



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105009

(13) C2

(51) МПК

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01226	(72) Винахідник(и): Дієфенбах-Штрейбер Беате (DE), Еберт Адіна (DE), Гілд Брейдон Чарльз (US), Кім Йонг-Ін (KR/US), Рогуска Майкл (US), Сплавский Ігор (PL/US)
(22) Дата подання заявки:	03.08.2009	(73) Власник(и): НОВАРТИС АГ, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2014	(74) Представник: Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/086,355	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2006/115476 A1, 01.06.2001 CICCHETTI F. ET AL. / Immune parameters relevant to neural xenograft survival in the primate brain. // XENOTRANSPLANTATION, MUNKSGAARD, DE. - vol.10, no.1. - 01.01.2003. - P.41-49 WO 95/29697 A1, 09.11.1995 WO 02/30985 A2, 18.04.2002 ROTHER RUSSELL P. ET AL. / Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. // NATURE BIOTECHNOLOGY. - vol.25, no.11. - November 2007 (2007-11). - P.1256-1264 US 2007/196367 A1, 23.08.2007 HOLERS V. MICHAEL / The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases.// IMMUNOLOGICAL REVIEWS. - vol.223. - June 2008 (2008-06). - P.300-316 WO 02/086085 A2, 31.10.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	05.08.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US	
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2011, Бюл.№ 11	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2014, Бюл.№ 7	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/060052, 03.08.2009	

(54) КОМПОЗИЦІЇ ТА СПОСОБИ, ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ СПРЯМОВАНОГО ВПЛИВУ АНТИТІЛ НА БІЛОК C5 СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини і стосується виділеного моноклонального антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента, що включає: (i) CDR1 важкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 1, CDR2 важкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 2, та CDR3 важкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 3; і (ii) CDR1 легкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 4, CDR2 легкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 5, та CDR3 легкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 6, яке/який зв'язується з білком C5

UA 105009 C2

людини з K_D , що становить 10^{-10} М або менше. Винахід також стосується застосування вказаного антитіла, фармацевтичних композицій, виділеної нуклеїнової кислоти, вектора, клітини-хазяїна та способів лікування.

1. Введення

Цей винахід відноситься до антитіл, що чинять спрямований вплив на білок C5 системи комплементу, і до композицій, що їх містять, і способів їх застосування.

2. Передумови створення винаходу

Основна роль комплементу, який являє собою частину вродженої імунної системи, полягає в захисті хазяїна. Система комплементу забезпечує захист від бактеріальної інфекції, обумовлює адаптивний і вроджений імунітет і усуває імунні комплекси та продукти, що утворюються при запальному ушкодженні.

Захисні функції здійснюються біологічно активними продуктами, що утворюються в процесі активації комплементу, вони виявляють опсонізуючу дію на збудників інфекції, підсилюють запалення або лізують чутливі мішені (Marzari та ін. Eur J Immunol 32, 2002, сс. 2773-2782). Система комплементу складається приблизно з 25-30 плазмових білків, які важливі для імунної системи. Каскад комплементу активується щонайменше трьома основними шляхами. Класичний шлях, як правило, активується імунними комплексами, альтернативний шлях може активуватися незахищеними агентами клітинної поверхні, а шлях, заснований на пектині, що зв'язує манозу (MBL) (лектиновий шлях), ініціюється зв'язуванням MBL з вуглеводами клітинної поверхні (Trendelenburg, Swiss Med Wkly 137, 2007, сс. 413-417).

Усі три шляхи приводять до розщеплення C5 за допомогою C5-конвертази. Результатом цього розщеплення є вивільнення C5a-фрагменту, який являє собою молекулу, що має високу протизапальну активність, і C5b, який ініціює мембраноатакуючий комплекс (MAC). Після вивільнення продукти комплементу не диференціюють "чужі" і "свої" мішені і при відсутності точної регуляції часто викликають значне ушкодження нецільових клітин і тканин у клінічних умовах, пов'язане з необмеженою активацією комплементу (Marzari та ін., 2002).

C5 експресується всередині клітин у вигляді одного пептиду, що складається з 1676 амінокислот, про-C5, який включає сигнальну послідовність, що складається з 18 залишків, і багату Arg лінкерну послідовність (RPRR), розташовану між зрілим N-кінцевим β -ланцюгом і C-кінцевим α -ланцюгом. Зрілий C5 має молекулярну масу приблизно 190 кДа і складається з двох поліпептидних ланцюгів (α , 115 кДа і β , 75 кДа), які зв'язані дисульфідними містками. C5-конвертаза здійснює розщеплення C5 між залишками 74 і 75 альфа-ланцюга і приводить до вивільнення пептиду, що складається з 74 амінокислот, C5a і C5b-фрагменту, який потім включається в мембраноатакуючий комплекс (MAC).

Дегенерація жовтої плями являє собою медичний стан, який зустрічається головним чином у старих людей, при якому центральна частина вистілки ока, відома як область жовтої плями сітківки, товщає, атрофується, і який в деяких випадках приводить до крововиливу. Це може приводити до втрати центрального зору, що викликає нездатність розрізняти дрібні деталі, читати або розрізняти обличчя. Патогенез формування нових хороїдальних судин вивчений недостатньо, але, імовірно, при цьому важливу роль відіграють такі фактори, як запалення, ішемія і локальне вироблення ангіогенних факторів.

Незважаючи на наявність сучасних шляхів лікування захворювань і порушень, асоційованих з класичним або альтернативним шляхами активації комплементу, зокрема вікової дегенерації жовтої плями (AMD), усе ще зберігається необхідність у виявленні специфічних мішеней, які дозволяють розробляти варіанти ефективного і легко стерпного лікування.

3. Короткий виклад суті винаходу

Цей винахід відноситься до виділених молекул, що зв'язують білок C5 системи комплементу (наприклад, до C5-зв'язувальних антитіл або їх антигензв'язувальних фрагментів), фармацевтичних композицій, які містять зазначеним молекули, способів одержання зазначених молекул і композицій і способів їх застосування.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіло відрізняється тим, що для нього константа афінності (KA) становить щонайменше $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}$, 10^8M^{-1} , 10^9M^{-1} , 10^{10}M^{-1} або 10^{11}M^{-1} .

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5 та інгібують альтернативний шлях системи комплементу, при цьому значення IC_{50} за даними аналізу на гемолітичну активність *in vitro* становить від приблизно 20 до приблизно 200 пМ.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5 і перехресно конкурують з антитілом, представленим нижче в таблиці 1. Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які зв'язуються з тим же самим епітопом білка C5, що й антитіло, представлене нижче в таблиці 1.

У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, являють собою виділені моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з білком C5. У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, являють собою виділені людські або гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з білком C5. У деяких

5 варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, являють собою виділені химерні антитіла, які специфічно зв'язуються з білком C5. У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, містять константну область людського важкого ланцюга і константну область людського легкого ланцюга.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де зазначені антитіла являють собою одноланцюгові антитіла. У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, являють собою Fab-фрагменти. У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, являють собою scFv.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються як з людським C5, так і з C5 макаки-крабоїда (яванський макак). У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, відносяться до ізотипу IgG.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які містять каркасну ділянку, у якій амінокислоти замінені на амінокислоти каркасної ділянки антитіла з відповідних послідовностей V_H або V_L людської зародкової лінії.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять щонайменше одну послідовність гіперваріабельної ділянки (CDR), яка щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 49, 50, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 77, 78, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 120, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 209, 226, 235, 236, 237, 238, 239 або 240.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять щонайменше одну послідовність CDR важкого ланцюга, який ідентичний послідовності, представлений в SEQ ID NO: 1, 2, 3, 17, 18, 19, 33, 34, 35, 49, 61, 62, 63, 77, 78, 95, 107, 113, 119, 132, 131, 133, 145, 146, 147, 159, 160, 161, 173, 174, 175, 195, 196, 197, 226, 235, 236 або 237.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять щонайменше одну послідовність CDR легкого ланцюга, який ідентичний послідовності, представлений в SEQ ID NO: 4, 5, 6, 20, 21, 22, 36, 37, 38, 50, 64, 65, 66, 78, 89, 101, 120, 134, 135, 136, 148, 149, 150, 162, 163, 164, 176, 177, 178, 198, 199, 200, 209, 238, 239 або 240.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять CDR1 важкого ланцюга, послідовність якого обрана із групи, що включає SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235; CDR2 важкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236; і CDR3 важкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237. Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять CDR1 легкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238; CDR2 легкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239; і CDR3 легкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять CDR1 легкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238; CDR2 легкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239; і CDR3 легкого ланцюга, послідовність якого обрана з групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх

антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять варіабельну область важкого ланцюга, послідовність якої щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 або 281. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти містять також варіабельну область легкого ланцюга, послідовність якої щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 і 289.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять варіабельну область легкого ланцюга, послідовність якої щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 і 289.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять важкий ланцюг, послідовність якого щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278 або 282. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначений антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти містять також легкий ланцюг, послідовність якого щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286 або 290.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є виділені моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти, які специфічно зв'язуються з білком C5, де антитіла містять легкий ланцюг, послідовність якого щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286 або 290.

Цей винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять одну або декілька C5-єднальних молекул, запропонованих у винаході (наприклад, антитіл, що зв'язуються з C5, або їх антигензв'язувальних фрагментів) і фармацевтично прийнятний носій.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є нуклеїнові кислоти, які містять нуклеотидну послідовність, що кодує поліпептид, який містить варіабельну область важкого ланцюга, послідовність якої щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 або 281.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є нуклеїнові кислоти, які містять нуклеотидну послідовність, що кодує поліпептид, який містить варіабельну область легкого ланцюга, послідовність якої щонайменше на 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності, представлений в SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 або 289.

Цей винахід відноситься також до векторів і клітин-хазяїв, які містять зазначені нуклеїнові кислоти. Одним з варіантів здійснення цього винаходу є виділені клітини-хазяї, які містять (1) сегмент рекомбінантної ДНК, що кодує важкий ланцюг антитіл, запропонованих у винаході, і (2) другий сегмент рекомбінантної ДНК, що кодує легкий ланцюг антитіл, запропонованих у винаході; де зазначені ДНК-сегменти функціонально пов'язані з першим і другим промотором відповідно і мають здатність експресуватися в зазначеній клітині-хазяїні. Іншим варіантом здійснення цього винаходу є виділені клітини-хазяї, які містять сегмент рекомбінантної ДНК, що кодує важкий ланцюг і легкий ланцюг антитіл, запропонованих у винаході, відповідно, де зазначений ДНК-сегмент функціонально пов'язаний з промотором і має здатність експресуватися в зазначеній клітині-хазяїні. У деяких варіантах здійснення винаходу клітини-хазяї являють собою клітинну лінію ссавця крім людини. У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти являють собою людські моноклональні антитіла або їх антигензв'язувальні фрагменти.

Цей винахід відноситься також до способів лікування або діагностики з використанням C5-зв'язувальних молекул (наприклад, антитіл, що зв'язуються з C5, або їх антигензв'язувальних фрагментів), запропонованих у винаході. Одним з варіантів здійснення цього винаходу є способи лікування вікової дегенерації жовтої плями, що полягають у тому, що вводять індивідууму, який потребує цього, в ефективній кількості композицію, яка містить запропоноване/запропонований у винаході антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент.

Іншим варіантом здійснення цього винаходу є способи лікування захворювання, що полягають у тому, що вводять індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості композицію, яка містить запропоноване/запропонований у винаході антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, де хвороба являє собою астму, артрит, аутоімунне захворювання серця, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, ушкодження, викликані ішемією-реперфузією, синдром Барракера-Сімонса, гемодіаліз, системний вовчак, системний червоний вовчак, псоріаз, трансплантацію, хворобу Альцгеймера, гломерулонефрит або мембранопроліферативний гломерулонефрит (MPGN II).

Цей винахід відноситься також до способів лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH), що полягають у тому, що вводять індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості композицію, яка містить запропоноване/запропонований у винаході антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент.

Цей винахід відноситься також до способів полегшення симптому, асоційованого зі штучним кровообігом, що полягає у тому, що вводять індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості композицію, яка містить запропоноване/запропонований у винаході антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент.

3.1 Визначення

Якщо не зазначено інше, то всі технічні і наукові поняття, що застосовуються в контексті цього опису, мають значення, які добре відомі звичайним фахівцям в галузі, до якої відноситься винахід.

Поняття "антитіло" у контексті цього опису включає повні антитіла і будь-який їх антигензв'язувальний фрагмент (тобто "антигензв'язувальна ділянка") або їх одноланцюгові варіанти. "Антитіло", що зустрічається в природних умовах, являє собою глікопротеїн, який містить щонайменше два важкі (H) ланцюги і два легкі (L) ланцюги, зв'язані між собою дисульфідними містками. Кожний важкий ланцюг складається з варіабельної області важкого ланцюга (скорочено позначена в контексті цього опису як V_H) і константної галузі важкого ланцюга. Константна область важкого ланцюга складається з трьох доменів, тобто CH1, CH2 і CH3. Кожний легкий ланцюг складається з варіабельної області легкого ланцюга (скорочено позначена в контексті цього опису як V_L) і константної області легкого ланцюга. Константна область легкого ланцюга складається з одного домена, тобто CL. V_H - і V_L -області можна додатково підрозділяти на галузі гіперваріабельності, які називають гіперваріабельними ділянками (CDR), які перемижуються з більш консервативними ділянками, які називають каркасними ділянками (FR). Кожна V_H і V_L складається з трьох CDR і чотирьох FR, які розташовані в напрямку від амінокінця до карбоксильного кінця в наступному порядку: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Варіабельні області важких і легких ланцюгів містять зв'язувальний домен, який взаємодіє з антигеном. Константні галузі антитіл можуть опосередковувати зв'язування імуноглобуліну з тканинами або факторами хазяїна, у тому числі з різними клітинами імунної системи (наприклад, ефекторними клітинами) і першим компонентом (C1q) класичної системи комплементу.

Поняття "антигензв'язувальна ділянка" антитіла в контексті цього опису відноситься до одного або декількох фрагментів інтактного антитіла, які зберігають здатність специфічно зв'язуватися з цим антигеном (наприклад, 35). Антигензв'язувальні функції антитіла можуть здійснюватися фрагментами інтактного антитіла. Прикладами зв'язувальних фрагментів, що підпадають під поняття "антигензв'язувальна ділянка" антитіла, є Fab-фрагмент, одновалентний фрагмент, що складається з V_L -, V_H -, C_L - і CH1-доменів; F(ab)₂-фрагмент, двовалентний фрагмент, що складається з двох Fab-фрагментів, зв'язаних дисульфідним містком в шарнірній області; Fd-фрагмент, що складається з V_H - і CH1-доменів; Fv-фрагмент, що складається з V_L - і V_H -доменів одного плеча антитіла; dAb-фрагмент (Ward та ін., Nature 341, 1989, сс. 544-546), який складається з V_H -домена; і виділена гіперваріабельна ділянка (CDR).

Крім того, незважаючи на те, що два домена Fv-фрагменту, тобто V_L і V_H , кодуються різними генами, їх можна з'єднувати за допомогою методів рекомбінації штучним пептидним лінкером, який дозволяє створювати з них один білковий ланцюг, у якому пари V_L - і V_H -областей формують одновалентні молекули (відомі за назвою одноланцюговий Fv-фрагмент (scFv); див., наприклад, Bird та ін., Science 242, 1988, сс. 423-426; і Huston та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. 85, 1988, сс. 5879-5883). Такі одноланцюгові антитіла включають одну або декілька "антигензв'язувальних ділянок" антитіла. Зазначені фрагменти антитіла одержують за допомогою загальноприйнятих методів, відомих фахівцям у цій галузі, і фрагменти піддають скринінгу відносно можливості їх застосування, аналогічного застосуванню інтактних антитіл.

Антигензв'язувальні ділянки можна включати також в антитіла, що містять один домен, макситіла, мінітіла, інтратіла, диантитіла (димерні) антитіла, тримерні антитіла, тетрамерні

антитіла, v-NAR і біс-scFv (див., наприклад, Hollinger і Hudson, Nature Biotechnology, 23, 9, 2005, сс. 1126-1136). Антигензв'язувальні ділянки антитіл можна трансплантувати у каркаси, основою яких є поліпептиди, такі як фібрoneктин типу III (Fn3) (див. US 6703199, у якому описані моноантитіла, основою яких є поліпептид фібрoneктину).

Антигензв'язувальні ділянки можна також включати в одноланцюгові молекули, які містять пару розташованих у формі тандема Fv-сегментів ($V_H\text{-CH1-V}_H\text{-CH1}$), які у комбінації з комплементарними поліпептидами легкого ланцюга формують пару антигензв'язувальних областей (Zapata та ін., Protein Eng. 8(10), 1995, сс. 1057-1062; і US 5641870).

У контексті цього опису поняття "афінність" відноситься до сили взаємодії між антитілом і антигеном в одному з антигензв'язувальних центрів антитіла. У кожному антигензв'язувальному центрі варіабельна область "плеча" антитіла взаємодіє за допомогою слабких нековалентних сил з антигеном у численних сайтах; чим сильніше взаємодія, тим сильніше афінність.

У контексті цього опису поняття "авідність" відноситься до інформативного критерію загальної стабільності або сили комплексу антитіло-антиген. Вона контролюється трьома основними факторами: афінністю антитіла до епітопу; валентність і антигену, і антитіла; і структурна організація взаємодіючих ділянок. Ці три фактори визначають в остаточному підсумку специфічність антитіла, тобто ймовірність того, що конкретне антитіло буде зв'язуватися з точним антигенним епітопом.

Поняття "амінокислота" відноситься до синтетичних амінокислот, що зустрічаються в природних умовах, а також до амінокислотних аналогів і амінокислотних міметиків, які функціонують аналогічно амінокислотам, що зустрічаються в природних умовах. Амінокислоти, що зустрічаються в природних умовах, являють собою амінокислоти, що кодуються генетичним кодом, а також амінокислоти, які згодом модифікують, наприклад, гідроксипролін, γ -карбоксиглутамат і О-фосфосерин. Поняття "амінокислотні аналоги" відноситься до сполук, які мають таку ж основну хімічну структуру, що й амінокислота, що зустрічається в природних умовах, тобто мають зв'язаний з атомом водню атом вуглецю в альфа-положенні, карбоксильну групу, аміногрупу і R-групу, наприклад гомосерин, норлейцин, метіонінсульфоксид і метіонінметилсульфоній. Такі аналоги несуть модифіковані R-групи (наприклад, норлейцин) або модифіковані пептидні каркаси, але зберігають таку ж основну хімічну структуру, що й амінокислота, що зустрічається в природних умовах. Поняття "амінокислотні міметики" відноситься до хімічних сполук, які мають структуру, відмінну від загальної хімічної структури амінокислоти, але які функціонують аналогічно амінокислоті, що зустрічається в природних умовах.

Поняття "специфічність зв'язування" у контексті цього опису відноситься до здатності індивідуального антигензв'язувального центру антитіла взаємодіяти тільки з однією антигенною детермінантою. Антигензв'язувальний центр антитіла локалізований в Fab-фрагменті молекули і складається з гіперваріабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів. Афінність зв'язування антитіла відноситься до сили взаємодії між однією антигенною детермінантою і одним антигензв'язувальним центром антитіла. Вона являє собою суму сил притягання і відштовхування, що виникають між антигенною детермінантою та антигензв'язувальним центром антитіла.

Специфічне зв'язування двох субстанцій означає, що зв'язування характеризується константою рівноваги (K_A), що становить щонайменше $1 \times 10^7 \text{M}^{-1}$, 10^8M^{-1} , 10^9M^{-1} , 10^{10}M^{-1} або 10^{11}M^{-1} . Поняття "специфічно (або вибірково) зв'язується" з антитілом (наприклад, C5-зв'язувальним антитілом) відноситься до реакції зв'язування, яку можна оцінювати в присутності спорідненого антигену (наприклад, C5 людини або C5 макаки-крабїда) у гетерогенній популяції білків та інших біологічних субстанцій. Крім зазначеної вище константи рівноваги (K_A) зв'язування з C5 антитіла, запропонованого у винаході, як правило, характеризується також константою швидкості дисоціації (K_d), що становить приблизно $1 \times 10^{-2} \text{s}^{-1}$, $1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$, $1 \times 10^{-4} \text{s}^{-1}$, $1 \times 10^{-5} \text{s}^{-1}$ або менше, і афінністю до зв'язування з C5, що перевищує принаймні в 2 рази афінність до зв'язування з неспецифічним антигеном (наприклад, C3, C4, БСА). Поняття "антитіло, що розпізнає антиген" і "антитіло, специфічне відносно антигену" у контексті цього опису використовують взаємозамінно з поняттям "антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном".

"Химерне антитіло" являє собою молекулу антитіла, у якій (а) константна область або її частина змінена, замінена або рекомбінована так, що антигензв'язувальний центр (варіабельна область) пов'язаний з константною областю молекули іншого або зміненого класу, ефекторною функцією і/або різновидами, або із зовсім іншою молекулою, яка надає нові властивості химерному антитілу, наприклад, з ферментом, токсином, гормоном, фактором росту, лікарським засобом і т.д.; або (б) варіабельна область або її частина змінена, замінена або рекомбінована

з утворенням варіабельної області, що має іншу або змінену антигенну специфічність. Наприклад, мишаче антитіло можна модифікувати, замінюючи його константну область на константну область з людського імуноглобуліну. Завдяки заміні на людську константну область химерне антитіло може зберігати свою специфічність відносно розпізнавання антигену, маючи при цьому меншу антигенність для людини у порівнянні з вихідним мишачим антитілом.

