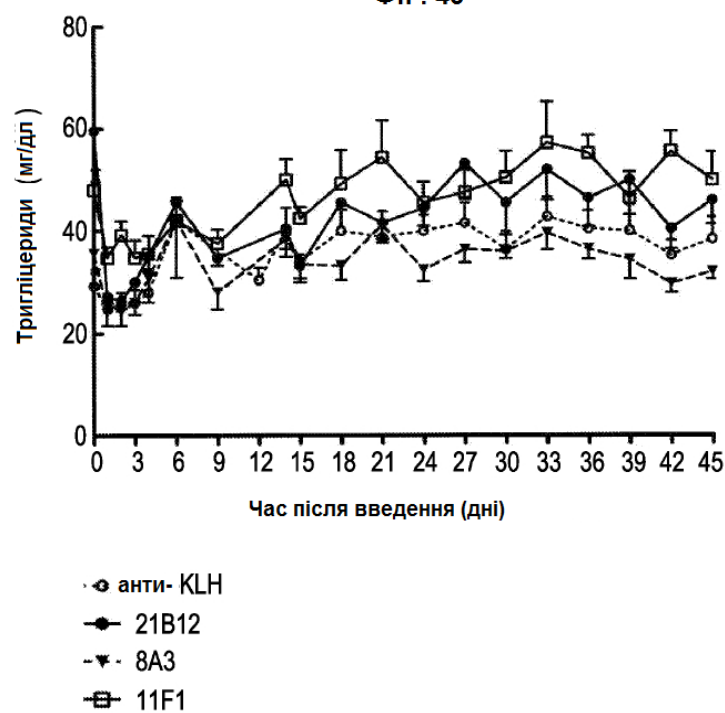
ФІГ. 41



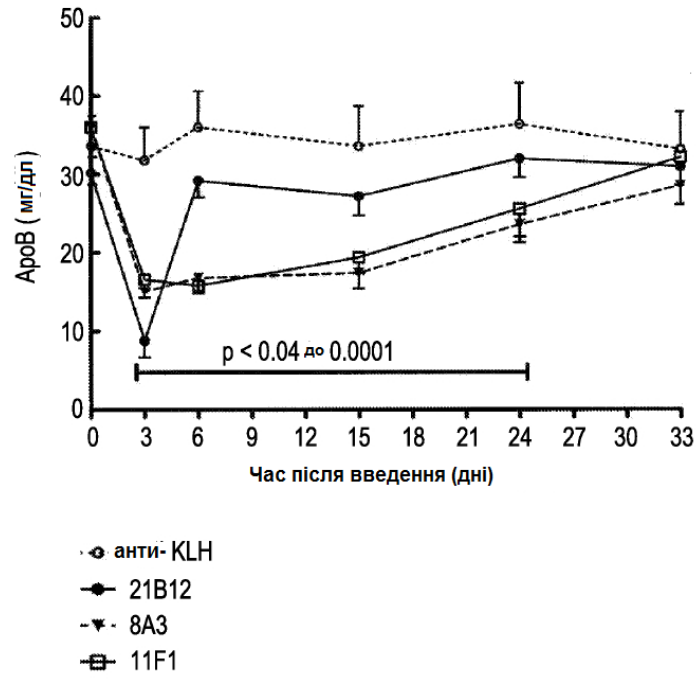
ФІГ. 42



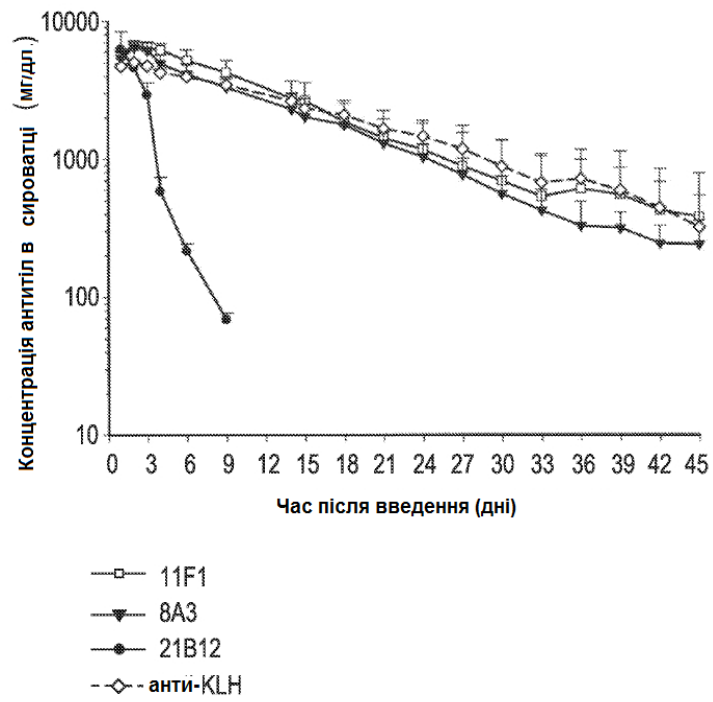
ФІГ. 43



ФІГ. 44



ФІГ. 45



ФІГ. 46

Фармакокінетичні параметри, середнє значення (\pm стандартне відхилення)				
Анти-ГЦФ	$t_{1/2,z}$ (год)	CL/F (мл/ год/кг)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0$\rightarrow$$\infty$} (мкг \cdot год/мл)
Анти-KLH	220 \pm 130	0.234 \pm 0.036	5.08 \pm 0.15	2,170 \pm 320
21B12	40 \pm 6	1.57 \pm 0.68	6.22 \pm 2.21	355 \pm 109
11F1	210 \pm 110	0.228 \pm 0.081	6.72 \pm 0.62	2,440 \pm 910
8A3	190 \pm 40	0.255 \pm 0.039	6.63 \pm 0.66	1,990 \pm 290