Поняття "білок C5 (системи) комплекменту" або "C5" застосовують взаємозамінно, і воно відноситься до білка C5 з різних видів. Наприклад, людський C5 має послідовність, яка представлена в SEQ ID NO: 296, C5 макаки-крабоїда (*Macaca fascicularis*) має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 297 (див. таблицю 1). Людський C5 можна одержувати від фірми pQuidel (каталожний № A403). C5 макаки-крабоїда можна одержувати згідно з методом, проілюстрованим нижче в розділі "Приклади".

Поняття "консервативний модифікований варіант" відноситься як до амінокислотних, так і до нуклеотидних послідовностей. Відносно конкретних нуклеотидних послідовностей поняття "консервативно модифіковані варіанти" відноситься до таких нуклеїнових кислот, які кодують ідентичні або практично ідентичні амінокислотні послідовності, або у випадку, коли нуклеїнова кислота не кодує амінокислотну послідовність, до практично ідентичних послідовностей. Через виродженості генетичного коду будь-який конкретний білок кодується більшою кількістю функціонально ідентичних нуклеїнових кислот. Наприклад, кодони GCA, GCC, GCG і GCU усі кодують амінокислоту аланін. Таким чином, у кожному положенні, у якому аланін кодується кодоном, кодон можна замінити на будь-які відповідні відомі кодони без зміни поліпептиду, що кодується. Такі варіанти нуклеїнової кислоти є "мовчазними варіаціями", які являють собою один з видів консервативно модифікованих варіантів. У контексті цього опису мається на увазі, що кожна нуклеотидна послідовність, яка кодує поліпептид, включає також усі можливі мовчазні варіації нуклеїнової кислоти. Фахівцям в цій галузі повинно бути очевидно, що кожний кодон нуклеїнової кислоти (за винятком AUG, який, як правило, є єдиним кодоном метіоніну, і TGG, який, як правило, є єдиним кодоном триптофану) можна модифікувати з одержанням функціонально ідентичної молекули. Таким чином, для кожної описаної послідовності мається на увазі кожна мовчазна варіація нуклеїнової кислоти, яка кодує поліпептид.

Відносно поліпептидних послідовностей "консервативно модифіковані варіанти" включають індивідуальні заміни, делеції або додавання в поліпептидну послідовність, які приводять до заміни амінокислоти на хімічно подібну амінокислоту. Перелік консервативних заміні, що забезпечують одержання функціонально подібних амінокислот, добре відомий у цій галузі. Такі консервативно модифіковані варіанти є додатковими і не виключають поліморфні варіанти, міжвидові гомологи та алелі, запропоновані у винаході.

Кожна з наведених нижче 8 груп містить амінокислоти, які є консервативними замінами одна одної: 1) аланін (A), гліцин (G); 2) аспарагінова кислота (D), глутамінова кислота (E); 3) аспарагін (N), глутамін (Q); 4) аргінін (R), лізин (K); 5) ізолейцин (I), лейцин (L), метіонін (M), валін (V); 6) фенілаланін (F), тирозин (Y), триптофан (W); 7) серин (S), треонін (T); і 8) цистеїн (C), метіонін (M) (див., наприклад, Creighton, Proteins (1984)). У деяких варіантах здійснення винаходу поняття "консервативні модифікації послідовностей" застосовують для позначення амінокислотних модифікацій, які не суттєво впливають або змінюють характеристики зв'язування антитіла, що містить амінокислотну послідовність.

Поняття "перехресно блокує" "перехресно блокований" або "перехресна блокада" у контексті цього опису використовують взаємозамінно для позначення здатності антитіла або іншого зв'язувального агента виявляти інтерферуючий вплив на зв'язування інших антитіл або зв'язувальних агентів з C5 при оцінці за допомогою стандартного аналізу конкурентного зв'язування.

Здатність або ступінь, з якою антитіло або інший зв'язувальний агент може виявляти інтерферуючий вплив на зв'язування іншого антитіла або зв'язувальної молекули з C5, і отже, чи можуть вони розглядатися як перехресно блокувальні згідно з винаходом, можна визначати за допомогою стандартних аналізів конкурентного зв'язування. В одному з прийнятих аналізів застосовують Біасcore-технологію (наприклад, з використанням обладнання BIAscore 3000 (фірма Biotec, Уппсала, Швеція)), за допомогою якого можна визначати ступінь взаємодій з використанням технології на основі резонансу поверхневого плазмону. Іншим аналізом, який можна застосовувати для оцінки перехресної блокади, є підхід на основі ELISA.

Поняття "епітоп" означає білкову детермінанту, яка має здатність специфічно зв'язуватися з антитілом. Епітопи, як правило, складаються з хімічно активних поверхневих груп молекул, таких як амінокислоти або бічні ланцюги цукрів, і, як правило, мають специфічні характеристики тривимірної структури, а також специфічні характеристики заряду. Конформаційні епітопи відрізняються від неконформаційних епітопів тим, що зв'язування з першими, на відміну від

зв'язування з останніми, припиняється в присутності денатуруючих розчинників.

У контексті цього опису поняття "висока афінність" відносно антитіла ізо типу IgG відноситься до антитіла, для якого значення K_D відносно антигену-мішені становить $10^{-8}M$ або менше, $10^{-9}M$ або менше, або $10^{-10}M$, або $10^{-11}M$ або менше. Однак поняття "висока афінність" зв'язування
5 може варіюватися залежно від ізо типів антитіл. Наприклад, "висока афінність" зв'язування для IgM-ізо типу відноситься до антитіла, для якого значення K_D становить $10^{-7}M$ або менше або $10^{-8}M$ або менше.

Поняття "людське антитіло" у контексті цього опису відноситься до антитіл, що несуть
10 варіабельні області, у яких як каркасні, так і CDR-ділянки виводять із послідовностей, що мають людське походження. Крім того, якщо антитіло містить константну область, то константну область також виводять із таких людських послідовностей, наприклад, послідовностей людської зародкової лінії, або мутантних версій послідовностей людської зародкової лінії. Людські антитіла, запропоновані у винаході, можуть включати також амінокислотні залишки, які не кодуються людськими послідовностями (наприклад, у результаті мутацій, інтродуційованих шляхом випадкового або сайтспрямованого мутагенезу in vitro або соматичної мутації in vivo).
15

Поняття "людське моноклональне антитіло" відноситься до антитіл, що мають одну специфічність зв'язування, які мають варіабельні області, у яких як каркасні, так і CDR-ділянки виводять із людських послідовностей. В одному з варіантів здійснення винаходу людські моноклональні антитіла одержують за допомогою гібридоми, яка включає В-клітину, отриману з
20 трансгенної тварини крім людини, наприклад, трансгенної миші, у геномі якої міститься трансген людського важкого ланцюга і трансген людського легкого ланцюга, зливу з іморталізованою клітиною.

"Гуманізоване" антитіло являє собою антитіло, яке зберігає реактивність нелюдського антитіла, але яке має меншу імунногенність для людини. Для досягнення цього, наприклад,
25 можна зберігати нелюдські CDR-ділянки і замінити частини антитіла, що залишилися, людськими копіями (тобто, константну область, а також каркасні ділянки варіабельної області) (див., наприклад, Morrison та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 1984, сс. 6851-6855; Morrison і Oi, Adv. Immunol., 44, 1988, сс. 65-92; Verhoeven та ін., Science, 239, 1988, сс. 1534-1536; Padlan, Molec. Immun., 28, 1991, сс. 489-498; і Padlan, Molec. Immun., 31(3), 1994, сс. 169-217). Іншими прикладами технологій, що застосовуються для створення гуманізованих (людських) антитіл, є
30 (але не обмежуючись тільки ними) технологія Хома, описана в US 5766886.

Поняття "ідентичний" або відсоток "ідентичності" у відношенні двох або більшої кількості нуклеотидних або поліпептидних послідовностей відноситься до двох або більшої кількості послідовностей або підпослідовностей, які є однаковими. Дві послідовності є "практично ідентичними", якщо дві послідовності мають певний відсоток однакових амінокислотних залишків або нуклеотидів (тобто ідентичність на рівні 60 %, необов'язково ідентичність на рівні 65, 70, 75, 80, 85, 90 або 95 % у певній галузі або, якщо вона не зазначена конкретно, у повній послідовності) при зіставленні і вирівнюванні з метою виявлення максимальної відповідності у
40 вікні порівняння або в призначеній для цього галузі, що встановлюють з використанням одного з перерахованих нижче алгоритмів порівняння або шляхом порівняння вручну і візуального аналізу. Необов'язково ідентичність має місце в галузі довжиною приблизно 50 нуклеотидів (або 10 амінокислот) або ще краще в галузі довжиною від 100 до 500 або 1000 або більше нуклеотидів (або 20, 50, 200 або більше амінокислот).

При порівнянні послідовностей, як правило, одна послідовність являє собою послідовність, з якою проводять порівняння (референс-послідовність), з якою порівнюють послідовності, що тестуються. При використанні алгоритму порівняння послідовностей дані про послідовність, що тестується, і референс-послідовність вводять у комп'ютер, при необхідності задають координати підпослідовності і параметри алгоритму, що використовується в програмі порівняння послідовностей. Можна використовувати параметри програми, що задаються за
50 замовчуванням, або альтернативні параметри. Після цього за допомогою алгоритму порівняння послідовностей розраховують з використанням заданих параметрів програми відсоток ідентичності для послідовностей, що тестуються, і референс-послідовності.

У контексті цього опису поняття "вікно порівняння" відноситься до фрагменту, що містить будь-яку кількість положень, що безперервно йдуть одне за одним, обраних із групи, що містить
55 від 20 до 600, краще від приблизно 50 до приблизно 200, ще краще від приблизно 100 до приблизно 150 положень, у яких можна порівнювати послідовність з референс-послідовністю, що має таку ж кількість безперервних положень, після оптимального вирівнювання двох послідовностей. Методи порівняльного аналізу первинної структури послідовностей, придатні для порівняння, добре відомі в цій галузі. Оптимальний порівняльний аналіз послідовностей можна здійснювати, наприклад, з використанням алгоритму локальної гомології Smith і
60

Waterman, Adv. Appl. Math. 2, 1970, с. 482, алгоритму порівняльного аналізу гомології Needleman і Wunsch., J. Mol. Biol. 48, 1970, с. 443, методу пошуку подібності Pearson і Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 1988, с. 2444, з використанням комп'ютерних реалізацій цих алгоритмів (GAP, BESTFIT, FASTA і TFASTA програм, що входять у пакет, фірми Wisconsin Genetics, фірма Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Медисон, Вісконсин, США) або шляхом порівняння вручну і візуального аналізу (див., наприклад, Brent та ін., Current Protocols in Molecular Biology, за ред. Ringbou, вид-во John Wiley & Sons, Inc., доповнене і перероблене вид., 2003 р.).

Двома прикладами алгоритмів, які можна застосовувати для визначення відсотка ідентичності послідовностей і подібності послідовностей, можуть служити алгоритми BLAST і BLAST 2.0, описані в Altschul та ін., Nuc. Acid Res. 25, 1977, сс. 3389-3402 і в Altschul та ін., J. Mol. Biol. 215, 1990, сс. 403-410, відповідно. Програмне забезпечення для здійснення аналізів за допомогою BLAST може бути надане Національним центром біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information). У цьому алгоритмі спочатку проводиться виявлення пар послідовностей з високими балами (HSP) шляхом ідентифікації коротких "слів" довжини W у розглянутій послідовності, які або збігаються, або задовольняють певній позитивній граничній оцінці (балу) T при порівнянні зі "словом" такої ж довжини у послідовності з бази даних. T називається граничною оцінкою (балом) близького "слова" (Altschul та ін., вище). Ці вихідні вибірки близького "слова" використовуються як "запал" для ініціації пошуку, призначеного для знаходження більш довгих HSP, що включають їх. Потім вибірки "слова" подовжуються в обох напрямках уздовж кожної послідовності доти доки відбувається збільшення кумулятивного (накопичувального) бала при порівняльному аналізі. Кумулятивні бали для нуклеотидних послідовностей обчислюють з використанням параметрів M (призовий бал за пару співпадаючих залишків; завжди >0) і N (штрафний бал за незбіжні залишки; завжди <0). Для амінокислотних послідовностей для обчислення кумулятивного бала використовують матрицю балів. Подовження вибірки "слова" у кожному напрямку припиняється в тому випадку, якщо кумулятивний бал при порівняльному аналізі знижується на величину X від свого максимального досягнутого значення; якщо кумулятивний бал знижується до нуля або нижче через нагромадження одного або декількох негативних балів при порівняльному аналізі залишків; або якщо досягається кінець якої-небудь послідовності. Параметри W , T і X алгоритму BLAST визначають чутливість і швидкість порівняльного аналізу. У програмі BLASTN (для нуклеотидних послідовностей) як параметри, що задаються за замовчуванням, використовуються довжина "слова" (W), рівна 11, очікування (E), рівне 10, $M=5$, $N=4$, при цьому проводиться порівняння обох ланцюгів. Для амінокислотних послідовностей у програмі BLASTP використовуються як параметри, що задаються за замовчуванням, довжина "слова" (W), рівна 3, очікування (E), рівне 10, і використовується матриця балів BLOSUM62 (див. Henikoff і Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 1989, с. 10915) параметр вирівнювання (B), рівний 50, очікування (E), рівне 10, $M=5$, $N=-4$, при цьому проводиться порівняння обох ланцюгів.

За допомогою алгоритму BLAST роблять також статистичний аналіз подібності двох послідовностей (див., наприклад, Karlin і Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1993, сс. 5873-5787). Одним з критеріїв ступеня подібності, який дозволяє одержувати алгоритм BLAST, є найменша сумарна ймовірність ($P(N)$), яка дає оцінку ймовірності, з якої може відбутися випадковим чином збіг між двома нуклеотидними або амінокислотними послідовностями. Наприклад, вважається, що нуклеотидна послідовність, що тестується, є подібною з референс-послідовністю, якщо найменша сумарна ймовірність при порівнянні нуклеотидної послідовності, що тестується, з нуклеотидною референс-послідовністю менше приблизно 0,2, ще краще менше приблизно 0,01 і найкраще менше приблизно 0,001.

Відсоток ідентичності двох амінокислотних послідовностей можна визначати за допомогою алгоритму, розробленого E. Meyers і W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4, 1988, сс. 11-17), який включений у програму ALIGN (версія 2.0), з використанням таблиці зважених залишків PAM120, штрафу за довжину пролому 12 і штрафу за пролом 4. Крім того, відсоток ідентичності двох амінокислотних послідовностей можна визначати за допомогою алгоритму Needleman і Wunsch (J. Mol. Biol. 48, 1970, сс. 444-453), який включений у програму GAP, що входить у пакет програм GCG (яка доступна на сайті <http://www.gcg.com>), з використанням матриці Blossom 62 або матриці PAM250 і ваги пролому 16, 14, 12, 10, 8, 6 або 4 і ваги довжини 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

Крім визначення зазначеного вище відсотка ідентичності послідовностей, іншим показником того, що дві нуклеотидні послідовності або два поліпептиди є практично ідентичними, є той факт, що поліпептид, що кодується першою нуклеїновою кислотою, має імунологічну перехресну реактивність з антитілами, що утворилися проти другого поліпептиду, що кодується другою нуклеїновою кислотою, як буде описано нижче. Так, поліпептид, як правило, є практично

ідентичним другому поліпептиду, наприклад, якщо два пептиди відрізняються тільки консервативними замінами. Іншим показником того, що дві нуклеотидні послідовності є практично ідентичними, є той факт, що дві молекули або їх комплєменти гібридизуються один з одним у суворих умовах, як буде описано нижче. І ще одним показником того, що дві нуклеотидні послідовності є практично ідентичними, є той факт, що для ампліфікації послідовностей можна використовувати ті самі праймери.

Поняття "виділене антитіло" у контексті цього опису відноситься до антитіла, яке практично вільне від інших антитіл з іншою антигенною специфічністю (наприклад, виділене антитіло, яке специфічно зв'язується з C5, практично вільне від антитіл, які специфічно зв'язуються з антигенами, відмінними від C5). Однак виділене антитіло, яке специфічно зв'язується з C5, може давати перехресну реакцію з іншими антигенами. Крім того, виділене антитіло може бути практично вільне від іншого клітинного матеріалу і/або хімічних речовин.

У контексті цього опису поняття "ізотип" відноситься до класу антитіл (наприклад, IgM, IgE, IgG, такого як IgG1 або IgG4), який кодується генами константної області важкого ланцюга. Ізотипи можуть включати також модифіковані версії одного із зазначених класів, де модифікації зроблені з метою зміни Fc-функції, наприклад, для підвищення або зниження ефекторних функцій або зв'язування з Fc-рецепторами.

Поняття " K_{assoc} " або " K_a " у контексті цього опису відноситься до швидкості асоціації взаємодії конкретного антитіла-антигену, а поняття " K_{dis} " або " K_d " у контексті цього опису відноситься до швидкості дисоціації взаємодії конкретного антитіла-антигену. У контексті цього опису мається на увазі, що поняття " K_D " відноситься до константи дисоціації, яку одержують зі співвідношення K_d до K_a (тобто K_d/K_a) і виражають у молярній концентрації (M). Значення K_D для антитіл можна визначати за допомогою методів, добре відомих у цій галузі. Метод визначення значення K_D антитіла являє собою метод, заснований на резонансі поверхневого плазмону, або метод, заснований на застосуванні біосенсорної системи, такої як система Biacore®.

Поняття "моноклональне антитіло" або "композиція моноклонального антитіла" у контексті цього опису відносяться до препарату молекул антитіл однакового молекулярного складу. Композиція моноклональних антитіл має однакову специфічність зв'язування і афінність у відношенні конкретного епітопа.

Поняття "нуклеїнова кислота" у контексті цього опису використовують взаємозамінно з поняттям "полінуклеотид", і воно відноситься до дезоксирибонуклеотидів або рибонуклеотидів і їх полімерів або в їх одноланцюговій, або у дволанцюговій формі. Під це поняття підпадають нуклеїнові кислоти, що містять відомі нуклеотидні аналоги або модифіковані каркасні залишки або зв'язки, які є синтетичними, що зустрічаються в природних умовах і не зустрічаються в природних умовах, що мають таку ж здатність до зв'язування, що й нуклеїнова кислота, з якою проводиться порівняння (нуклеїнова референс-кислота), і метаболізуються аналогічно референс-нуклеотидам. Прикладами таких аналогів є (але не обмежуючись тільки ними) фосфоротіати, фосфороамідати, метилфосфонати, хіральні метилфосфонати, 2-О-метилрибонуклеотиди, пептидні нуклеїнові кислоти (ПНК).

Якщо не зазначено інше, то мається на увазі, що конкретна нуклеотидна послідовність включає також її консервативно модифіковані варіанти (наприклад, заміни кодонів у рамках виродженості генетичного коду) і комплєментарні послідовності, а також спеціально зазначену послідовність. Так, як це буде описано нижче, заміни вироджених кодонів можна здійснювати, створюючи послідовності, у яких третє положення одного або декількох (або всіх) кодонів замінене змішаною основою і/або дезоксиінозиновими залишками (Batzner та ін., *Nucleic Acid Res.* 19, 1991, с. 5081; Ohtsuka та ін., *J. Biol. Chem.* 260, 1985, сс. 2605-2608; i Cassol та ін., 1992; Rossolini та ін., *Mol. Cell. Probes* 8, 1994, сс. 91-98).

Поняття "функціонально зв'язаний" відноситься до функціонального взаємозв'язку між двома або більшою кількістю сегментів полінуклеотиду (наприклад, ДНК). Як правило, воно відноситься до функціонального взаємозв'язку транскрипційної регуляторної послідовності з послідовністю, що транскрибується. Наприклад, промоторная або ехансерная послідовність функціонально пов'язана з послідовністю, що кодує, якщо вона стимулює або модулює транскрипцію послідовності, що кодує, у відповідній клітині-хазяїні або іншій системі експресії. Як правило, промоторні транскрипційні регуляторні послідовності, які функціонально пов'язані з послідовністю, що транскрибується, є фізично суміжними з послідовністю, що транскрибується, тобто вони мають цис-активність. Однак для деяких транскрипційних регуляторних послідовностей, таких як ехансери, не є обов'язковим, щоб вони були фізично суміжними з послідовностями, що кодують, транскрипцію яких вони підсилюють, або були локалізовані в безпосередній близькості від них.

У контексті цього опису поняття "оптимізована" означає, що нуклеотидна послідовність

змінена з позицій кодування амінокислотної послідовності за допомогою кодонів, кращих для продуктивної клітини або організму, як правило, еукаріотичної клітини, наприклад, клітини *Pichia*, клітини *Trichoderma*, клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), або клітини людини. Оптимізовану нуклеотидну послідовність створюють так, щоб вона зберігала повністю або

5 наскільки це можливо здатність кодувати амінокислотну послідовність, ідентичну або практично ідентичну амінокислотній послідовності, що кодується первісною вихідною нуклеотидною послідовністю, яку називають також "батьківською" послідовністю. Оптимізовані послідовності, представлені в цьому описі, створювали так, щоб вони мали кодони, кращі для клітин ссавців. Однак під об'єм винаходу підпадає також оптимізована експресія цих послідовностей в інших

10 еукаріотичних клітинах. Амінокислотні послідовності, що кодуються оптимізованими нуклеотидними послідовностями, також розглядаються як оптимізовані.

Поняття "поліпептид" і "білок" у контексті цього опису використовують взаємозамінно для позначення полімеру, що складається з амінокислотних залишків. Поняття застосовується до амінокислотних полімерів, у яких один або кілька амінокислотних залишків являють собою

15 штучний отриманий хімічним шляхом міметик відповідної амінокислоти, що зустрічається в природних умовах, а також до амінокислотних полімерів, що зустрічаються в природних умовах, і амінокислотним полімерам, що не зустрічаються в природних умовах. Якщо спеціально не зазначено інше, то мається на увазі, що конкретна поліпептидна послідовність включає її консервативно модифіковані варіанти.

Поняття "рекомбінантне людське антитіло" у контексті цього опису відноситься до всіх людських антитіл, які одержують, експресують, створюють або виділяють за допомогою методів рекомбінації, наприклад, до антитіл, виділених із тварини (наприклад, миші), яка є трансгенною або трансхромосомною завдяки інтродукції генів людського імуноглобуліну, або які отримані з

20 гібридами, до антитіл, виділених з клітини-хазяїна, трансформованої з метою експресії людського антитіла, наприклад, з використанням трансфектоми, до антитіл, виділених з рекомбінантної комбінаторної бібліотеки людських антитіл, і до антитіл, отриманих, експресованих, створених або виділених будь-якими іншими шляхами, які включають сплайсинг послідовностей усього гена людського імуноглобуліну або частини з іншими послідовностями ДНК. Зазначені рекомбінантні людські антитіла несуть варіабельні області, у яких каркасні та

25 CDR-ділянки виводять з послідовностей імуноглобуліну людської зародкової лінії. Однак у деяких варіантах здійснення винаходу зазначені рекомбінантні людські антитіла можна піддавати мутагенезу *in vitro* (або, коли для одержання людських послідовностей Ig використовують трансгенних тварин, то соматичному мутагенезу *in vivo*), і в результаті амінокислотні послідовності V_H - і V_L -областей рекомбінантних антитіл являють собою

30 послідовності, які хоча й виведені і є спорідненими послідовностям V_H і V_L людської зародкової лінії, можуть не зустрічатися в природних умовах у популяції антитіл людської зародкової лінії *in vivo*.

Поняття "рекомбінантна клітина-хазяїн" (або просто "клітина-хазяїн") відноситься до клітини, у яку інтродуційовано рекомбінантний експресійний вектор. Повинно бути очевидно, що мається

40 на увазі, що ці поняття відносяться не тільки до конкретної розглянутої клітини, але й до потомства такої клітини. Оскільки певні модифікації можуть мати місце в наступних поколіннях у результаті або мутації, або впливу навколишнього середовища, то таке потомство фактично може бути неідентичним батьківській клітині, але в контексті цього опису усе ще підпадає під поняття "клітина-хазяїн".

Поняття "індивідуум" відноситься до людини і тварин крім людини. До тварин крім людини відносяться всі хребетні тварини, наприклад, ссавці і тварини, що не відносяться до ссавців, у тому числі примати крім людини, вівці, собаки, корови, кури, амфібії та рептилії. Якщо спеціально не зазначено інше, у контексті цього опису поняття "пацієнт" і "індивідуум"

45 застосовують взаємозамінно.

Поняття "лікування" передбачає введення композицій або антитіл для попередження або вповільнення виникнення симптомів, ускладнень або біохімічних показників захворювання (наприклад, AMD), для полегшення симптомів або припинення або інгібування подальшого розвитку захворювання, стану або порушення. Лікування може бути профілактичним (для

50 попередження або вповільнення початку хвороби або для попередження прояву її клінічних або доклінічних симптомів) або терапевтичним, спрямованим на придушення або полегшення симптомів після прояву хвороби.

Мається на увазі, що поняття "вектор" відноситься до молекули полінуклеотиду, яка може транспортувати інший полінуклеотид, з яким вона зв'язана. Одним з типів вектора є "плазмід", це поняття відноситься до кільцевої петлі дволанцюгової ДНК, у яку можна вбудовувати шляхом

60 лігування додаткові ДНК-сегменти. Іншим типом вектора є вірусний вектор, у вірусний геном

якого можна вбудовувати шляхом лігування додаткові ДНК-сегменти. Деякі вектори мають здатність до автономної реплікації в клітині-хазяїні, у яку вони інтродуційовані (наприклад, бактеріальні вектори, що мають бактеріальний сайт ініціації реплікації, і епісомальні вектори ссавців). Інші вектори (наприклад, неепісомальні вектори ссавців) можна інтегрувати в геном клітини-хазяїна при інтродукції в клітину-хазяїна, і при цьому відбувається їх реплікація разом з геномом хазяїна. Крім того, деякі вектори мають здатність управляти експресією генів, з якими вони функціонально зв'язані. Такі вектори позначають у контексті цього опису як "рекомбінантні експресійні вектори" (або просто "експресійні вектори"). У цілому, експресійні вектори, які застосовують у методах рекомбінантної ДНК, часто мають форму плазмід. У контексті цього опису поняття "плазмід" і "вектор" можна застосовувати взаємозамінно, оскільки плазмід являє собою найбільш часто застосовувану форму вектора. Однак мається на увазі, що під об'єм винаходу підпадають інші форми векторів, такі як вірусні вектори (наприклад, ретровіруси з дефектом реплікації, аденовіруси та аденоасоційовані віруси), які мають еквівалентну функцію.

4. Короткий опис креслень

На кресленнях показано:

на фіг. 1 – порівняльний аналіз послідовностей варіабельних областей відібраних антитіл і їх найбільш близько споріднених послідовностей людських зародкових ліній;

на фіг. 2 – дані аналізу на гемолітичну активність, у якому людський C5 титрували в людській сироватці з низьким вмістом C5 (C5-виснаження, дефіцит C5) для визначення активності C5;

на фіг. 3- результати титрування сироватки макаки-крабоїда в людській сироватці з дефіцитом C5 для визначення оптимальної концентрації C5 макаки-крабоїда для аналізу на гемолітичну активність, опосередковуваний компонентами альтернативного шляху;

на фіг. 4 – приклади аналізів на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами класичного шляху, з використанням 20 % людської сироватки;

на фіг. 5 – приклади аналізів на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 100пм очищеного людського C5, доданого до людської сироватки з дефіцитом C5;

на фіг. 5 – приклади аналізів на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 100пм очищеного людського C5, доданого до людської сироватки з дефіцитом C5;

на фіг. 6 – приклади аналізів на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 0,25 % сироватки макаки-крабоїда, доданого до людської сироватки з дефіцитом C5;

на фіг. 7 – приклади аналізів на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами класичного шляху (20 % людської сироватки), з використанням зрілих Fab у порівнянні з відповідними їм батьківськими Fab;

на фіг. 8 - приклади аналізів на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами класичного шляху (5 % сироватки макаки-крабоїда), з використанням зрілих Fab;

на фіг. 9 –дані про афінності зрілих Fab, отримані за допомогою аналізу на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 100пм людського C5, доданого до 20 % людської сироватки з дефіцитом C5;

на фіг. 10 –дані про афінності зрілих Fab, отримані за допомогою аналізу на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 20 % людської сироватки;

на фіг. 11 –дані про афінності зрілих Fab, отримані за допомогою аналізу на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 100пм C5 макаки-крабоїда, доданого до 20 % людської сироватки з дефіцитом C5;

на фіг. 12 – дані, що характеризують вплив перетворених у зародкову лінію (гуманізованих) IgG, отримані в аналізі на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами класичного шляху, з використанням 20 % людської сироватки;

на фіг. 13 – дані, що характеризують вплив гуманізованих IgG, отримані в аналізі на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами класичного шляху, з використанням 5 % сироватки макаки-крабоїда;

на фіг. 14 – дані, що характеризують вплив гуманізованих IgG, отримані в аналізі на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, з використанням 100пм людського C5;

на фіг. 15 – дані, що характеризують вплив кінцевих гуманізованих IgG, отримані в аналізі на гемолітичну активність, опосередковувану компонентами альтернативного шляху, і аналізу

утворення C5a за допомогою ELISA з використанням 20 % людської сироватки;

на фіг. 16 – дані про афінності зрілих Fab, отримані за допомогою C5a-elisa супернатанту після аналізу на гемолітичну активність, опосередковану 20 % людської сироватки;

на фіг. 17 – результати, отримані за допомогою проведеного в розчині ELISA, впливу антитіла 7091 і його похідних на людські C3, C4, C5 і C5 макаки-крабоїда;

на фіг. 18 – аналізи стабільності Fab у сироватці (зв'язування з людським C5 у присутності 50 % сироватки);

на фіг. 19 – дані про зв'язування епітопа деякими Fab з поліпшеною афінністю;

на фіг. 20 – дані, отримані за допомогою ELISA, про зв'язування антитіл з мишачими-людськими химерними C5 або людським C5, що дозволяють визначати ефективність зв'язувальних агентів відносно альфа-ланцюга у порівнянні з бета-ланцюгом. C5 іммобілізували за допомогою 5G1.1 для визначення конкуренції з 5G1.1;

на фіг. 21 – дані, отримані за допомогою ELISA, оцінки ефективності зв'язувальних агентів відносно альфа-ланцюга у порівнянні з бета-ланцюгом при іммобілізації за допомогою 5G1.1;

на фіг. 22 – дані, отримані за допомогою аналізу на гемолітичну активність, ефективності зв'язувальних агентів, що тестуються, відносно альфа-ланцюга у порівнянні з бета-ланцюгом;

на фіг. 23 – результати протеолізу термолізином батьківських Fab при 37 °C (0, 30, 60 і 90 хв);

на фіг. 24 – результати протеолізу термолізином батьківських Fab при 55 °C (0, 30, 60 і 90 хв);

на фіг. 25 – дані про чутливість до термолізу зрілих Fab при 37 °C;

на фіг. 26 – дані про чутливість до термолізу зрілих Fab при 55 °C;

на фіг. 27 – приклади інгібування Fab-фрагментами альтернативного шляху при аналізі відкладання MAC.

5. Докладний опис винаходу

У цьому винаході описані антитіла, які специфічно зв'язуються з білком C5 системи комплементу (наприклад, людським C5, C5 макаки-крабоїда), фармацевтичні композиції, способи одержання та способи застосування зазначених антитіл і композицій.

5.1. Антитіла до C5

Цей винахід відноситься до антитіл, які специфічно зв'язуються з C5 (наприклад, людським C5, C5 макаки-крабоїда). Деякими варіантами здійснення цього винаходу є антитіла, які зв'язуються і з людським C5, і з C5 макаки-крабоїда. Антитіла, запропоновані у винаході, включають (але не обмежуючись тільки ними) людські моноклональні антитіла, виділені за допомогою методів, описаних у прикладах (див. нижче розділ 6).

Цей винахід відноситься до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда), де антитіла містять V_H -область, амінокислотна послідовність якої представлена в SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 або 281. Цей винахід відноситься також до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда), де антитіла містять CDR V_H -області, який має амінокислотну послідовність, яка являє собою кожну з послідовностей CDR V_H -області, представлену нижче в таблиці 1. Зокрема, винахід відноситься до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда), де антитіла містять (або в альтернативному варіанті складаються з) один, два, три, чотири, п'ять або більшу кількість CDR V_H -області, які мають амінокислотну послідовність, яка являє собою кожну з послідовностей CDR V_H -області, представлену нижче в таблиці 1.

Цей винахід відноситься до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда), де антитіла містять V_L -область, амінокислотна послідовність якої представлена в SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 або 289. Цей винахід відноситься також до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда), де антитіла містять CDR V_L -області, який має амінокислотну послідовність, яка являє собою кожну з послідовностей CDR V_L -області, представлену нижче в таблиці 1. Зокрема, винахід відноситься до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда), де антитіла містять (або в альтернативному варіанті складаються з) один, два, три, чотири, п'ять або більшу кількість CDR V_L -області, які мають амінокислотну послідовність, яка являє собою кожну з послідовностей CDR V_L -області, представлену нижче в таблиці 1.

Інші антитіла, запропоновані у винаході, включають амінокислоти, які змінені в результаті мутацій, але при цьому CDR ще ідентичні щонайменше на 60, 70, 80, 90 або 95 % CDR-

ділянкам, послідовності яких представлено в таблиці 1. Деякі варіанти здійснення винаходу включають мутантні амінокислотні послідовності, у яких не більше 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот змінені в результаті мутацій, в CDR-ділянках у порівнянні з CDR-ділянками, послідовності яких представлено в таблиці 1.

5 Цей винахід відноситься також до нуклеотидних послідовностей, які кодують V_H , V_L , повнорозмірний важкий ланцюг і повнорозмірний легкий ланцюг антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабїда). Зазначені нуклеотидні послідовності можна оптимізувати з метою експресії в клітинах ссавців (наприклад, у таблиці 1 представлені оптимізовані нуклеотидні послідовності важкого ланцюга і легкого ланцюга антитіл 8109, 8110, 8111, 8113, 8114, 8112, 8125, 8126, 8127, 8128, 8129, 8130, 8131, 8132 і 8091).

Таблиця 1. Приклади антитіл до С5, запропонованих у цьому винаході, і білків С5

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	1: SYAIS
CDRH2	2: GIGPFFGTANYAQKFQG
CDRH3	3:DTPYFDY
CDRL1	4:SGDSIPNYYVY
CDRL2	5: DDSNRPS
CDRL3	6:QSFDSSLNAEV
V _H	7:EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGP FFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQ GTLTVTVSS
V _L	8:SYELTQPLSVSVALGQATARITCSGDSIPNYYVYVYQQKPGQAPVLVIYDDSNRPS GIPERFSGSNSGNTATLTISRAGAGDEADYYCQSFDSSSLNAEVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	9:EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIGP FFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYWGQ GTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
Легкий ланцюг	10:SYELTQPLSVSVALGQATARITCSGDSIPNYYVYVYQQKPGQAPVLVIYDDSNRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGAGDEADYYCQSFDSSSLNAEVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 7, що кодує PN	11:GAGGTGCAATTGGTTCACTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTCTTCTTATGCCATTTCT TGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGGTC CGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTA CCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGTAGC GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 8, що кодує PN	12:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGCCCTGGGCCAGACC GCCCCGATACCTGCTCCGCGCAGACACTCCCCAACTACTACGTGTACTGGTA CCAGCAGAAGCCCGCGCAGGCCCGCTGCTGGTGATCTACGACGACAGCAAC CGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTACGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCG CCACCCTGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCCGACTACTACTGC CAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGCCGAGGTGTTGCGCGGAGGGACCAAGT TAACCGTCCTA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO: 9, що кодує PN	13:GAGGTGCAATTGGTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAGC GTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTCT TGGGTGCGCCAAGCCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCGGTC CGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATT CCGCGGATGAAAGCACACGACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGTAGC GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCGAG CACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAG GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCG GGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAA
SEQ ID NO: 10, що кодує PN	14:TCCTATGAACTCACACAGCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGACC GCCCCGATCACCTGCTCCGGCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGTA CCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGTATCTACGACGACAGCAAC CGGCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCG CCACCCTGACCATTTCCAGAGCACAGGCAGGCGACGAGGCGGACTACTACTGC CAGAGCTTCGACAGCAGCCTGAACGCCGAGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGT TAACCGTCCTAGGTGACCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCC TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAC TTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCA AGGCGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCG GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTA CAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCT ACAGAATGTTCA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Оптимізована SEQ ID NO:9, що кодує PN	15:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCGGTAGCAG CGTCAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAGCTACGCCATCA GCTGGGTGCGGCAGGCCCCAGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCG GCCCATTCTTCGGGCACCGCCAACCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCAGGGTCACC ATCACCGCCGACGAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTGA GAAGCGAGGACACCGCCGTGTAATACTGCGCCAGAGACACCCCTACTTCGAC TACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGGCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAAGCAACACCA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCC CAAGCCCCAAGGACACCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAA CAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAATAACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTAC ACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTCTGAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAACCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:10, що кодує PN	16:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCTGAGCGTGAGCGTGGCCCTGGGCCAGAC CGCCAGGATCACCTGCAGCGGCGACAGCATCCCCAACTACTACGTGTACTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGTATCTACGACGACAGCAA CAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACAGCGGCAACACC GCCACCCTGACCATCAGCAGAGCCAGGCCGCGGACGAGGCGGACTACTACT GCCAGAGCTTCGACAGCTCACTGAACGCCGAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAA GCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCTGTTCCCC CCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCC CGTGAAGGCCGCGGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACA GGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGAAAAGACCGT GGCCCCAACCGAGTGCAGC
Антитіло 8110	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	17: NYIS
CDRH2	18: IIDPDDSYTEYSPSFQG
CDRH3	19: YEYGGFDI
CDRL1	20: SGDNI GNSYVH
CDRL2	21: KDNDRPS
CDRL3	22: GTYDIESYV
V _H	23:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPD DSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSS
V _L	24:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI GNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Важкий ланцюг	25:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPD DSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
Легкий ланцюг	26:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO: 23, що кодує PN	27:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA TGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCG GATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGA TACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 24, що кодує PN	28:AGTTACGAAGTACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCAATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTA CTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
SEQ ID NO: 25, що кодує PN	29:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA TGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCG GATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGA TACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCT TCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA GAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGG GTGGTCAGCGTCCTACCGTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO: 26, що кодує PN	30:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCAATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTA CTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCTCCTAG GTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG CTTCAAGCCAACAAGGCCCACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGA GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG AGACCACCACACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTAT CTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGT CACGCATGAAGGGAGCACCCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA
Оптимізована SEQ ID NO: 25, що кодує PN	31:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAG CCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCT GGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCC CGACGACAGCTACACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCA GCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACA TCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC CAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGGCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTCTGTTCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAA CAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTAC ACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTCTGAGCTGCAGCGTGTACACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAACCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO: 26, що кодує PN	32:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGCCCCAGGCCAGAC CGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAACATCGGCAACAGCTACGTGCACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACAAGGACAACGA CAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACTCCGGCAACACC GCCACCCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACT GCGGCACCTACGACATCGAGTCATACGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC CGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCCTGTTCCCCCCCAGC AGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACT TCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAA GGCCGGCGTGAGAGACCACACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCC GCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCT ACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCCGTGGAAGAGCCGTGGCCCC AACCGAGTGACAGC
Антитіло 8111	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	33: TSGGGVS
CDRH2	34: NIDDADIKDYSPSLKS
CDRH3	35: GPYGFDS
CDRL1	36: TGTSSDIGTYNYVS
CDRL2	37: DDSNRPS
CDRL3	38: QSYDSQSIV

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _H	39:EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANID DADIKDYSPSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGPYGFDSWGQ GTLVTVSS
V _L	40:ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDS NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	41:EVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLANID DADIKDYSPSLKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGPYGFDSWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
Легкий ланцюг	42:ESALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDS NRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:39, що кодує PN	43:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTCAAACCGACCCAAACC CTGACCCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGT GTGTCTTGGATTCCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTAATAT TGATGATGCTGATATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATT AGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGGTGGTACTATGACCAACATGGACCCG GTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:40, що кодує PN	44:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGAT TCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAA CCGTCCTA
SEQ ID NO:41, що кодує PN	45:GAGGTGACATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTCAAACCGACCCAAACC CTGACCCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGGT GTGTCTTGGATTCCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTAATAT TGATGATGCTGATATTAAGGATTATTCTCCTTCTCTTAAGTCTCGTCTGACCATT AGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGGTGGTACTATGACCAACATGGACCCG GTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG CACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAG GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG GGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAG

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:42, що кодує PN	46:GAAAGCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGAT TCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAA CCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCC TCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTC TACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGG CGGGAGTGGAGACCACACACCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCC AGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAG CTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACA GAATGTTCA
Оптимізована SEQ ID NO:41, що кодує PN	47:GAGGTGACCCTGAAGGAGAGCGGCCAGCCCTGGTGAAGCCCACCCAGAC CCTGACCCTGACTTGCACCTTCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGAGGG GGCGTGAGCTGGATCAGGCAGCCCCCAGGTAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCA ATATCGACGACGCCGATATCAAGGACTACAGCCCCAGCCTGAAGAGCAGGCTG ACCATCAGCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGGTACCATGACCAATAT GGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGAGGCCCTACGGCTTC GACAGCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCAAGG GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCAC AGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG TCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAG CAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTG CCCCCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCGGTGTTCTGTTCC CCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT ACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCC CATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG TACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCCCAGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTACGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:42, що кодує PN	48:GAGAGCGCCCTGACCCAGCCCGCCAGCGTGAGCGGCAGCCCAGGCCAGTC TATCACAATCAGCTGCACCGGCACCTCCAGCGATATCGGCACCTACAATACTAGT GAGCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGATGATCTACGACG ACAGCAACAGGCCAGCGGCGTGAGCAACAGGTTAGCGGCAGCAAGAGCGG CAACACCGCCAGCCTGACAATCAGCGGCCTGCAGGCCGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCCAGAGCTACGACAGCCAGTCAATCGTGTTCCGGCGGAGGGACCAA GCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCTGTTCCCC CCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCC CGTGAAGGCCGGCGTGAGAGCACCAACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACA GGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAGAGACCGT GGCCCCAACCGAGTGACG
Антитіло 8113	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	49: IIDPDDSYTRYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	50:ATWGSSEDQV