ФІГ. 47

Порівняння послідовностей варіабельної ділянки легкого ланцюга і консенсусна послідовність

(HCDR1, HCDR2 і HCDR3 підкреслені):

8A1: Послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга (SEQ ID NO:485); LCDR1 (SEQ ID NO:503); LCDR2 (SEQ ID NO:504); LCDR3 (SEQ ID NO:558)
 8A3: Послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга (SEQ ID NO:461); LCDR1 (SEQ ID NO:503); LCDR2 (SEQ ID NO:4); LCDR3 (SEQ ID NO:558)
 11F1: Послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга (SEQ ID NO:465); LCDR1 (SEQ ID NO:503); LCDR2 (SEQ ID NO:504); LCDR3 (SEQ ID NO:505)
 Консенсус: Послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга (SEQ ID NO:582); LCDR1 (SEQ ID NO:503); LCDR2 (SEQ ID NO:504); LCDR3 (SEQ ID NO:584)

8A1: 1-DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
 8A3: 1-DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
 11F1: 1-DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHSGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA
 Консенсус: 1-DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHSGNNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRA

8A1: SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK-112 (SEQ ID NO:485)
 8A3: SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK-112 (SEQ ID NO:461)
 11F1: SGVPDRFSGSGSGTHLTKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPLTFGGGTKVEIK-112 (SEQ ID NO:465)
 Консенсус: SGVPDRFSGSGSGTX₁X₂TLKISRVEAEDVGVYYCMQX₁LQTPLTFGGGTKVEIK-112 (SEQ ID NO:582)

X₁ являє собою Н або D; X₂ являє собою F або L; X₃ являє собою Т або А

ФІГ. 48A

Порівняння послідовностей варіабельної ділянки важкого ланцюга і консенсусна послідовність
(HCDR1, HCDR2 і HCDR3 підкреслені);

8A1: Послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга (SEQ ID NO:459); HCDR1 (SEQ ID NO:513); HCDR2 (SEQ ID NO:528); HCDR3 (SEQ ID NO:534)
 8A3: Послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга (SEQ ID NO:461); HCDR1 (SEQ ID NO:); HCDR2 (SEQ ID NO:501); HCDR3 (SEQ ID NO:502)
 11F1: Послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга (SEQ ID NO:463); HCDR1 (SEQ ID NO:); HCDR2 (SEQ ID NO:501); HCDR3 (SEQ ID NO:502)
Консенсус: Послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга (SEQ ID NO:583); HCDR1 (SEQ ID NO:585); HCDR2 (SEQ ID NO:586); HCDR3 (SEQ ID NO:587)

8A3: 1-EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWM^{SV}VRQAPGKGLEWVASIKODGSEKYY

11F1: 1-EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWM^{SV}VRQAPGKGLEWVASIKODGSEKYY

8A1: 1-EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWM^{TV}VRQAPGKGLEWVASIKODGSERYYY

Консенсус: 1-EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSX₁YWMX₂WVRQAPGKGLEWVASIKODGSEX₃YY

8A3: 61-VDSVKGRFTISRDNARNLSYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVL^{MY}VDIDYYYYGMDVW

11F1: 61-VDSVKGRFAISRDNARNLSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDLVL^{MY}VDIDYYYYGMDVW

8A1: 61-VDSVKGRFTISRDTAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPLVL^{MY}ALHYYYYYGMDVW

Консенсус: 61-VDSVKGRFX₄ISRD^X₅AX₆NSLX₇LQMNSLRAEDTAVYYCARX₈LVL^{MY}YX₉X₁₀X₁₁YYYYGMDVW

8A3: GQGT^{TV}TVSS-127 (SEQ ID NO:459)

11F1: GQGT^{TV}TVSS-127 (SEQ ID NO:463)

8A1: GHGT^{TV}TVSS-127 (SEQ ID NO:483)

Консенсус: GX₁₂GT^{TV}TVSS-127 (SEQ ID NO:583)

X₁ являє собою S або N; X₂ являє собою S або T; X₃ являє собою K або R; X₄ являє собою A або T;

X₅ являє собою N або T; X₆ являє собою K або R; X₇ являє собою Y або F; X₈ являє собою D або P;

X₉ являє собою D або A; X₁₀ являє собою I або L; X₁₁ являє собою D або H; X₁₂ являє собою Q або H

ФІГ. 48В

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601