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _H	51:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPD DSYTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSS
V _L	52:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	53:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPD DSYTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
Легкий ланцюг	54:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATWGSEDQVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:51, що кодує PN	55:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACCAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGG ATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCG CGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGC GATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:52, що кодує PN	56:AGTTACGAAGTACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGACAGC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCAATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTATAAGGATAATGATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTA CTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCTCCTA
SEQ ID NO:53, що кодує PN	57:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACCAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGG ATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCG CGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGC GATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCA AGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG CACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAG GACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGT GAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG GGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT ACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAG

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:54, що кодує PN	58:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTCAATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGCTA CTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCTCCTA GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGA GCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGG GAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGT GGAGACCACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCT ATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAG GTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA
Оптимізована SEQ ID NO:53, що кодує PN	59:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAG CCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGCT GGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACCC CGACGACAGCTACACCAGGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCA GCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGC CAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACA TCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC CAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTCT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGGCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAA CAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTAC ACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGTGACAGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAACCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:54, що кодує PN	60:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGCCCCAGGCCAGAC CGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAATATCGGCAACAGCTACGTGCACTGGT ATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGTATCTACAAGGACAACGA CAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACTCCGGCAACACC GCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACT GCGCCACCTGGGGCTCAGAGGACCAGGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC CGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGC AGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCTGATCAGCGACT TCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAA GGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCGAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCC GCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCTCT ACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCC AACCGAGTGACAGC
Антитіло 8114	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	61: SYYIG
CDRH2	62: IIDPTDSQTAYSPSFQG
CDRH3	63: YMMRGFDH
CDRL1	64: SGDSLGDYYAY
CDRL2	65: KDNNRPS
CDRL3	66: QTWDTGESGV

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _H	67:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHWGQGTLTVSS
V _L	68:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDWDTGESGVFGGGTGKLTVL
Важкий ланцюг	69:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Легкий ланцюг	70:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDWDTGESGVFGGGTGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:67, що кодує PN	71:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:68, що кодує PN	72:AGTTACGAAGTACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGAGACCGCGGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACGAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCTA
SEQ ID NO:69, що кодує PN	73:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGCTCCTACAGTCCCTCAGACTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTTGGGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAAG

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:70, що кодує PN	74:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGA CTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTC CTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGA GGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCC GGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGA GTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG CTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCC AGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGT TCA
Оптимізована SEQ ID NO:69, що кодує PN	75:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAG CCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCG GCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGA CCCCACCGACAGCCAGACCGCCTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACC ATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAA GGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTC GACCACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCAGG GCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCAC AGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG TCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGC TGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAG CAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTG CCCCCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCGGTGTTCTCTGTTCC CCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGT ACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCC CATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTG TACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCCCAGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCACCCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:70, що кодує PN	76:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGCCCCAGGCCAGAC CGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACAAGGACAACAA CAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACAGCGGCAACACC GCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACT GCCAGACCTGGGACACCGGCGAGTCAGGCGTGTTCCGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTGCTGGGTGAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCC AGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCG ACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGT GAAGGCCGGCGTGGAGACCACACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTAC GCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAAGAGCCACAGGT CCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGC CCCAACCGAGTGCAGC
Антитіло 8112	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	77: IIDPSDSHTTYSFSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	78:QTWDILPHGLV

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _H	79:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDP SDSHTTYSPSFQGGVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWG QGTLTVTVSS
V _L	80:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNRR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYC QTDWILPHGLVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	81:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDP SDSHTTYSPSFQGGVTVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWG QGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
Легкий ланцюг	82:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNRR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDWILPHGLVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:79, що кодує PN	83:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACCAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTT GGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCC GTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAG CGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGA GCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:80, що кодує PN	84:AGTTACGAAGTACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTGAGACC GCGCGTATCTCGTGATGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTATAAGGATAATAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGA CTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCG TCCTA
SEQ ID NO:81, що кодує PN	85:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACCAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTT GGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCC GTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAG CGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGA GCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCG AGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGATTAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GGGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT CTCCCTGTCTCCGGGTAA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:82, що кодує PN	86:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGA CTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCG TCCTAGGTGAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT GAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAATTCTAC CCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGAGGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA TGTTCA
Оптимізована SEQ ID NO:81, що кодує PN	87:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGAG CCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAGCTACTACATCG GCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATTATCGA TCCGTCTGATAGCCATAACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCAT CAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG GCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGA CCACTGGGGTCAGGGCACCTGGTGACCGTCAGCTCAGTAGCACCAGGGC CCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTG CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTG CAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCC CCCCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCC CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGAGGTTGACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTAC AACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAAGAATAACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCA TCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTA CACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA CGGCCAGCCCCGAGAACAATAAGACCAACCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGAGCAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTTCACTGACGTGACGCTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:82, що кодує PN	88:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGCCCCAGGCCAGAC CGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGATCTACAAGGACAACAA CAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACAGCGGCAACACC GCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACT GCCAGACTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAG CTGACCGTGCTGGGTGAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCC CAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGC GACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCG TGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCAACCCCAAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTA CGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAGAGACCGTGG CCCCAACCGAGTGACGC
Антитіло 8125	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	89:QAWTDSPTGLV

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _H	SEQ ID NO:79
V _L	90:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNRR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:81
Легкий ланцюг	91:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNRR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSTPEQWWSKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:79, що кодує PN	SEQ ID NO:83
SEQ ID NO:90, що кодує PN	92:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTATAAGGATAATAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGG CTTGGAAGTATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCG TCCTA
SEQ ID NO:81, що кодує PN	SEQ ID NO:85
SEQ ID NO:91, що кодує PN	93:AGTTACGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACC GCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTATAAGGATAATAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGG CTTGGAAGTATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCG TCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT GAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTAC CCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACACACCCTCCAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAA TGTTCA
Оптимізована SEQ ID NO:81, що кодує PN	SEQ ID NO:87
Оптимізована SEQ ID NO:91, що кодує PN	94:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGAC CGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAGCCTGGGCGACTACTACGCCTACTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCGCTGCTGGTGATCTACAAGGACAACAA CAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTACGCGGCAGCAACAGCGGCAACACC GCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACT GCCAGGCTTGGAAGTATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGAGGGACCAAG CTGACCGTGCTGGGTGAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCC CAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGC GACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCGG TGAAGGCCGCGGTGGAGACCACACCCCGCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTA CGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAAGAGCCACAGG TCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGG CCCCAACCAGGTGCAGC
Антитіло 8126	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:62
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
V _H	SEQ ID NO:67
V _L	SEQ ID NO:90
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:69

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:91
SEQ ID NO:79, що кодує PN	SEQ ID NO:71
SEQ ID NO:90, що кодує PN	SEQ ID NO:92
SEQ ID NO:81, що кодує PN	SEQ ID NO:73
SEQ ID NO:91, що кодує PN	SEQ ID NO:93
Оптимізована SEQ ID NO:81, що кодує PN	SEQ ID NO:75
Оптимізована SEQ ID NO:91, що кодує PN	SEQ ID NO:94
Антитіло 8127	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	95: IIDPTDSYTVYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
V _H	96:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPT DSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQ GTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:90
Важкий ланцюг	97:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYYIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPT DSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDHWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:91
SEQ ID NO:96, що кодує PN	98:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTT GGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCT ACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCG CGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGC GATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGTTTTGATCATTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGC
SEQ ID NO:90, що кодує PN	SEQ ID NO:92

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:97, що кодує PN	99:GAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTT GGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCT ACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCG CGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGC GATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGCCTCCACCAAGGGTCCATC GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAGAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTCCCC AGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT CTCCCTGTCTCCGGGTAAG
SEQ ID NO:91, що кодує PN	SEQ ID NO:93
Оптимізована SEQ ID NO:97, що кодує PN	100:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGA GCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTACCAGCTACTACATC GGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATTATTG ATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCAT CAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAG GCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCCGGTACATGATGAGGGGCTTCGA CCACTGGGGTCAGGGGCACCCTGGTGACCGTCAGCTCAGTAGCACCAAGGGC CCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAG CCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTG CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCCGCGTGCTG CAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCAGCAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCC CCCCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCC CCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT GGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTAC AACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCT GAACGGCAAAGAATAACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCA TCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCCAGGTGTA CACCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCT GTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA CGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGAC GGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTGAGCTGCAGCGTGTGACGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCGAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:91, що кодує PN	SEQ ID NO:94
Антитіло 8128	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	101:STWDIEPTYV
V _H	SEQ ID NO:51
V _L	102:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:53
Легкий ланцюг	103:SYELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPS KQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
SEQ ID NO:51, що кодує PN	SEQ ID NO:55
SEQ ID NO:102, що кодує PN	104:AGTTACGAACCTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTA CCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATC GTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTC TACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGT CCTA
SEQ ID NO:53, що кодує PN	SEQ ID NO:57
SEQ ID NO:103, що кодує PN	105:AGTTACGAACCTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTA CCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATC GTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTC TACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGT CCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTG AGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCCACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACC CGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGG AGTGGAGACCACCACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCA GCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGC CAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAAT GTTCA
Оптимізована SEQ ID NO:53, що кодує PN	SEQ ID NO:59
Оптимізована SEQ ID NO:103, що кодує PN	106:AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGGCCCCAGGCCAGA CCGCCAGGATCAGCTGCAGCGGCGACAATATCGGCAACAGCTACGTGCACTG GTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCGCTGCTGGTGATCTACAAGGACAAC GACAGGCCCAGCGGCATCCCCGAGAGGTTTCAGCGGCAGCAACTCCGGCAACA CCGCCACCCTGACAATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTA CTGCTCTACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGAGGGACCAAGCT GACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCC AGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCTGATCAGCG ACTTCTACCCAGGCGCGCTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGT GAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCGAGCAAGCAGCAACAACAAGTAC GCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGT CCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGC CCCAACCGAGTGACGC
Антитіло 8129	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	107: IIDPQDSYTEYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
V _H	108:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:24
Важкий ланцюг	109:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPQDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:26
SEQ ID NO:108, що кодує PN	110:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCAACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:24, що кодує PN	SEQ ID NO:28
SEQ ID NO:109, що кодує PN	111:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCAGGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCAACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
Оптимізована SEQ ID NO:26, що кодує PN	SEQ ID NO:30

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Оптимізована SEQ ID NO:109, що кодує PN	112:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAAGCCCGGTGAGA GCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTCACCAACTACATCAGC TGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACC CCCAGGACAGCTACACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATC AGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGG CCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGAC ATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAGCTCAGCTAGCACCAAGGGCC CCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGC CGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGGCCAGCAGCAGC CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCACAGCAACACCA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCC CCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTTCTGTTCCCCC CAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAA CAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAAGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCAT CGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTAC ACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG TCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACG GCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTCTGCTGACAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCAACCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:26, що кодує PN	SEQ ID NO:32
Антитіло 8130	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:107
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
V _H	SEQ ID NO:108
V _L	SEQ ID NO:102
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:109
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:103
SEQ ID NO:108, що кодує PN	SEQ ID NO:110
SEQ ID NO:102, що кодує PN	SEQ ID NO:104
SEQ ID NO:109, що кодує PN	SEQ ID NO:111
SEQ ID NO:103, що кодує PN	SEQ ID NO:105
Оптимізована SEQ ID NO:109, що кодує PN	SEQ ID NO:112

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Оптимізована SEQ ID NO:103, що кодує PN	SEQ ID NO:106
Антитіло 8131	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	113: IIDPEDSHTEYSPSFQG
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
V _H	114:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPE DSHTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:24
Важкий ланцюг	115:EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPE DSHTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SPGK
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:26
SEQ ID NO:114, що кодує PN	116:GAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACCAACCGGCGGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA GGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGC GGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCG ATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:24, що кодує PN	SEQ ID NO:28

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:115, що кодує PN	117:GAGGTGCAATTGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACCAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTAATTATATTTCTTGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGAGGATTCTCATACTGAGTATTCTCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCGACACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCGGGTAAG
SEQ ID NO:26, що кодує PN	SEQ ID NO:30
Оптимізована SEQ ID NO:115, що кодує PN	118:GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAAAGCCCGGTGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACAGCTTACCAACTACATCAGCTGGGTGCGGCAGATGCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATCATCGACC CGAGGACAGCCATACCGAGTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCAGCGCCGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCAGCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATACGAGTACGGCGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTCAGCTCAGTAGCACCAGGGGCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCTCCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCCGCGTGTCAGAGCAGCGGCTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCTGCCAGCCCCCGAAGCTGCAGGCGGCCCTTCCGTGTTCTGTTCCCCCACAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATAACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAAGGCAACGTGTTGAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTACCCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:26, що кодує PN	SEQ ID NO:32
Антитіло 8132	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH2	SEQ ID NO:113
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
V _H	SEQ ID NO:114
V _L	SEQ ID NO:102
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:115
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:103
SEQ ID NO:114, що кодує PN	SEQ ID NO:116
SEQ ID NO:102, що кодує PN	SEQ ID NO:104
SEQ ID NO:115, що кодує PN	SEQ ID NO:117
SEQ ID NO:103, що кодує PN	SEQ ID NO:105
Оптимізована SEQ ID NO:115, що кодує PN	SEQ ID NO:118
Оптимізована SEQ ID NO:103, що кодує PN	SEQ ID NO:106
Антитіло 8091	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	119: NIGPFFGIANYAQKFQG
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	120:QTYDDGSTAEV
V _H	121:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNI GPFFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTPYFDYWG QGTLTVSS
V _L	122:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	123:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNI GPFFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTPYFDYWG QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVKRC CVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
Легкий ланцюг	124:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:121, що кодує PN	125:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAG CGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTTC TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATCGGT CCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCTGCGTAG CGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:122, що кодує PN	126:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCTAATTATTATGTTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGA CTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTT
SEQ ID NO:123, що кодує PN	127:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAG CGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTTC TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATCGGT CCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCCTGCGTAG CGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCCAGC GTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCC TGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAA CAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCGAGCAGCAACTTCG GCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGACCGTGGAGCGGAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCCCCTGCCCTGCC CTCCTGTGGCCGGACCCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCCAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGACGTGAGCC ACGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAACAGTTCAACAGCACCTTCCGGGTG GTGTCCGTGCTGACCGTGGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCAGCA AGACAAAGGGCCAGCCCAGGGAACCCCAGGTGTACACCTGCCCCCCAGCCG GGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCT ACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCCATGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACA GCAAGCTGACAGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTG CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC TGTCGCCCGGCAAA
SEQ ID NO:124, що кодує PN	128:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCTAATTATTATGTTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGA CTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTC TGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTATAAGTGACTTCTA CCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG GGAGTGGAGACCACACCCCTCCAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAG CAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCT GCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGA ATGTTCA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Оптимізована SEQ ID NO:123, що кодує PN	129:CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGGCTCCT CCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCGGCACCTTCTCCTCCTACGCCATC TCCTGGGTGCGGCAGGCCCGCCGAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAACATCG GCCCCCTTCTTCGGCATCGCCAACCTACGCCCAGAAGTTCCAGGGCCGGGTGACC ATCACCGCCGACGAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGTCTCCCTGCG GTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGACACCCCTACTTCGACT ACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCTCCGCCTCCACCAAGGGCCC CTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCCACCGCCG CCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTG GAACTCCGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCTCCAACCT CGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGG TGGACAAGACCGTGGAGCGGAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCCCCTGCCCGC CCCCCGTGGCCGGCCCTCCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGACGTGT CCCACGAGGACCCCGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACCTTCCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCGCCCCCATCGAGAAGACCATC TCCAAGACCAAGGGCCAGCCCCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCCT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG CTTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAG AACAACATAAGACCACCCCCCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT GTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG TCCCTGTCCCCCGGCAAG
Оптимізована SEQ ID NO:124, що кодує PN	130:GACATCGAGCTGACCCAGCCCCCTCCGTGTCCGTGGCCCCCGGCCAGA CCGCCCGGATCTCCTGCTCCGGCGACTCCATCCCCAACTACTACGTGTACTGG TACCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCGTGCTGGTGTACTACGACGACTCCAA CCGGCCCTCCGGCATCCCCGAGCGGTTCTCCGGCTCCAACCTCCGGCAACACC GCCACCCTGACCATCTCCGGCACCCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACT GCCAGACCTACGACGACGGCTCCACCGCCGAGGTGTTCCGGCGGCCGCCACCA GCTGACCGTGTGTTGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCAGCGTGACCTGTTCCCC CCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCA GCGACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCC CGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCGAGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACA GGTCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAGAGCCGT GGCCCAACCGAGTGCAGC
Антитіло 6525	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	131: SYWIS
CDRH2	132: IIDPDDSKTNYSPSFQG
CDRH3	133:RSYYPMDY
CDRL1	134:TGTSSDVVG VYNFVS
CDRL2	135: YVDNRPS
CDRL3	136:QSFDFGIDMV
V _H	137:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIID PDDSKTNYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARRSYYPMDYW GQGTLVTVSS
V _L	138:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVVG VYNFVSWYQQHPGKAPKLMIIYY DNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSFDFGIDMVFGGGTKL TVL
Важкий ланцюг	139:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWISWVRQMPGKGLEWMGIID PDDSKTNYSPSFQGVVISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARRSYYPMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS X (X може являти собою C, EF або CEF)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Легкий ланцюг	140:DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGVYNFVSWYQQHPGKAPKLMIIYV DNRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSFDFGIDMVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:137, що кодує PN	141:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTGGATTCT TGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCC GGATGATAGCAAGACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAG CGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGA GCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:138, що кодує PN	142:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTGAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATGTTGTTGGTGTGTTATAATTTT GTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCGCGAACTTATGATTTATTAT GTTGATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGG CAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGAT TATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGGTATTGATATGGTGTGTTGGCGGCGGCA CGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO:139, що кодує PN	143:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTGGATTCT TGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCC GGATGATAGCAAGACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAG CGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGA GCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTCGTTCTTATTATCCTATGGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGC GTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCC TGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAAC AGCGGGGCGCTGACCAGCGCGCTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCA GCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGG CACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGA TAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:140, що кодує PN	144:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTGAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATGTTGTTGGTGTGTTATAATTTT GTGTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCGCGAACTTATGATTTATTAT GTTGATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGG CAACACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGAT TATTATTGCCAGTCTTTTGATGGTTTTGGTATTGATATGGTGTGTTGGCGGCGGCA CGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGACCGAGTGTCAGCTGTTT CCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCTGGTGTGCTGATGA TTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGC CCCGTCAAGGCGGGAGTGAGAGACCACCAACCCCTCCAAACAAGCAACAACAA GTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCACAA GAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAACCAACCGTT GCGCCGACTGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 6756	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	145: SYWIA
CDRH2	146: IIYPGDSDTNYSFSFQG
CDRH3	147:SKYGSFDY
CDRL1	148:TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	149: NVNSRPS
CDRL3	150:QSYDDGQDNEV
V _H	151:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIY PGDSDTNYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYW GQGTTLTVSS
V _L	152:DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIIYNV NSRPSGVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKL TVL

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Важкий ланцюг	153:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIY PGDSDTNYSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARSKYGSFDYW GQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS X (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	154:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYINV NSRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDDGQDNEVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:151, що кодує PN	155:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTGGATTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCTATCC GGGTGATAGCGATACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAG CGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGA GCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTCTAAGTATGGTTCTTTTGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:152, що кодує PN	156:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGACGGGTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGT GTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTTATAATGT TAATTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAGGATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACG AAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO:152, що кодує PN	157:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTGGATTGCT TGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCTATCC GGGTGATAGCGATACCAATTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAG CGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGA GCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTCTAAGTATGGTTCTTTTGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGC GTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCC C TGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAAC AGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCA GCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGG CACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGA TAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:154, що кодує PN	158:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGACGGGTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGT GTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAAACTTATGATTTATAATGT TAATTCTCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCCAGTCTTATGATGATGGTCAGGATAATGAGGTGTTTGGCGGCGGCACG AAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGACCGAGTGTGACGCTGTTTCC GCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTA GCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCC CGTCAAGGCGGGAGTGAGACCACACACCTCCAAACAAAGCAACAACAAGT ACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGAAGTCCACAG AAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGAAAAAACCGTTG CGCCGACTGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 6757	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	159: SYAMH
CDRH2	160: AISSSGSSTYYADSVKG
CDRH3	161:ESWFLDL
CDRL1	162:RASQSIWNLA
CDRL2	163: LASSLQS
CDRL3	164:QQYYDFSDT

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _H	165:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAI SSSGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESWFLDLW GQGT LVT VSS
V _L	166:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSI SNWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYDFSDTFGQGT KVEIK
Важкий ланцюг	167:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAI SSSGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESWFLDLW GQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS X (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	168:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSI SNWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQYYDFSDTFGQGT KVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYAPREKVKWVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEX (X може являти собою C або A)
SEQ ID NO:165, що кодує PN	169:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCA GCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATGCTATGC ATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATCTCT TCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTT CACGTGATAATTGCAAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGG AAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAGTCTTGGTTTCTTGATCTTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:166, що кодує PN	170:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGTCTATTTCTAATTGGCTGGCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATCTTGCTTCTTCT TTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCA GCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTTAAA
SEQ ID NO:167, що кодує PN	171:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCA GCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTACTTCTTATGCTATGC ATTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATCTCT TCTTCTGGTAGCTCTACCTATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTT CACGTGATAATTGCAAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGG AAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAGTCTTGGTTTCTTGATCTTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAGGTCCAAGCGT GTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCGAGCGGCGGCACGGCTGCCCTG GGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCGAGTACCGTGAGCTGGAACAG CGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGC GGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCAC TCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAGTGATAA AAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:168, що кодує PN	172:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGTCTATTTCTAATTGGCTGGCTTG GTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATCTTGCTTCTTCT TTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCA GCAGTATTATGATTTTTCTGATACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTTAAA CGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGTGTTTATTTTCCGCCGAGCGATGAACAACT GAAAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTTTATCCGCGTG AAGCGAAAGTTCAGTGGAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAG GAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATTCTCTGAGCAGCAC CCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGATGCGTGCGAAGT GACCCATCAAGGTCTGAGCAGCCCGGTGACTAAATCTTTAATCGTGCGGAGX (X може являти собою TGC або GCC)
Антитіло 6763	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	173: NYGMH
CDRH2	174: VSYAGSFTNYADSVKG
CDRH3	175:SWLFGYPDIFY

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRL1	176:TGTSSDVGGYNYVS
CDRL2	177: DVNNRPS
CDRL3	178:SSYDKFQTV
V _H	179:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSV SYAGSFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDI FDYWGGQGLTVTVSS
V _L	180:DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDV NNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDKFQTVFGGGTCLTVL
Важкий ланцюг	181:QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSV SYAGSFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSWLFGYPDI FDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	182:DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDV NNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDKFQTVFGGGTCLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETT TPSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRSYSQCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:179, що кодує PN	183:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCA GCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATGGTATGC ATTGGGTGCGCCAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTTCTTAT GCTGGTAGCTTTACCAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCA CGTGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTCTTGGCTTTTTGGTTATCCTGATATTT TTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:180, що кодує PN	184:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGT GTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGT TAATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAA CCGTTCTT
SEQ ID NO:181, що кодує PN	185:CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCA GCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTTCTAATTATGGTATGC ATTGGGTGCGCCAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTTCTTAT GCTGGTAGCTTTACCAATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGTTTTACCATTTCA CGTGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTCTTGGCTTTTTGGTTATCCTGATATTT TTGATTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAA GGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCA CGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTG AGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGTGC TGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAG CAGCTTAGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACAC CAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:182, що кодує PN	186:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATGTTGGTGGTTATAATTATGT GTCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGT TAATAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCTCTTCTTATGATAAGTTTCAGACTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAA CCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGACGCTGTTTCCGCCGAGC AGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTT TTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGAC TGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Антитіло 7086	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:2
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:6
V _H	187:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI GPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYW GQGTLTVSS
V _L	188:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLSNAEVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	189:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI GPFFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPYFDYW GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS X (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	190:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSFDSLSNAEVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:187, що кодує PN	191:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAG CGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTTC TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGCGGGTATCGGT CCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCAT TACCGCGGATGAAAGCACCCAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGTA GCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:188, що кодує PN	192:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCTAATTATTATGTTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGT CTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCG TTCTT
SEQ ID NO:189, що кодує PN	193:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAG CGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATGCCATTTTC TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGCGGGTATCGGT CCGTTTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCAT TACCGCGGATGAAAGCACCCAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGTA GCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGATACTCCTTATTTTGATTATT GGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAGGTCCAAG CGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCCAGCGGCGGCACGGCTGCC CTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTACCGTGAGCTGGAA CAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGC AGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAG GCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGG ATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:190, що кодує PN	194:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCCTAATTATTATGTTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGT CTTTTGATTCTTCTCTTAATGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCG TTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGC GAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTAT CCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGACTGAG X (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7087	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	195: SYYSIS
CDRH2	196: GIIPFGTANYAQKFQG
CDRH3	197: GEIWHVHQPYPKSGVYGAAY
CDRL1	198: RASQGISNWLN
CDRL2	199: GTSSLQS
CDRL3	200: QQLDSFPAT
V _H	201:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEIWHVHQPYP KSGVYGAAYWGQGTTLTVSS
V _L	202:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLDSFPATFGQGTKVEIK
Важкий ланцюг	203:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYYISWVRQAPGQGLEWMGGII PIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGEIWHVHQPYP KSGVYGAAYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	204:DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLDSFPATFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEX (X може являти собою C або A)
SEQ ID NO:201, що кодує PN	205:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCAGCAG CGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATTATATTCT TGGGTGCGCCAAGCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATTC CGATTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCGGATGAAAGCACCAAGCACCGCGTATATGGAAGTACGAGCAGCTGCGTAG CGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGAGATTTGGCATGTTTCATCA GCCTTATAAGTCTGGTGTTTATGGTGCTGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGT GACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:202, що кодує PN	206:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGAATTG GTACCAGCAGAAACAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTACTTCTTCT TTGCAAAGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCA GCAGCTTGATTCTTTTCTGCTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:203, що кодує PN	207:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTTCTTCTTATTATATTTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCGGTATCATTCGATTTTTGGCACTGCGAATTACGCGCAGAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGTAGCGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGGTGAGATTTGGCATGTTTCATCAGCCTTATAAGTCTGGTGTATTATTGGTGCTGCTTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGCGGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAA GCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:204, що кодує PN	208:GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGAATTGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTACTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCCTCCCCTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGACTTATTATTGCCAGCAGCTTGATTCTTTTCTGCTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAACGTACGGTGGCTGCTCCGAGCGTGTATTTTTCCGCCGAGCGATGAACAAGTGAAGCGGCACGGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAGTTTATCCGCGTGAAAGCGAAAGTTCAGTGGAAGTAGACAACGCGCTGCAAAGCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATTCTCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCGGATTATGAAAAACATAAAGTGTATGCGTGCGAAGTGACCCATCAAGGTCTGAGCAGCCCGGTGACTAAATCTTTAATCGTGGCGAGX (X може являти собою TGC або GCC)
Антитіло 7091	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	209:QSWTDSPTLV
V _H	210:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSFQGGQVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHWGQGTLVTVSS
V _L	211:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWTDSPTLVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	212:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPSDSHTTYSFQGGQVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	213:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQSWTDSPTLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:210, що кодує PN	214:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:211, що кодує PN	215:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGCACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGAAGTATTCTCCTAATACTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTT
SEQ ID NO:212, що кодує PN	216:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGTCTGATAGCCATACCACTTATTCTCCGAGCTTTCAGGGCCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGGTTTTGATCATTGGGGCCAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCAGCCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAA CAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може представлять собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:213, що кодує PN	217:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGCACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGTCTTGGAAGTATTCTCCTAATACTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGC GGGAGTGGAGACCACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCA GCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAATAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7092	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
V _H	218:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSS
V _L	219:DIETQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	220:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPDDSYTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	221:DIETQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCGTYDIESYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYYAAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:218, що кодує PN	222:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:219, що кодує PN	223:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO:220, що кодує PN	224:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATCGATCCGGATGATAGCTATACCCGTTATTCTCCGAGCTTTTCAGGGACAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:221, що кодує PN	225:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGACCCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGGTACTTATGATATTGAGTCTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACACCTCCAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGA AAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7093	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:33
CDRH2	226: HIFSDDDKYYSTSLKT
CDRH3	SEQ ID NO:35
CDRL1	SEQ ID NO:36
CDRL2	SEQ ID NO:37
CDRL3	SEQ ID NO:38
V _H	227:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGPYGFDSWGQGTLTVSS
V _L	228:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	229:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGGGVSWIRQPPGKALEWLAHIFSDDDKYYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGPYGFDSWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Легкий ланцюг	230:DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDDSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYDSQSIVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWWSKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:227, що кодує PN	231:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAAC CCTGACCCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGG TGTGTCTTGGATTCCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCATA TCTTTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCAT TAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGGTGGTACTATGACCAACATGGACCC GGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:228, що кодує PN	232:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGAT TCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAA CCGTTCTT
SEQ ID NO:229, що кодує PN	233:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAAC CCTGACCCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTAGCCTGTCTACTTCTGGTGGTGG TGTGTCTTGGATTCCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCATA TCTTTTCTGATGATGATAAGTATTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCAT TAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGGTGGTACTATGACCAACATGGACCC GGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTGGTCCTTATGGTTTTGATTCTTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGC GTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCC TGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAAC AGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCA GCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGG CACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGA TAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TCGCAATTC)
SEQ ID NO:230, що кодує PN	234:GATATCGCACTGACCCAGCCAGCTTCAGTGAGCGGCTCACCAGGTCAGAG CATTACCATCTCGTGTACGGGTACTAGCAGCGATATTGGTACTTATAATTATGTG TCTTGGTACCAGCAGCATCCCGGGAAGGCGCCGAACTTATGATTTATGATGAT TCTAATCGTCCCTCAGGCGTGAGCAACCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCAA CACCGCGAGCCTGACCATTAGCGGCCTGCAAGCGGAAGACGAAGCGGATTATT ATTGCCAGTCTTATGATTCTCAGTCTATTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAA CCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGACCGAGTGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGC AGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCTGATTAGCGCACTT TATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAG GCGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGC CAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGAC TGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7094	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	235: TSGMSVG
CDRH2	236: LIDWDEDKSYSTSLKT
CDRH3	237:YNWYNPPGFDN
CDRL1	238:SGSSSNIGSNYVS
CDRL2	239: RNDKRPS
CDRL3	240: QSADSSSMV
V _H	241:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLALI DWDEDKSYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCARYNWYNPPGF DNWGQGTLLTVSS
V _L	242:DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNDK RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSADSSSMVFGGGTKLTVL

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
Важкий ланцюг	243:QVQLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGVIRQPPGKALEWLALI DWDEDKSYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARYNWYNPPGF DNWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	244:DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNDK RPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCQSDSSSMVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:241, що кодує PN	245:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAAC CCTGACCCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTAGCCTGTCTACTTCTGGTATGTCT GTGGGTTGGATTGCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCTTAT CGATTGGGATGAGGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCAT TAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGGTACTATGACCAACATGGACCC GGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGG TTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:242, що кодує PN	246:GATATCGTGCTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGTGCGCACCAAGGTCAGCG TGTGACCATCTCGTGATAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAATTATGTGTC TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAACTTCTGATTTATCGTAATGA TAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCA GCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTATGGTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTT
SEQ ID NO:243, що кодує PN	247:CAGGTGCAATTGAAAGAAAGCGGCCCGGCCCTGGTGAAACCGACCCAAAC CCTGACCCTGACCTGTACCTTTTCCGGATTAGCCTGTCTACTTCTGGTATGTCT GTGGGTTGGATTGCGCCAGCCGCCTGGGAAAGCCCTCGAGTGGCTGGCTCTTAT CGATTGGGATGAGGATAAGTCTTATAGCACCAGCCTGAAAACGCGTCTGACCAT TAGCAAAGATACTTCGAAAAATCAGGTGGTGGTACTATGACCAACATGGACCC GGTGGATACGGCCACCTATTATTGCGCGCGTTATAATTGGTATAATCCTCCTGG TTTTGATAATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCA AAGGTCCAAGCGTGTTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGG CACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCG TGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATCCTTTCCGGCGGT GCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGC AGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAAC ACCAAAGTGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:244, що кодує PN	248:GATATCGTGCTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGTGCGCACCAAGGTCAGCG TGTGACCATCTCGTGATAGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAATTATGTGTC TTGGTACCAGCAGTTGCCCGGGACGGCGCCGAACTTCTGATTTATCGTAATGA TAAGCGTCCCTCAGGCGTGCCGGATCGTTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCA GCGCGAGCCTTGCGATTACGGGCCTGCAAAGCGAAGACGAAGCGGATTATTAT TGCCAGTCTGCTGATTCTTCTTCTATGGTGTGTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGACCCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAG CGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTT ATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGC GGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCAAACAAGCAACAAGTACGCGGCCA GCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAATAAACCGTTGCGCCGACTG AGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7821	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:119
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:6
V _H	SEQ ID NO:121

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
V _L	SEQ ID NO:188
Важкий ланцюг	249:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGNI GPFFGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDTPYFDYWG QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:190
SEQ ID NO:121, що кодує PN	SEQ ID NO:125
SEQ ID NO:188, що кодує PN	SEQ ID NO:192
SEQ ID NO:249, що кодує PN	250:CAGGTGCAATTGGTTTCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCAGCAG CGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCCTCCGGAGGCACTTTTCTTCTTATGCCATTTT TTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGGCAGGGTCTCGAGTGGATGGGCAATATCGGT CCGTTTTTTGGCATTGCGAATTACGCGCAGAAAGTTTCAGGGCCGGGTGACCAT ACCGCGGATGAAAGCACCAAGCAGCAGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGTAG CGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGGTGATACTCCTTATTTTGATTATTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGC GTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGCGGCACGGCTGCC TGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAAC AGCGGGGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCA GCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGG CACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGA TAAAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або CGAATTC)
SEQ ID NO:190, що кодує PN	SEQ ID NO:194
Антитіло 7865	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:1
CDRH2	SEQ ID NO:2
CDRH3	SEQ ID NO:3
CDRL1	SEQ ID NO:4
CDRL2	SEQ ID NO:5
CDRL3	SEQ ID NO:120
V _H	SEQ ID NO:187
V _L	SEQ ID NO:122
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:189
Легкий ланцюг	251:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIPNYYVYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYDDGSTAEVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSTPEQWWSKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:187, що кодує PN	SEQ ID NO:191
SEQ ID NO:122, що кодує PN	SEQ ID NO:126
SEQ ID NO:189, що кодує PN	SEQ ID NO:193

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:251, що кодує PN	252:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTATTCTAATTATTATGTTTATTGGTAC CAGCAGAAACCCGGGCGAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATGATGATTCTAATCGT CCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCCGCGAC CCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGA CTTATGATGATGGTTCTACTGCTGAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGACCCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAG CGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTT ATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGC GGGAGTGGAGACCACACACCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCA GCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTG AGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7829	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:62
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:209
V _H	253:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIID PTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHW GQGTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:211
Важкий ланцюг	254:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIID PTDSQTAYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS X (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:213
SEQ ID NO:253, що кодує PN	255:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTT GGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCT ACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCG CGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGC GATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGTTTTGATCATTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:211, що кодує PN	SEQ ID NO:215
SEQ ID NO:254, що кодує PN	256:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCTTTACTTCTTATTATATTGGTT GGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCT ACTGATTCTCAGACTGCTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCG CGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGC GATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATATGATGCGTGTTTTGATCATTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCG TGTTCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAAGCGGCGGCGGCGGCTGCCCT GGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTACCGTGAGCTGGAACA GCGGGGCGCTGACCAGCGGCGGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAGACAG CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCA CTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATA AAAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:213, що кодує PN	SEQ ID NO:217
Антитіло 7830	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH2	SEQ ID NO:95
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:209
V _H	257:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHWGQGTLLTVSS
V _L	SEQ ID NO:211
Важкий ланцюг	258:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYIIGWVRQMPGKGLEWMGIIDPTDSYTVYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARYMMRGFDHWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:213
SEQ ID NO:257, що кодує PN	259:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTATATGATGCGTGTTTTGATCATTGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:211, що кодує PN	SEQ ID NO:215
SEQ ID NO:258, що кодує PN	260:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGGAAAGCCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTTCTTATTATATTGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTACTGATTCTTATACTGTTTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGCGGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTATATGATGCGTGTTTTGATCATTGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
SEQ ID NO:213, що кодує PN	SEQ ID NO:217
Антитіло 7871	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:66
V _H	SEQ ID NO:210
V _L	261:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:212
Легкий ланцюг	262:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTWDTGESGVFGGGTKLTVLGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:210, що кодує PN	SEQ ID NO:214
SEQ ID NO:261, що кодує PN	263:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO:212, що кодує PN	SEQ ID NO:216
SEQ ID NO:262, що кодує PN	264:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATACTGGTGAGTCTGGTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGAGTGGAGACCACACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7872	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:78
V _H	SEQ ID NO:210
V _L	265:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDILPHGLVFVGGGTCLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:212
Легкий ланцюг	266:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLIYKDNNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTDILPHGLVFVGGGTCLTVLGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWWSKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:210, що кодує PN	SEQ ID NO:214
SEQ ID NO:265, що кодує PN	267:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTCTT
SEQ ID NO:212, що кодує PN	SEQ ID NO:216

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:266, що кодує PN	268:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAGACTTGGGATATTCTTCTCATGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGC GGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCA GCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTG AGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7873	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:61
CDRH2	SEQ ID NO:77
CDRH3	SEQ ID NO:63
CDRL1	SEQ ID NO:64
CDRL2	SEQ ID NO:65
CDRL3	SEQ ID NO:89
V _H	SEQ ID NO:210
V _L	269:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:212
Легкий ланцюг	270:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSLGDYYAYWYQQKPGQAPVLVIYKDNNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQAWTDSPTGLVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:210, що кодує PN	SEQ ID NO:214
SEQ ID NO:269, що кодує PN	271:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAG GCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTT
SEQ ID NO:212, що кодує PN	SEQ ID NO:216
SEQ ID NO:270, що кодує PN	272:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGACCGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATTCTCTTGGTGATTATTATGCTTATTGGTACCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATAATCGTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCGAACCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCCAG GCTTGGACTGATTCTCCTACTGGTCTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACC GTTCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTATCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGC GGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCA GCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGC TGCCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTG AGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7832	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:18

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
V _H	273:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDP DDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:219
Важкий ланцюг	274:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDP DDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:221
SEQ ID NO:273, що кодує PN	275:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA TGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCG GATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGA TACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:219, що кодує PN	SEQ ID NO:223
SEQ ID NO:274, що кодує PN	276:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA TGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCG GATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGA TACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGT TTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGG CTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCG GGGCGCTGACCAGCGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGG CCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTC AGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAA AAGTGGAAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
Антитіло 7909	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:107
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
V _H	277:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDP QDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWG QGTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:219
Важкий ланцюг	278:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDP QDSYTEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDIWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:221

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:277, що кодує PN	279:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCA GGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCG GATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGA TACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:219, що кодує PN	SEQ ID NO:223
SEQ ID NO:278, що кодує PN	280:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTCA GGATTCTTATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGCG GATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCGA TACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGGG CCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGTGT TTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTGGG CTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAAGTCACCGTGAGCTGGAACAGCG GGGCGCTGACCAGCGGCGTGACATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGCGG CCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCACTC AGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAAAA AAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TGCGAATTC)
Антитіло 7910	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:113
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:22
V _H	281:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPE DSHTYEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSS
V _L	SEQ ID NO:219
Важкий ланцюг	282:QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYISWVRQMPGKGLEWMGIIDPE DSHTYEYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARYEYGGFDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSX (X може являти собою C, EF або CEF)
Легкий ланцюг	SEQ ID NO:221
SEQ ID NO:281, що кодує PN	283:CAGGTGCAATTGGTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA GGATTCTCATACTGAGTATTCTCCTTCTTTTCAGGGTCAGGTCACCATTAGCGC GGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCG ATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:219, що кодує PN	SEQ ID NO:223

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
SEQ ID NO:282, що кодує PN	284:CAGGTGCAATTGGTTTCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGAAAG CCTGAAAATTAGCTGCAAAGGTTCCGGATATTCCTTTACTAATTATATTTCTTGG GTGCGCCAGATGCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGATGGGCATTATTGATCCTGA GGATTCTCATACTGAGTATTCTCTTCTTTTCAGGGTCAGGTGACCATTAGCGC GGATAAAAGCATTAGCACCGCGTATCTTCAATGGAGCAGCCTGAAAGCGAGCG ATACGGCCATGTATTATTGCGCGCGTTATGAGTATGGTGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCAGCGTCGACCAAAGGTCCAAGCGT GTTTCCGCTGGCTCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCACGGCTGCCCTG GGCTGCCTGGTTAAAGATTATTTCCCGGAACCAGTCACCGTGAGCTGGAACAG CGGGGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAAAGCAGC GGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTTGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCTTAGGCAC TCAGACCTATATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAA AAAAGTGGAACCGAAAAGCX (X може являти собою TGC, GAATTC або TCGAATTC)
Антитіло 7876	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:50
V _H	SEQ ID NO:218
V _L	285:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATWGSSEDQVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:220
Легкий ланцюг	286:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCATWGSSEDQVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:218, що кодує PN	SEQ ID NO:222
SEQ ID NO:285, що кодує PN	287:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTA CCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATC GTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGC TACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTC TT
SEQ ID NO:220, що кодує PN	SEQ ID NO:224
SEQ ID NO:286, що кодує PN	288:GATATCGAACTGACCCAGCCGCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTA CCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATC GTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCGC TACTTGGGGTTCTGAGGATCAGGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTTC TTGGCCAGCCGAAAGCCGACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGCGA AGAATTGCAGGCGAACAAGCAGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCAGCTTTTATCC GGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGGA GTGGAGACCACCAACCCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG CTATCTGAGCCTGACGCTGAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCC AGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAACCAACCGTTGCGCCGACTGAGX (X може являти собою TGCAGC або GCC)
Антитіло 7878	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH1	SEQ ID NO:17

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
CDRH2	SEQ ID NO:49
CDRH3	SEQ ID NO:19
CDRL1	SEQ ID NO:20
CDRL2	SEQ ID NO:21
CDRL3	SEQ ID NO:101
V _H	SEQ ID NO:218
V _L	289:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVL
Важкий ланцюг	SEQ ID NO:220
Легкий ланцюг	290:DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNSYVHWYQQKPGQAPVLVIYKDNDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSTWDIEPTYVFGGGTKLTVLGQ PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEX (X може являти собою CS або A)
SEQ ID NO:218, що кодує PN	SEQ ID NO:222
SEQ ID NO:289, що кодує PN	291:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTA CCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATC GTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTC TACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCT TCTT
SEQ ID NO:220, що кодує PN	SEQ ID NO:224
SEQ ID NO:290, що кодує PN	292:GATATCGAACTGACCCAGCCGCCTTCAGTGAGCGTTGCACCAGGTCAGAC CGCGCGTATCTCGTGTAGCGGCGATAATATTGGTAATTCTTATGTTTCATTGGTA CCAGCAGAAACCCGGGCAGGCGCCAGTTCTTGTGATTTATAAGGATAATGATC GTCCCTCAGGCATCCCGGAACGCTTTAGCGGATCCAACAGCGGCAACACCGCG ACCCTGACCATTAGCGGCACTCAGGCGGAAGACGAAGCGGATTATTATTGCTC TACTTGGGATATTGAGCCTACTTATGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCCT TCTTGGCCAGCCGAAAGCCGCACCGAGTGTGACGCTGTTTCCGCCGAGCAGC GAAGAATTGCAGGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGACTTTTAT CCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGG GAGTGGAGACCACACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTG CCAGGTCACGCATGAGGGGAGCACCGTGGAAAAAACCGTTGCGCCGACTGAG X (X може являти собою TGCAGC або GCC)

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
людський (Homo sapiens) C5	<p>296:MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYSAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIK SYDPDKKFSYSSGHVHLSENKFQNSAILTIQPKQLPGGQNPVSYVYLEVVSKHFSK SKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAKRETVLTFIDPEGSE VDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIKAKYKEDFSTTGAYFEVKEYVLP HFS VSIEPEYNFIGYKNFKNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTA MQNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAEIPGI KYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYPIKVQVKDSLQDLVGGVPVTLNAQTIDVNQETSD LDPSKSVTRVDDGVASFVNLNLP SGVTVLEFNVKTDAPDLPEENQAREGYRAIAYSS LSQSYLYIDWTDNHNKALLVGEHLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKFS DASYQSINIPVTQNMVPSSRLLVYYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEEKCGNQLQVHLS PDADAYSPGQTVSLNMATGMDSWVALAAVDSAVYGVQRGAKKPLERVVFQFLEKS DLGCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTANADDSQENDEPCKEILRPRTLQKKIEEIA AKYKHSVVKCCYDGACVNNDETCEQRAARISLGPRCIIKAFTECCVVASQLRANIS HKDMQLGRLHMKTLTPVSKPEIRSYFPESWLWEVHLVPRRKQLQFALPDSLTTWEI QGVGISNTGICVADTVKAKVKDVLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQF CVKMSAVEGICTSESPVIDHQGTSSKCVRQKVEGSSSHLVTFTVLPLEIGHLNINF SLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDP RGIYGTISRRKEFPYRIPLDLVPK TEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAELMSVVPVFYVFHYLETGN HWNIFHSDPLIEKQKLKKKLKEGMLSIMSYRNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRV LGQVNKYVEQNQNSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEAREN SLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNFLENTLPAQSTFTLAISAYALSLGDKT HPQFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWKDNLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLT SLNLKDINYVNPVIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLSMDIDV SYKHKGALHNYKMTDKNFLGRPVEVLLNDDLIVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTS EEVCSFYLKIDTQDIEASHYRGYGNDSYKRIVACASYKPSREESSSSGSSHAVMDISL PTGISANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIELFEVGF LSPATFTVYEHYRDPKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGAACKCVEADCGQMQEELDLTI SAETRKQTACKPEIAYAYKVSITSITVENVFVKYKATLLDIYKTGEAVA EKDSEITFIKK VTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIYPLDSL TWIEYWPRD TTCSSCQAF LANLDEFAEDIFLNGC</p>

Антитіло 8109	Ідентифікатор послідовності (SEQ ID NO:) або примітки/деталі
C5 макаки-крабоїда (Macaca fascicularis)	297: MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEAFDATISIK SYDPDKFSYSSGHVHLSSSENKFQNSAVLTIQPKQLPGGQNNQVSYYVLEVVSXKHFSSK SKKIPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLKPAKRETVLTFIDPEGSEID MVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIQAKYKEDFSTTGTAFFEYKEYVLPFHFSVS VEPESNFIGYKNFKNFEITIKARYFYNNKVVTADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAM QNTMLINGIAQVTFDSETAVKELSYSSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEAIEPIGIK YVLSPLYKLNLVATPLFLKPGIPYSIKVQVKDALDQLVGGVPVTLNAQTIDVNQETS EPRKSVTRVDDGVASFVNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPDENQAREGYRAIAYSSL SQSYLYIDWTDNHKALLVGEYLNIIVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKLSD ASYQSINIPVTQNMVPSRLLVYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEECCGNQLQVHLS DADTYSPPGQTVSLNMVTGMDSWVALTAVDSAVYGVQRRAKPLERVVFQFLEKSDL GCGAGGGLNNANVFHLAGLTFLTANADDSQENDEPCKEIRPRRMLQEKEIEIAAK YKHLVVKCCYDGVRIHDETCQRAARISVGPVCVKAFTCCVVASQLRANNSH KDLQLGRLHMKTLTPVSKPEIRSYFPEISWLVWVHLVPRRKQLQFALPDSVTTWEIQ GVGISNSGICVADTIKAKVFKDVLEMNIPYSVVRGEQVQLKGTVYNYRTSGMQFC VKMSAVEGICTSESPVIDHQGTSSKCVKQKVEGSSNHLVTFVLPLEIGLQNNIFS LETSFGKEILVKSRLRVPEGVKRESYSGITLDPRIYGTISRKEFPYRIPLDLVPKTE IKRILSVKGLLVGEILSAVLSREGINILTHLPKGSAAELMSVVPVYVYFHYLETGNHW NIFHSDPLIEKRNLEKKLKEGMVSIMSRYNADYSYSVWKGGSASTWLTAFALRVLG QVHKYVEQNQNSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEARENSLY LTFTVIGIRKAFDICPLVKINTALIKADTFLLNTLPAQSTFTLAIAYALSLGDKTHPQ FRSIVSALKREALVKGNNPIYRFWKDSLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNL KDINYVNPPIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLNMDIDVAYKH KGPLHNYKMTDKNFLGRPVEVLLNDDLTVSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEV SFYLIKIDTQDIEASHYRGYGNSDYKRIVACASYKPSKEESSGSSSHAVMDISLPTGI NANEEDLKALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIELFEVGFSLP ATFTVYEHYRDPKQCTMFYSTSNIQIKVCEGATCKCIEADCGQMOKELDLTISAET RKQTACNPEIAYAYKVIITSITTENVFVKYKATLLDIYKTGEAVAEKDSEITFIKKVTCT NAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFTFRYIYPLDSLWIEYWPRDTCSSCQAFANL DEFAEDIFLNGC

Інші антитіла, запропоновані у винаході, являють собою антитіла, у яких амінокислоти або нуклеїнові кислоти, що кодують амінокислоти, змінені в результаті мутацій, але при цьому їх послідовності ще ідентичні щонайменше на 60, 70, 80, 90 або 95 % послідовностей, які представлено в таблиці 1. Деякі варіанти здійснення винаходу включають мутантні амінокислотні послідовності, у яких не більше 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислот змінені в результаті мутацій, у порівнянні з варіабельними областями, послідовності яких представлено в таблиці 1, зберігаючи при цьому практично таку ж терапевтичну активність.

Оскільки кожне із зазначених антитіл може зв'язуватися з C5, то послідовності V_H , V_L , повнорозмірного легкого ланцюга і повнорозмірного важкого ланцюга (амінокислотні послідовності та нуклеотидні послідовності, що кодують амінокислотні послідовності) можна "змішувати і сполучати" для створення інших зв'язувальних C5 антитіл, запропонованих у винаході. Зв'язування з C5 зазначених отриманих у результаті "змішання і сполучення" антитіл можна оцінювати за допомогою відомих у цій галузі аналізів зв'язування (наприклад, ELISA та інших аналізів, описаних у розділі "Приклади"). Коли ці ланцюги змішують і сполучають, то послідовність V_H з конкретної пари V_H/V_L слід заміщати структурно подібною послідовністю V_H . Аналогічно цьому, повнорозмірна послідовність важкого ланцюга з конкретної пари повнорозмірна послідовність важкого ланцюга /повнорозмірна послідовність легкого ланцюга слід заміщати структурно подібною повнорозмірною послідовністю важкого ланцюга. Аналогічно цьому, послідовність V_L з конкретної пари V_H/V_L слід заміщати структурно подібною послідовністю V_L . Аналогічно цьому, повнорозмірну послідовність легкого ланцюга з конкретної пари повнорозмірна послідовність важкого ланцюга /повнорозмірна послідовність легкого ланцюга слід заміщати структурно подібною повнорозмірною послідовністю легкого ланцюга. Таким чином, одним з об'єктів винаходу є виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальна ділянка, яке/яка має: варіабельну область важкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 і 281; і варіабельну область легкого ланцюга, який містить амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202,

211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 і 289; де антитіло специфічно зв'язується з C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда).

Іншим об'єктом винаходу є (I) виділене моноклональне антитіло яке має: повнорозмірний важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, оптимізовану для експресії в клітині ссавця, яка обрана із групи, що включає SEQ ID NO: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278 і 282; і повнорозмірний легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, оптимізовану для експресії в клітині ссавця, яка обрана із групи, що включає SEQ ID NO: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286 і 290; або (II) функціональний білок, що містить його антигензв'язувальну ділянку.

Іншим об'єктом цього винаходу є антитіла, що зв'язуються з C5, які містять CDR1, CDR2 і CDR3 важкого ланцюга і легкого ланцюга, представлені в таблиці 1, або їх комбінації. Амінокислотні послідовності CDR1 V_H антитіл представлені в SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235. Амінокислотні послідовності CDR2 V_H антитіл представлені в SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236. Амінокислотні послідовності CDR3 V_H антитіл представлені в SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237. Амінокислотні послідовності CDR1 V_L антитіл представлені в SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238. Амінокислотні послідовності CDR2 V_L антитіл представлені в SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239. Амінокислотні послідовності CDR3 V_L антитіл представлені в SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240. CDR-ділянки описують за допомогою системи Кебота (Kabat E. A. та ін., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5-те вид., вид-во U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242, 1991).

З урахуванням того, що кожне із зазначених антитіл може зв'язуватися з C5 і що специфічність зв'язування з антигеном забезпечується насамперед ділянками CDR1, 2 і 3, послідовності CDR1, 2 і 3 V_H і послідовності CDR1, 2 і 3 V_L можна "змішувати і сполучати" (тобто, можна змішувати і сполучати CDR з різних антитіл), хоча кожне антитіло повинно містити CDR1, 2 і 3 V_H і CDR1, 2 і 3 V_L для створення інших C5-зв'язувальних молекул, запропонованих у винаході. Зв'язування з C5 таких отриманих у результаті "змішання і сполучення" антитіл можна оцінювати за допомогою аналізів зв'язування, відомих у цій галузі та описаних у прикладах (наприклад, ELISA). Коли змішують і сполучають CDR-послідовності V_H, то послідовність CDR1, CDR2 і/або CDR3 з конкретної послідовності V_H слід замінити структурно подібною(ими) послідовністю(ями) CDR. Аналогічно цьому, коли змішують і сполучають CDR-послідовності V_L, то послідовність CDR1, CDR2 і/або CDR3 з конкретної послідовності V_L слід замінити структурно подібною(ими) послідовністю(ями) CDR. Звичайному фахівцеві в цій галузі повинно бути очевидно, що нові послідовності V_H і V_L можна створювати шляхом заміни однієї або декількох послідовностей CDR-ділянок V_H і/або V_L на структурно подібні послідовності CDR, зазначені в цьому описі для моноклональних антитіл, запропонованих у цьому винаході.

Таким чином, цей винахід відноситься до виділеного моноклонального антитіла або його антигензв'язувальної ділянки, що містить: CDR1 варіабельної області важкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235; CDR2 варіабельної області важкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236; CDR3 варіабельної області важкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237; CDR1 варіабельної області легкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238; CDR2 варіабельної області легкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239; і CDR3 варіабельної області легкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240; де антитіло специфічно зв'язується з C5.

У конкретному варіанті здійснення винаходу антитіло, яке специфічно зв'язується з C5, містить CDR1 варіабельної області важкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 1; CDR2 варіабельної області важкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 2; CDR3 варіабельної області важкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 3; CDR1 варіабельної області легкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 4; CDR2 варіабельної області легкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 5; і CDR3 варіабельної області легкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 6. В іншому конкретному варіанті здійснення винаходу антитіло, яке специфічно

варіабельної області важкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 107; CDR3 варіабельної області важкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 19; CDR1 варіабельної області легкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 20; CDR2 варіабельної області легкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 21; і CDR3 варіабельної області легкого ланцюга, послідовність якого представлена в SEQ ID NO: 22.

У конкретних варіантах здійснення винаходу антитіло, яке специфічно зв'язується з C5, являє собою антитіло, представлене в таблиці 1.

Згідно з цим описом людське антитіло містить варіабельні області важкого або легкого ланцюга або повнорозмірні важкі ланцюги або легкі ланцюги, які "є продуктом" або "виведені з" послідовності конкретної зародкової лінії, якщо варіабельні області або повнорозмірні ланцюги антитіла одержують із системи, заснованої на застосуванні генів імуноглобуліну людської зародкової лінії. Для створення таких систем здійснюють імунізацію трансгенної миші, що несе людські гени імуноглобулінів, з використанням антигену, що представляє інтерес, або здійснюють скринінг фагової дисплейної бібліотеки людських генів імуноглобулінів з використанням антигену, що представляє інтерес. Людське антитіло, яке "є продуктом" або "виведене з" послідовності імуноглобуліну людської зародкової лінії, можна ідентифікувати індивідуально шляхом порівняння амінокислотної послідовності людського антитіла та амінокислотних послідовностей імуноглобулінів людської зародкової лінії і відбору послідовності імуноглобуліну людської зародкової лінії, яка є найбільш близькою за послідовністю (тобто має найвищий % ідентичності) з послідовністю людського антитіла. Людське антитіло, яке "є продуктом" або "виведене з" конкретної послідовності імуноглобуліну людської зародкової лінії, може мати відмінності в амінокислотах у порівнянні з послідовністю зародкової лінії, наприклад, у результаті соматичних мутацій, що зустрічаються в природних умовах, або навмисної інтродукції сайтспрямованої мутації. Однак у каркасних ділянках V_H або V_L амінокислотна послідовність відібраного людського антитіла, як правило, щонайменше на 90 % ідентична амінокислотній послідовності, що кодується геном людського імуноглобуліну зародкової лінії, і містить амінокислотні залишки, які свідчать про те, що людське антитіло є людським, при порівнянні з амінокислотними послідовностями імуноглобулінів зародкових ліній інших видів (наприклад, послідовності мишачої зародкової лінії). У певних випадках амінокислотна послідовність людського антитіла може бути щонайменше на 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або щонайменше на 95 % або навіть щонайменше на 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична амінокислотній послідовності, що кодується геном імуноглобуліну зародкової лінії. Як правило, рекомбінантне людське антитіло, виведене з конкретної послідовності людської зародкової лінії, повинно мати в каркасних ділянках V_H або V_L не більше 10 амінокислотних відмінностей у порівнянні з амінокислотною послідовністю, що кодується геном імуноглобуліну людської зародкової лінії. У певних випадках людське антитіло може мати не більше 5 або навіть не більше 4, 3, 2 або 1 амінокислотної відмінності у порівнянні з амінокислотною послідовністю, що кодується геном імуноглобуліну зародкової лінії.

Гомологічні антитіла

Згідно з ще одним варіантом здійснення цього винаходу антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент містить амінокислотні послідовності, гомологічні послідовностей, які представлено в таблиці 1, і антитіло зв'язується з білком (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабїда) і зберігає необхідні функціональні властивості антитіл, представлених у таблиці 1.

Наприклад, у винаході запропоноване виділене моноклональне рекомбінантне антитіло (або функціональний антигензв'язувальний фрагмент), яке містять варіабельну область важкого ланцюга і варіабельну область легкого ланцюга, де: варіабельна область важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 90 % або щонайменше на 95 % ідентична амінокислотній послідовності, обраній із групи, що включає SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 і 281; варіабельна область легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 90 % або щонайменше на 95 % ідентична амінокислотній послідовності, обраній із групи, що включає SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 і 289; антитіло специфічно зв'язується з C5 (наприклад, людським і/або C5 макаки-крабїда) і антитіло може інгібувати лізис еритроцитів при аналізі на гемолітичну активність. Наприклад, такі антитіла характеризуються значенням IC_{50} в аналізі на гемолітичну активність, що становлять 20-200пМ при використанні сироватки з дефіцитом людського C5, для відновлення якої використовували 100пМ людський C5.

В інших варіантах здійснення винаходу амінокислотні послідовності V_H і/або V_L можуть бути ідентичні на 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % послідовностям, представленим у таблиці 1. В інших варіантах здійснення винаходу амінокислотні послідовності V_H і/або V_L можуть бути ідентичні за винятком амінокислотної заміни, що зачіпає не більше 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотних положень. Антитіло, у якого V_H - і V_L -області мають високий рівень (тобто 80 % або вище) ідентичності з V_H - і V_L -областями, представленими в таблиці 1, можна одержувати шляхом мутагенезу (наприклад, сайтспрямованого або опосередкованого ПЦР мутагенезу) молекул нуклеїнових кислот, які кодують SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277, або 281; та 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 або 289, з наступним тестуванням зміненого антитіла, що кодується, відносно збереження функції за допомогою наведених у цьому описі функціональних аналізів.

В інших варіантах здійснення винаходу амінокислотні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга і/або повнорозмірного легкого ланцюга можуть бути на 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичні послідовностям, представленим у таблиці 1. Антитіло, у якого повнорозмірний важкий ланцюг і повнорозмірний легкий ланцюг мають високий рівень (тобто 80 % або вище) ідентичності з повнорозмірними важкими ланцюгами, представленими в кожній з SEQ ID NO: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278 і 282, і з повнорозмірними легкими ланцюгами, представленими в кожній з SEQ ID NO: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286 і 290 відповідно, можна одержувати шляхом мутагенезу (наприклад, сайтспрямованого або опосередкованого ПЦР мутагенезу) молекул нуклеїнових кислот, які кодують відповідно зазначені поліпептиди, з наступним тестуванням зміненого антитіла, що кодується, відносно збереження функції за допомогою наведених у цьому описі функціональних аналізів.

В інших варіантах здійснення винаходу нуклеотидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга і/або повнорозмірного легкого ланцюга можуть бути ідентичні на 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % представленим вище послідовностям.

В інших варіантах здійснення винаходу нуклеотидні послідовності варіабельних областей важкого ланцюга і/або легкого ланцюга можуть бути ідентичні на 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % представленим вище послідовностям.

Згідно з цим описом відсоток ідентичності двох послідовностей є функцією кількості ідентичних положень у послідовностях (тобто % ідентичності = кількість ідентичних положень/загальна кількість положень \times 100), беручи до уваги кількість проломів і довжину кожному пролому, який необхідно інтродуціювати для оптимального вирівнювання двох послідовностей. Порівняння послідовностей і визначення відсотка ідентичності двох послідовностей можна визначати (але не обмежуючись тільки ним) за допомогою описаного нижче математичного алгоритму.

У додатковому або альтернативному варіанті білкові послідовності, запропоновані в цьому винаході, можна застосовувати також як "запитувану послідовність" для здійснення пошуку в публічних базах даних, наприклад, для ідентифікації споріднених послідовностей. Наприклад, такий пошук можна здійснювати за допомогою програми BLAST (версія 2.0) (див. Altschul та ін., J.Mol. Biol. 215, 1990, сс. 403-410).

Антитіла з консервативними модифікаціями

У конкретних варіантах здійснення винаходу антитіло, запропоноване у винаході, має варіабельну область важкого ланцюга, який містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3, і варіабельну область легкого ланцюга, який містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3, де одна або декількох зазначених послідовностей CDR являє собою специфічні амінокислотні послідовності, характерні для антитіл, запропонованих у цьому винаході, або їх консервативні модифікації, і де антитіла зберігають необхідні функціональні властивості антитіла, що зв'язуються з C5, запропонованих у винаході. Таким чином, у винаході запропоноване виділене моноклональне антитіло або функціональний антигензв'язувальний фрагмент, які містять варіабельну область важкого ланцюга, який містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3, і варіабельну область легкого ланцюга, який містить послідовності CDR1, CDR2 і CDR3, де: амінокислотні послідовності CDR1 варіабельної області важкого ланцюга вибирають із групи, що включає SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235, та їх консервативні модифікації; амінокислотні послідовності CDR2 варіабельної області важкого ланцюга вибирають із групи, що включає SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236, та їх консервативні модифікації; CDR3 варіабельної області важкого ланцюга вибирають із групи, що включає SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237,

та їх консервативні модифікації; CDR1 варіабельної області легкого ланцюга вибирають із групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238, та їх консервативні модифікації; CDR2 варіабельної області легкого ланцюга вибирають із групи, що включає SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239, та їх консервативні модифікації; CDR3 варіабельної області легкого ланцюга вибирають із групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240, та їх консервативні модифікації; де антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент специфічно зв'язується з C5 та інгібує лізис еритроцитів в аналізі на гемолітичну активність, представлено у цьому описі.

В інших варіантах здійснення винаходу антитіло, запропоноване у винаході, оптимізоване з метою експресії в клітині ссавця, має повнорозмірну послідовність важкого ланцюга і повнорозмірну послідовність легкого ланцюга, при цьому одна або декілька із цих послідовностей має амінокислотні послідовності, специфічні для антитіл, представлених у цьому описі, або їх консервативні модифікації, і при цьому антитіла зберігають необхідні функціональні властивості антитіл, що зв'язуються з C5, запропонованих у винаході. Таким чином, винахід відноситься до виділеного моноклонального антитіла, оптимізованого з метою експресії в клітині ссавця, який складається з повнорозмірного важкого ланцюга і повнорозмірного легкого ланцюга, де: повнорозмірний важкий ланцюг має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278 і 282, та їх консервативні модифікації; а повнорозмірний легкий ланцюг має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286 і 290, та їх консервативні модифікації; де антитіло специфічно зв'язується з C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда); і антитіло інгібує лізис еритроцитів в аналізі на гемолітичну активність, представлено у цьому описі. У конкретному варіанті здійснення винаходу такі антитіла характеризуються значенням IC_{50} в аналізі на гемолітичну активність, що становлять 20-200 нМ при використанні сироватки з дефіцитом людського C5, для відновлення якої використовували 100 нМ людський C5.

Антитіла, які зв'язуються з тим самим епітопом

Цей винахід відноситься до антитіл, які зв'язуються з тим же епітопом, що й антитіла, що зв'язуються з C5, представлені в таблиці 1. Так, додаткові антитіла можна ідентифікувати за їх здатністю до перехресної конкуренції (наприклад, до статистично значимого конкурентного інгібування зв'язування) з іншими антитілами, запропонованими у винаході, при використанні аналізів зв'язування C5, запропонованих у винаході. Здатність антитіла, що тестується, інгібувати зв'язування антитіл, запропонованих у цьому винаході, з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда) демонструє, що антитіло, яке тестується, може конкурувати з антитілом за зв'язування з C5; відповідно до однієї з можливих теорій таке антитіло може зв'язуватися з тим же або спорідненим (наприклад, структурно подібним або таким, що перебуває у просторовій близькості) епітопом на білку C5, що й антитіло, з яким воно конкурує. У конкретному варіанті здійснення винаходу антитіло, яке зв'язується з тим же епітопом на C5, що й антитіла, запропоновані в цьому винаході, являє собою людське моноклональне антитіло. Такі людські моноклональні антитіла можна одержувати і виділяти за допомогою методів, представлених у цьому описі.

Сконструйовані та модифіковані антитіла

Антитіло, запропоноване у винаході, можна одержувати також з використанням антитіла, яке має одну або декілька зазначених у цьому описі послідовностей V_H і/або V_L , як вихідний матеріал для створення модифікованого антитіла, де модифіковане антитіло може мати змінені властивості у порівнянні з вихідним антитілом. Антитіло можна створювати шляхом модифікації одного або декількох залишків в одній або обох варіабельних областях (тобто V_H і/або V_L), наприклад, в одній або декількох CDR-ділянках і/або в одній або декількох каркасних ділянках. У додатковому або альтернативному варіанті антитіло можна створювати шляхом модифікації залишків у константній(их) галузі(ях), наприклад, для зміни ефекторної(их) функції(ій) антитіла.

Для здійснення одного з типів конструювання варіабельної області можна застосовувати трансплатацію CDR. Антитіла взаємодіють з антигенами-мішенями в основному за допомогою амінокислотних залишків, локалізованих у шести гіперваріабельних ділянках (CDR) важкого і легкого ланцюга. З цієї причини між амінокислотними залишками в CDR індивідуальних антитіл існують більш значні відмінності, ніж в послідовностях поза CDR. Оскільки послідовності CDR відповідальні за більшу частину взаємодій антитіло-антиген, можна експресувати рекомбінантні антитіла, які імітують властивості конкретних антитіл, що зустрічаються в природних умовах, шляхом конструювання експресійних векторів, які містять послідовності CDR з конкретного антитіла, що зустрічається в природних умовах, отримані шляхом трансплантації в

послідовності каркасних ділянок з інших антитіл з іншими властивостями (див., наприклад, Riechmann L. та ін., *Nature* 332, 1998, сс. 323-327; Jones P. та ін., *Nature*, 321, 1986, сс. 522-525; Queen C. та ін., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 1989, сс. 10029-10033; US 5225539 на ім'я Winter і US 5530101; 5585089; 5693762 і 6180370 на ім'я Queen зі співавторами).

Таким чином, наступним об'єктом винаходу є виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, яке/який містить послідовності CDR1 варіабельної області важкого ланцюга, які мають амінокислотні послідовності, обрані із групи, що включає SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235; послідовності CDR2, які мають амінокислотні послідовності, обрані із групи, що включає SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236; послідовності CDR3, які мають амінокислотні послідовності, обрані із групи, що включає SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237 відповідно; і послідовності CDR1 варіабельної області легкого ланцюга, які мають амінокислотні послідовності, обрані із групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238; послідовності CDR2, які мають амінокислотні послідовності, обрані із групи, що включає SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239; послідовності CDR3, які мають амінокислотні послідовності, обрані із групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240 відповідно. Таким чином, зазначені антитіла містять послідовності CDR V_H і V_L моноклональних антитіл, крім того, вони можуть містити різні послідовності каркасних ділянок зазначених антитіл.

Зазначені послідовності каркасних ділянок можна одержувати з публічних баз даних ДНК або опублікованих посилань, які містять послідовності генів зародкової лінії антитіл. Наприклад, послідовності ДНК генів зародкової лінії варіабельних областей людських важких і легких ланцюгів можна знайти в базі даних послідовностей людської зародкової лінії "Vbase" (доступної в Інтернеті на сайті www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase), а також в Kabat E. A. та ін., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 1991, 15-те вид., вид-в U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Tomlinson I. M. та ін., *J. Mol. Biol.* 227, 1992, сс. 776-798; і Cox J. P. L. та ін., *Eur. J Immunol.* 24, 1994, сс. 827-836; зміст кожної з публікацій спеціально включено в цей опис як посилання.

Прикладом послідовностей каркасних ділянок, призначених для застосування в антитілах, запропонованих у винаході, є послідовності, структурно подібні послідовностям каркасних ділянок, які входять у відібрані антитіла, запропоновані у винаході, наприклад, консенсусні послідовності і/або послідовності каркасних ділянок, які входять у моноклональні антитіла, запропоновані у винаході. Послідовності CDR1, 2 і 3 V_H і послідовності CDR1, 2 і 3 V_L можна трансплантувати у каркасні ділянки, які мають послідовність, ідентичну з послідовністю гена імуноглобуліну зародкової лінії, з якого виведена послідовність каркасної ділянки, або послідовності CDR можна трансплантувати у каркасні ділянки, які містять одну або кілька мутацій у порівнянні з послідовностями зародкової лінії. Наприклад, було встановлено, що в певних випадках доцільно змінювати за допомогою мутації залишки в каркасних ділянках для підтримки або підвищення здатності антитіла зв'язуватися з антигеном (див., наприклад, US 5530101; 5585089; 5693762 і 6180370 на ім'я Queen зі співавторами).

Іншим типом модифікації варіабельної області є мутація амінокислотних залишків в CDR1, CDR2 і/або CDR3 V_H - і/або V_L -областей, яка підвищує тим самим одну або кілька здатностей до зв'язування (наприклад, афінності) антитіла, що представляє інтерес, що називають "дозріванням афінності". Для інтродукції мутації(й) і впливу на зв'язування антитіла або на іншу функціональну властивість, що представляє інтерес, можна застосовувати сайтспрямований мутагенез або ПЦР-опосередковуваний мутагенез, що можна оцінювати за допомогою аналізів *in vitro* або *in vivo*, представлених у цьому описі та описаних нижче в прикладах. Можна інтродуціювати консервативні модифікації (зазначені вище). Мутації можуть являти собою амінокислотні заміни, додавання або делеції. Крім того, як правило, змінюють не більше 1, 2, 3, 4 або 5 залишків в CDR-ділянці.

Таким чином, іншим варіантом здійснення винаходу є виділені моноклональні антитіла, що зв'язуються з C5, або їх антигензв'язувальні фрагменти, які включають варіабельну область важкого ланцюга, що містить: CDR1-ділянку V_H -областей, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235, або амінокислотну послідовність із 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотними замінами, делеціями або додаваннями у порівнянні з SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235; CDR2-ділянку V_H -областей, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236, або амінокислотну послідовність з 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотними замінами, делеціями або додаваннями у порівнянні з SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236;

CDR3-ділянка V_H -області, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237, або амінокислотну послідовність із 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотними замінами, делеціями або додаваннями у порівнянні з SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237; CDR1-ділянка V_L -області, яка має амінокислотну послідовність, обрану з групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198, та 238, або амінокислотну послідовність з 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотними замінами, делеціями або додаваннями у порівнянні з SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238; CDR2-ділянка V_L -області, який має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239, або амінокислотну послідовність з 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотними замінами, делеціями або додаваннями у порівнянні з SEQ ID NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239; і CDR3-ділянка V_L -області, яка має амінокислотну послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240, або амінокислотну послідовність з 1, 2, 3, 4 або 5 амінокислотними замінами, делеціями або додаваннями у порівнянні з SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240.

Трансплантація антигензв'язувальних доменів в альтернативні каркасні ділянки або кістяки

Можна застосовувати широку різноманітність кістяків або каркасів антитіла/імуноглобуліну за умови, що поліпептид, що утворюється, включає щонайменше одну зв'язувальну ділянку, яка специфічно зв'язується з C5. Такі кістяки або каркаси включають п'ять основних ідіотипів людських імуноглобулінів або їх фрагментів (наприклад, які представлені в цьому описі), і включають імуноглобуліни інших видів тварин, які краще мають гуманізовані компоненти. У цьому плані особливо цікавими є антитіла, що складаються тільки з важких ланцюгів, які ідентифіковані в представниках верблюжих. Фахівці в цій галузі продовжують виявляти і створювати нові кістяки, каркаси та фрагменти.

Одним з об'єктів винаходу є створення антитіл, що не відносяться до імуноглобулінів, з використанням неімуноглобулінових каркасів, у які можна трансплантувати CDR, запропоновані у винаході. Можна застосовувати відомі неімуноглобулінові кістяки або каркаси або ті, які будуть створені в майбутньому, за умови, що вони містять зв'язувальну ділянку, специфічну для білка-мішені C5 (наприклад, людського C5 і/або C5 макаки-крабоїда). Відомі неімуноглобулінові кістяки або каркаси включають (але не обмежуючись тільки ними) фібрoneктин (фірма Compound Therapeutics, Inc., Уолтем, шт. Массачусетс), анкірин (фірма Molecular Partners AG, Цюрих, Швейцарія), домени антитіл (фірма Domantis, Ltd., Кембридж, шт. Массачусетс і фірма Ablynx nv, Цвинаарде, Бельгія), липокалін (фірма Pieris Proteolab AG, Фрейзінг, Німеччина), невеликі модульні імунологічні фармацевтичні агенти (фірма Trubion Pharmaceuticals Inc., Сіетл, шт. Вашингтон), макситіла (фірма Avidia, Inc. (Маунтин-В'ю, шт. Каліфорнія), білок A (фірма Affibody AG, Швеція) і афілін (гамма-кристалін або убікітин) (фірма Scil Proteins GmbH, Галле, Німеччина).

Основою фібрoneктинових каркасів є краще домен фібрoneктину типу III (наприклад, десятий модуль фібрoneктину типу III (домен 10 Fn3). Домен фібрoneктину типу III несе 7 або 8 бета-ланцюгів, які розподілені між двома бета-складками, які самі впаковані одна напроти одного з утворенням ядра білка, і додатково містять петлі (аналоги CDR), які з'єднують бета-ланцюги один з одним і є доступними для розчинника. Відомо щонайменше три такі петлі на кожному краї бета-складчастого "сендвіча", при цьому край є границею білка, перпендикулярною до напрямку бета-ланцюгів (US № 6818418). Ці каркаси, основою яких є фібрoneктин, не являють собою імуноглобулін, хоча загальна укладка дуже схожа на укладку найменшого фрагменту антитіла, що має функціональну активність, тобто варіабельної області важкого ланцюга, який містить повний компонент в IgG, що розпізнає антиген, представників верблюжих і лам. Завдяки зазначеній структурі антитіла, що не представляє собою імуноглобулін, імітує антигензв'язувальні властивості, які нагадують за природою і афінністю властивості антитіл. Ці каркаси можна застосовувати для стратегії рандомізації петель і перестановки *in vitro*, що подібно процесу дозрівання афінності антитіл *in vivo*. Такі молекули, основою яких є фібрoneктин, можна застосовувати як каркаси, у яких області петель молекули можна замінювати на CDR, запропоновані у винаході, за допомогою стандартних методів клонування.

Технологія, що включає використання анкірину, заснована на застосуванні білків, що несуть виведені з анкірину повторювані модулі як каркаси для варіабельних областей, які можна використовувати для зв'язування з "чужими" мішенями. Повторюваний анкіриновий модуль являє собою поліпептид, що складається з 33 амінокислот, який містить дві антипаралельні α -спіралі і β -петлі. Зв'язування варіабельних областей максимально оптимізують на основі доступності для рибосом.

Авімери одержують з білка, що зустрічається в природних умовах, який містить А-домен, такого як LRP-1. Ці домени використовуються в природних умовах для взаємодій типу білок-білок, і в людини структурною основою більш ніж 250 білків є А-домени. Авімери складаються з декількох різних мономерів "А-домени" (2-10), зчеплених за допомогою амінокислотних лінкерів.

Можна створювати авімери, які можуть зв'язуватися з антигеном-мішенню, з використанням методології, описаної, наприклад, у заявках на патент США 20040175756; 20050053973; 20050048512; і 20060008844.

Ліганди фірми Affibody, що мають афінність, являють собою невеликі прості білки, що складаються з трьохспірального пучка, основою якого є каркас одного з IgG-зв'язувальних доменів білка А. Білок А являє собою поверхневий білок бактерії *Staphylococcus aureus*. Цей каркасний домен складається з 58 амінокислот, 13 з яких довільно використовували для створення бібліотек фірми Affibody з більшою кількістю варіантів ліганда (див., наприклад, US 5831012). Молекули фірми Affibody нагадують антитіла, їх молекулярна маса становить 6 кДа, для порівняння молекулярна маса антитіл становить 150 кДа. Незважаючи на невеликий розмір, сайт зв'язування молекул фірми Affibody подібний сайту зв'язування антитіла.

Антикаліні являють собою продукти, розроблені компанією Pieris Proteolab AG. Їх одержують з ліпокалінів, широко розповсюдженої групи невеликих і ефективних білків, які, як правило, беруть участь у фізіологічному транспорті або зберіганні чутливих до хімічних агентів або нерозчинних сполук. Декілька ліпокалінів, що зустрічаються в природних умовах, виявлене в тканинах або загальній воді організму людини. Їх білкова архітектура нагадує структуру імуноглобулінів з гіперваріабельними петлями на вершині твердого кістяка. Однак на відміну від антитіл або їх рекомбінантних фрагментів ліпокаліні складаються з одного поліпептидного ланцюга, що містить 160-180 амінокислотних залишків, тобто трохи більшого, ніж один домен імуноглобуліну. Набір з чотирьох петель, які утворюють зв'язувальну кишеню, має виражену структурну пластичність і допускає широку різноманітність бічних ланцюгів. Таким чином, при використанні відповідного процесу сайту зв'язування можна надавати нову форму, призначену для розпізнавання з високою афінністю і специфічністю заздалегідь визначених молекул-мішеней різної форми. Один з білків сімейства ліпокалінів, а саме зв'язувальний білін білок (BBP) з *Pieris brassicae* (капустяна білявка), використовували для створення антикалінів шляхом мутагенезу, що зачіпає чотири петлі. Однією із заявок на патент, у яких описані антикаліні, наведеної як приклад, є PCT WO 1999/16873.

Молекули афіліну являють собою невеликі неімунглобулінові білки, які розроблені з метою досягнення специфічних афінностей до білків і невеликих молекул. Нові молекули афіліну можна дуже швидко відбирати з двох бібліотек, основою кожної з яких є різні отримані з людського організму білки-каркаси. Молекули афіліну не мають якої-небудь структурної гомології з білками імуноглобулінів. У цей час застосовують два афілінових каркаси, одним з яких є гамма-кристалін, людський структурний білок кришталика ока, а іншим є білки суперсімейства "убікітину". Обидва людських каркаси мають дуже малий розмір, характеризуються високою теплостійкістю і практично стійкі до змін значень рН і дії денатуруючих агентів. Зазначена висока стабільність головним чином є результатом розширеної бета-складчастої конформації білків. Приклади виведених з гамма-кристаліну білків описані в WO 2001/04144, а приклади "убікітиноподібних" білків описані в WO 2004/106368.

Міметики білкових епітопів (PEM) являють собою циклічні молекули (ММ 1-2 кДа), що мають середній розмір, що нагадують пептиди, які імітують вторинні структури білків типу бета-«шпильок», тобто основну вторинну структуру, що бере участь у взаємодіях типу білок-білок.

У деяких варіантах здійснення винаходу Fab-фрагменти перетворюють в IgG1 "мовчазного" формату шляхом заміни Fc-області. Наприклад, антитіло 6525-7910, представлене в таблиці 1, можна перетворювати в IgG1 "мовчазного" формату шляхом заміни "X" в амінокислотних послідовностях важкого ланцюга на:

CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 293),

і заміни "X" в амінокислотних послідовностях легкого ланцюга на: CS, якщо легкий ланцюг являє собою лямбда-ланцюг, або на C, якщо легкий ланцюг являє собою каппа-ланцюг. У контексті цього опису «мовчазний» IgG1 позначає послідовність Fc IgG1, у якій амінокислотна послідовність змінена з метою зниження опосередковуваних Fc ефекторних функцій (наприклад, ADCC і/або CDC). Зазначені антитіла, як правило, мають знижену здатність до зв'язування з Fc-рецепторами і/або C1q.

У деяких інших варіантах здійснення винаходу Fab-фрагменти перетворюють в IgG2-

формат. Наприклад, антитіла 6525-7910, представлені в таблиці 1, можна перетворювати в IgG2-формат шляхом заміни константної послідовності константної області ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL (SEQ ID NO: 294)

5 на послідовність константної області важкого ланцюга IgG2:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
10 PENNYKTTTPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ
ID NO: 295),

і заміни "X" в амінокислотній послідовності легкого ланцюга на CS, якщо легкий ланцюг являє собою лямбда-ланцюг, або на C, якщо легкий ланцюг являє собою каппа-ланцюг.

Людські або гуманізовані антитіла

15 Цей винахід відноситься до повністю людських антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5 (наприклад, людським C5 і/або C5 макака/крабодіа). У порівнянні з химерними або гуманізованими антитілами людські C5-зв'язувальні антитіла, запропоновані у винаході, мають також знижену антигенність при введенні людині.

Людські C5-зв'язувальні антитіла можна створювати за допомогою методів, відомих у цій галузі. Наприклад, технологію "гуманування" застосовують для перетворення нелюдських антитіл у сконструйовані людські антитіла. У публікації патенту 20050008625 описаний метод *in vivo* заміни варіабельної області нелюдського антитіла на варіабельну область людського антитіла зі збереженням або навіть поліпшенням характеристик зв'язування у порівнянні з нелюдським антитілом. Метод заснований на залежній від епітопа заміні варіабельних областей нелюдського референс-антитіла на повністю людське антитіло. Людське антитіло, що утворилося, як правило, має неспоріднену структуру стосовно нелюдського референс-антитіла, але воно зв'язується з тим же епітопом на тому ж антигені, що й референс-антитіло. У цілому, метод полягає в наступному: серійний заснований на залежній від епітопа комплементарній заміні підхід здійснювали шляхом створення конкуренції в клітинах між "конкурентом" і бібліотекою різноманітних гібридів референс-антитіла ("антитіла, що тестуються") за зв'язування з кількістю антигену, що лімітує, в присутності репортерної системи, яка реагує на зв'язування антитіла, що тестується, з антигеном. Конкурент може являти собою референс-антитіло або його похідне, таке як одноланцюговий Fv-фрагмент. Конкурент може являти собою ліганд антигену, що також зустрічається в природних умовах, або штучний, який зв'язується з тим же епітопом, що й референс-антитіло. Єдині вимоги, запропоновані до конкурента, полягають у тому, що він повинен зв'язуватися з тим же епітопом, що й референс-антитіло, і що він повинен конкурувати з референс-антитілом за зв'язування з антигеном. Антитіла, що тестуються, мають одну антигензв'язувальну V-область, спільну з V-областю нелюдського референс-антитіла, та іншу V-область, довільно обрану з іншого джерела, такого як бібліотека набору людських антитіл. V-область, спільна з V-областю нелюдського референс-антитіла служить як "провідник", що позиціонує антитіла, що тестуються, на той же епітоп антигену і у тій же орієнтації, у результаті чого селекція йде в напрямку найбільш високої спорідненості до референс-антитіла.

Для виявлення необхідних взаємодій між антитілами, що тестуються, і антигеном можна застосовувати велику кількість типів репортерних систем. Наприклад, комплементуючі репортерні фрагменти можна зв'язувати з антигеном і антитілом, що тестується, відповідно, так що активація репортера в результаті комплементування фрагментом відбувається тільки тоді, коли антитіло, що тестується, зв'язується з антигеном. Коли злиття, що включає антитіло-, що тестується, і антиген-репортерний фрагмент, спільно експресують з конкурентом, активація репортера починає залежати від здатності антитіла, що тестується, конкурувати з конкурентом, яка пропорційна афінності антитіла, що тестується, до антигену. Інші репортерні системи, які можна застосовувати, включають реактиватор репортерної системи реактивації (RAIR), що самоінгібується, описаний у заявці на патент США сірий. № 10/208730 (публікація № 2003/0198971), або конкурентну систему активації, описану в заявці на патент США, сірий. № 10/076845 (публікація № 2003/0157579).

За допомогою серійної системи, заснованої на залежній від епітопа комплементарній заміні, здійснюють селекцію з метою ідентифікації клітин, що експресують індивідуальне антитіло, що тестується, в комбінації з конкурентом, антигеном і компонентами, що представляють собою репортер. У цих клітинах кожне антитіло, що тестується, конкурує "один-на-один" з конкурентом за зв'язування з кількістю антигену, що лімітує. Активність репортера пропорційна кількості

антигену, пов'язаного з антитілом, що тестується, що, у свою чергу, пропорційно афінності антитіла, що тестується, до антигену і стабільності антитіла, що тестується. Антитіла, що тестуються, спочатку відбирають на основі їх активності стосовно активності референс-антитіла, коли воно експресується аналогічно антитілу, що тестується. У результаті першого

5 циклу селекції одержують масив "гібридних" антитіл, кожне з яких включає ту саму нелюдську V-область з референс-антитіла і людську V-область з бібліотеки і кожне з яких зв'язується з тим же епітопом на антигені, що й референс-антитіло. Деякі з гібридних антитіл, відібраних у першому циклі, повинні мати афінність до антигену, яка порівняна або перевищує афінність референс-антитіла.

10 На другій стадії заміни V-області застосовують людські V-області, відібрані на першій стадії, як "провідники" при відборі заміни на людські області V-області, що залишилася, нелюдського референс-антитіла, використовуючи іншу бібліотеку споріднених людських V-областей. Гібридні антитіла, відібрані в першому циклі, можна застосовувати також як конкуренти для другого циклу селекції. У результаті другого циклу селекції одержують масив повністю людських

15 антитіл, структурно відрізняються від референс-антитіла, але, що мають здатність конкурувати з референс-антитілом за зв'язування з тим самим антигеном. Деякі з відібраних людських антитіл зв'язуються з тим же епітопом на тому ж антигені, з яким зв'язується референс-антитіло. Із цих відібраних людських антитіл одне або декілька зв'язуються з тим же епітопом з афінністю, що порівняна або перевищує афінність референс-антитіла.

20 Використовуючи одне з мишачих або химерних C5-зв'язувальних антитіл, описаних вище, як референс-антитіла, цей метод легко адаптувати для створення людських антитіл, які зв'язуються з людським C5 з такою ж специфічністю зв'язування і з такою ж або з поліпшеною афінністю до зв'язування. Крім того, зазначені людські C5-зв'язувальні антитіла можна також одержувати на комерційній основі від компаній, які виробляють людські антитіла з метою

25 продажу, таких, наприклад, як фірма Kalobios, Inc. (Маунтейн В'ю, шт. Каліфорнія).

Верблюжі антитіла

Білки антитіл, отримані з представників сімейства двогорбих і одnogорбих верблюдів (*Camelus bactrianus* і *Camelus dromaderius*), включаючи представників тварин Нового Світу, таких як різні види лам (*Lama pacos*, *Lama glama* і *Lama vicugna*), охарактеризовані у відношенні їх

30 розміру, структурної комплексності та антигенності відносно людини. Встановлено, що деякі антитіла типу IgG з цього сімейства ссавців у природних умовах позбавлені легких ланцюгів і тому відрізняються за структурою від типової четвертинної структури, що складається з чотирьох ланцюгів, з двома важкими і двома легкими ланцюгами, характерної для антитіл з організму інших тварин (див. PCT/EP93/02214 (WO 94/04678, опубліковано 3 березня 1994 р.)).

35 Ділянку верблюжого антитіла, що представляє собою невелику індивідуальну варіабельну область, позначену як V_H , можна створювати за допомогою генної інженерії з одержанням невеликого білка, що має високу афінність до мішені, що приводить до одержання низькомолекулярного виведеного з антитіла білка, який позначають як "верблюже нанотіло" (див. US 5759808, виданий 2 червня 1998 р.; див. також Stijlemans B. та ін., J Biol Chem 279,

40 2004, сс. 1256-1261; Dumoulin M. та ін., Nature 424, 2003, сс. 783-788; Pleschberger M. та ін. Bioconjugate Chem 14, 2003, сс. 440-448; Cortez-Retamozo V. та ін., Int J Cancer 89, 2002, сс. 456-462; і Lauwereys M. та ін., EMBO J 17, 1998, сс. 3512-3520). Створені бібліотеки верблюжих антитіл і фрагментів антитіл доступні на комерційній основі, наприклад, від фірми Ablynx, Гент, Бельгія. Аналогічно іншим антитілам, отриманим з видів крім людини, амінокислотну

45 послідовність верблюжого антитіла можна змінювати рекомбінантно з одержанням послідовності, що більшою мірою нагадує людську послідовність, тобто нанотіло можна "гуманізувати". Таким шляхом можна додатково знижувати природню низьку антигенність верблюжих антитіл для людей.

Верблюже нанотіло має молекулярну масу, що складає приблизно 1/10 від молекулярної

50 маси людського IgG, а фізичний діаметр білка становить лише кілька нанометрів. Однею з пов'язаних з малим розміром особливостей є здатність верблюжих нанотіл зв'язуватися з антигенними сайтами, які є функціонально непомітними для більших білкових антитіл, тобто верблюжі нанотіла можна застосовувати як реагенти, що виявляють антигени, які залишаються

55 схованими при використанні класичних імунологічних методів, і можливо як терапевтичні агенти. Таким чином, іншою особливістю верблюжого нанотіла, пов'язаною з його малим розміром, є здатність інгібувати зв'язування зі специфічним сайтом у борозенці або вузькій ущелині білка-мішені, і тому їх можна застосовувати як субстанцію, що більше нагадує за своєю функцією класичний низькомолекулярний лікарський засіб, ніж класичне антитіло.

Невелика молекулярна маса і компактний розмір обумовлює також дуже високу

60 термостабільність, стабільність при екстремальних значеннях рН і стабільність до

протеолітичного розщеплення і низьку антигенність верблужих нанотіл. Ще одним наслідком зазначених особливостей є те, що верблужі нанотіла легко проникають із кровоносної системи в тканини і навіть проникають через гематоенцефалічний бар'єр і їх можна застосовувати для лікування захворювань, що вражають нервову тканину. Нанотіла можуть полегшувати також

транспорт лікарських засобів через гематоенцефалічний бар'єр (див. заявку на патент США 2004/0161738, опубліковану 19 серпня 2004 р). Ці особливості у комбінації з низькою антигенністю у відношенні людей свідчать про їх великий терапевтичний потенціал. Крім того, ці молекули можна повністю експресувати у прокаріотичних клітинах, таких як *E. coli*, і експресувати у вигляді злитих білків з бактеріофагом, і вони є функціонально активними.

Таким чином, відмітною ознакою цього винаходу є верблуже антитіло або нанотіло, що має високу афінність до C5. У конкретних варіантах здійснення винаходу верблуже антитіло або нанотіло одержують у природних умовах у тварині із сімейства верблужих, тобто воно продукується в організмі представника верблужих після імунізації C5 або його пептидним фрагментом при застосуванні методів, описаних для інших антитіл. В іншому варіанті верблуже нанотіло, що зв'язує C5, конструюють, тобто одержують шляхом відбору, наприклад, з фагових дисплейних бібліотек відповідним чином мutowаних білком верблужих нанотіл, за допомогою методу пенінга з використанням як мішені C5, як описано в наведених в цьому описі прикладах. Сконструйовані нанотіла можна додатково вдосконалити за допомогою генної інженерії таким чином, щоб час їх напівжиття в реципієнтові становив від 45 хв до 2 тижнів. У конкретному варіанті здійснення винаходу верблуже антитіло або нанотіло одержують шляхом трансплантації послідовностей CDR важкого або легкого ланцюга людських антитіл, запропонованих у винаході, у нанотіло або в послідовності каркасних ділянок антитіла, що має один домен, згідно з методами, описаними, наприклад в PCT/EP93/02214.

Біспецифічні молекули та багатовалентні антитіла

Наступним об'єктом цього винаходу є біспецифічні або мультиспецифічні молекули, що містять C5-зв'язувальне антитіло або його фрагмент, запропоноване/запропонований у винаході. Антитіло, запропоноване у винаході, або його антигензв'язувальні ділянки, можна дериватизувати або зв'язувати з іншою функціонально активною молекулою, наприклад, іншим пептидом або білком (наприклад, іншим антитілом або лігандом рецептора), з одержанням біспецифічної молекули, яка зв'язується щонайменше з двома різними сайтами зв'язування або молекулами-мішенями. Антитіло, запропоноване у винаході, фактично може бути дериватизовано або зв'язане більш ніж з однією іншою функціонально активною молекулою з утворенням мультиспецифічних молекул, які зв'язуються більш ніж з двома різними сайтами зв'язування і/або молекулами-мішенями; мається на увазі, що в контексті цього опису зазначені мультиспецифічні молекули також підпадають під поняття "біспецифічна молекула". Для створення біспецифічної молекули, запропонованої у винаході, антитіло, запропоноване у винаході, можна функціонально зв'язувати (наприклад, шляхом хімічної комбінації, генетичного злиття, нековалентної асоціації або іншим способом) з однією або декількома іншими зв'язувальними молекулами, такими як інше антитіло, фрагмент антитіла, пептид або зв'язувальний міметик, з одержанням біспецифічної молекули.

Таким чином, цей винахід відноситься до біспецифічних молекул, які мають принаймні одну першу специфічність, що має здатність до зв'язування з C5, і другу специфічність, що має здатність до зв'язування з другим епітопом-мішенню. Наприклад, другий епітоп-мішень являє собою інший епітоп C5, відмінний від першого епітопа-мішені.

Крім того, згідно з варіантом здійснення винаходу, у якому біспецифічна молекула є мультиспецифічною, молекула може додатково включати третю специфічність, що має здатність до зв'язування, на додаток до першого та другого епітопа-мішені.

В одному з варіантів здійснення винаходу біспецифічні молекули, запропоновані у винаході, містять як специфічність, що має здатність до зв'язування, щонайменше одне антитіло або фрагмент антитіла, наприклад, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv або одноланцюговий Fv. Антитіло може являти собою також димер легких ланцюгів або важких ланцюгів або будь-який його мінімальний фрагмент, такий як Fv, або одноланцюгову конструкцію, описану в Ladner та ін., US 4946778.

Димерні антитіла (диантитіла) являють собою двовалентні, біспецифічні молекули, у яких V_H- і V_L-області експресуються на одному поліпептидному ланцюзі, з'єднані за допомогою лінкера, який є занадто коротким для того, щоб дозволити відбуватися спарюванню між двома доменами на одному і тому ж ланцюзі. V_H- і V_L-області спаровуються з комплементарними доменами іншого ланцюга, при цьому утворюється два антигензв'язувальних центри (див., наприклад, Holliger та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1993, сс. 6444-6448; Poljak та ін., Structure 2, 1994, сс. 1121-1123). Димерні антитіла можна одержувати шляхом експресії двох

поліпептидних ланцюгів, що мають структуру або типу $V_{HA}-V_{LB}$ і $V_{HB}-V_{LA}$ (V_H-V_L -конфігурація), або типу $V_{LA}-V_{HB}$ і $V_{LB}-V_{HA}$ (V_L-V_H -конфігурація), в одній і тій же клітині. Більшість із них можна експресувати у розчинній формі в бактеріях. Одноланцюгові димерні антитіла (scDb) одержують шляхом з'єднання двох поліпептидних ланцюгів, що формують димерні антитіла, за допомогою

5 лінкера, що складається приблизно з 15 амінокислотних залишків (див. Holliger і Winter, *Cancer Immunol. Immunother.*, 45(3-4), 1997, сс. 128-130; Wu та ін., *Immunotechnology*, 2(1), 1996, сс. 21-36). scDb можна експресувати у бактеріях у розчинній активній мономерній формі (див. Holliger і Winter, *Cancer Immunol. Immunother.*, 45(34), 1997, сс. 128-130; Wu та ін., *Immunotechnology*, 2(1), 1996, сс. 21-36; Pluckthun і Pack, *Immunotechnology*, 3(2), 1997, сс. 83-105; Ridgway та ін.,

10 *Protein Eng.*, 9(7), 1996, сс. 617-621).

Димерне антитіло можна зливати з Fc з одержанням "подвійного димерного антитіла" (див. Lu та ін., *J. Biol. Chem.*, 279(4), 2004, сс. 2856-2865).

До інших антитіл, які можна застосовувати в біспецифічних молекулах, запропонованих у винаході, відносяться мишачі, химерні та гуманізовані моноклональні антитіла.

15 Біспецифічні молекули, запропоновані в цьому винаході, можна одержувати шляхом кон'югації компонентів, що представляють собою специфічності, що мають здатність до зв'язування, за допомогою методів, відомих у цій галузі. Наприклад, кожен специфічність біспецифічної молекули, що має здатність до зв'язування, можна створювати окремо і потім кон'югувати одну з одною. Коли специфічності, мають здатність до зв'язування, являють собою

20 білки або пептиди, для ковалентної кон'югації можна використовувати цілий ряд агентів для зв'язування або перехресного зшивання. Прикладами перехреснозшиваючих агентів є білок А, карбодіімід, N-сукцинімідил-S-ацетилтіоацетат (SATA), 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойна кислота) (DTNB), о-фенілендималеїмід (oPDM), N-сукцинімідил-3-(2-піридилдитіо)пропіонат (SPDP) і сульфосукцинімідил-4-(N-малеїдометил)циклогексан-І-карбоксилат (сульфо-SMCC) (див.,

25 наприклад, Karpovsky та ін., *J. Exp. Med.* 160, 1984, с. 1686; Liu M.A. та ін., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 1985, с. 8648). Інші методи являють собою методи, описані в Paulus, Behring Ins. Mitt. No. 78, 1985, сс. 118-132; Brennan та ін., *Science* 229, 1985, сс. 81-83) і Glennie та ін., *J. Immunol.* 139, 1987, сс. 2367-2375). Такі призначені для кон'югації агенти, як SATA і сульфо-SMCC, обидва надходять у продаж від фірми Pierce Chemical Co. (Рокфорд, шт. Іллінойс).

30 Коли специфічності, що мають здатність до зв'язування, являють собою антитіла, то їх можна кон'югувати за допомогою сульфгідрильного зв'язку С-кінцевих шарнірних областей двох важких ланцюгів. У конкретному варіанті здійснення винаходу шарнірну область модифікують таким чином, щоб вона до кон'югації містила непарну кількість сульфгідрильних залишків, наприклад, один.

35 В альтернативному варіанті обидві специфічності, що мають здатність до зв'язування можна кодувати в тому самому векторі та експресувати і збирати в одній і тій же клітині-хазяїні. Цей метод є найбільш доцільним, коли біспецифічна молекула являє собою злитий білок, такий як МАт × МАт, МАт × Fab, Fab × F(ab')₂ або ліганд × Fab. Біспецифічна молекула, запропонована у винаході, може являти собою одноланцюгову молекулу, яка містить одноланцюгове антитіло і

40 зв'язувальну детермінанту, або одноланцюгову біспецифічну молекулу, яка містить дві зв'язувальні детермінанти. Біспецифічні молекули можуть містити принаймні дві одноланцюгові молекули. Методи одержання біспецифічних молекул описані, наприклад, в US 5260203; 5455030; 4881175; 5132405; 5091513; 5476786; 5013653; 5258498 і 5482858.

Зв'язування біспецифічних молекул з їх специфічними мішенями можна підтверджувати, наприклад, твердофазним імуноферментним аналізом (ELISA), радіоімуноаналізом (RIA), FACS-аналізом, біологічним аналізом (наприклад, інгібування росту) або аналізом методом вестерн-блоттинга. Кожний із зазначених аналізів дозволяє виявляти присутність конкретних комплексів білок-антитіло, що представляють інтерес, при використанні міченого реагенту (наприклад, антитіла), специфічного у відношенні комплексу, що представляє інтерес.

50 Іншим об'єктом цього винаходу є багатовалентні з'єднання, що містять щонайменше дві ідентичні або різні антигензв'язувальні ділянки антитіл, запропонованих у винаході, які зв'язуються з С5. Антигензв'язувальні ділянки можна з'єднувати разом шляхом білкового злиття або ковалентного або нековалентного зв'язку. В іншому варіанті можна застосовувати методи зв'язування, описані для біспецифічних молекул. Чотиривалентні з'єднання можна одержувати,

55 наприклад, шляхом перехресного зшивання антитіл, запропонованих у винаході, з антитілами, які зв'язуються з константними областями антитіл, запропонованих у винаході, наприклад, з Fc або із шарнірною областю.

Домен, що тримеризується, описаний, наприклад, у патенті EP 1 012 280B1 на ім'я Boreap. Модулі, що пентамеризуються, описані, наприклад, в PCT/EP97/05897.

60 Антитіла з подовженим часом напівжиття

Цей винахід відноситься також до антитіл, які специфічно зв'язуються з білком C5, що має подовжений час напівжиття *in vivo*.

На час напівжиття білка *in vivo* можуть впливати багато факторів, такі, наприклад, як ниркова фільтрація, метаболізм у печінці, розщеплення протеолітичними ферментами (протеазами) та імунігенні відповіді (наприклад, нейтралізація білків антитілами і поглинання макрофагами та дендритними клітинами). Для подовження часу напівжиття антитіл, запропонованих у цьому винаході, можна застосовувати різні стратегії. Наприклад, це можна здійснювати за допомогою хімічного зв'язку з поліетиленгліколем (ПЕГ), ReCODE-ПЕГ, каркасами антитіл, полісиаловою кислотою (ПСК), гідроксиетилкрохмалом (ГЕК), що зв'язують альбумін лігандами та вуглеводними покриттями; шляхом генетичного злиття з білками, що зв'язують сироваткові білки, такі як альбумін, IgG, FcRn, і їх переносу; шляхом зшивання (генетичного або хімічного) з іншими зв'язувальними фрагментами, які зв'язуються з сироватковими білками, такими як нанотіла, Fab-фрагменти, DARPin, авімери, ліганди фірми Affibody і антикаліні; шляхом генетичного злиття з рПЕГ, альбуміном, доменом альбуміну, альбумінзв'язувальними білками та Fc; або шляхом включення в наноносії, препаративні форми з повільним вивільненням або медичні пристрої.

Для пролонгування циркуляції антитіл у сироватці *in vivo* інертні полімерні молекули, такі як високомолекулярний ПЕГ, можна приєднувати до антитіл або їх фрагментів за допомогою багатофункціонального лінкера або без нього або за допомогою сайтспецифічної кон'югації ПЕГ з N- або C-кінцем антитіл, або через епсилон-аміногрупи, що присутні на залишках лізину. Для пегілювання антитіла, як правило, антитіло або його фрагмент піддають взаємодії з поліетиленгліколем (ПЕГ), таким як реакційздатний складний ефір або альдегідне похідне ПЕГ, в умовах, за яких одна або декілька ПЕГ-груп приєднуються до антитіла або фрагменту антитіла. Пегілювання можна здійснювати за допомогою реакції ацилювання або реакції алкілювання з реакційноздатною молекулою ПЕГ (або аналогічним реакційноздатним водорозчинним полімером). У контексті цього опису мається на увазі, що поняття "поліетиленгліколь" відноситься до будь-яких форм ПЕГ, які використовують для дериватизації інших білків, таких як моно(C₁-C₁₀)алкокси- або арилоксиполіетиленгліколь або поліетиленглікольмалеїмід. У конкретних варіантах здійснення винаходу антитіло, що підлягає пегілюванню, являє собою агліколізоване антитіло. Можна застосовувати дериватизацію за допомогою лінійних або розгалужених полімерів, яка приводить до мінімальної втрати біологічної активності. Ступінь кон'югування можна постійно визначати за допомогою ДСН-ПААГ і мас-спектрометрії для гарантії правильної кон'югації молекул ПЕГ з антитілами. ПЕГ, що непрореагував, можна відокремлювати від кон'югатів антитіло-ПЕГ шляхом гель-фільтрації або іонообмінної хроматографії. Деиватизовані за допомогою ПЕГ антитіла можна оцінювати відносно зв'язувальної активності, а також ефективності *in vivo* за допомогою методів, добре відомих фахівцям у цій галузі, наприклад, за допомогою представлених у цьому описі імуноаналізів. Методи пегілювання білків відомі в цій галузі, і їх можна застосовувати до антитіл, запропонованих у винаході (див., наприклад, EP 0154316 на ім'я Nishimura зі співавторами й EP 0401384 на ім'я Ishikawa зі співавторами).

Інші модифіковані технології пегілювання включають технологію конструювання, що відновлює, спрямовану на створення хімічних ортогональних зв'язків (ReCODE-ПЕГ), яка дозволяє включати специфічні з хімічної точки зору бічні ланцюги в одержувані біосинтезом білки за допомогою системи, що відновлює, яка включає tРНК-синтетазу і tРНК. Ця технологія дозволяє включати більше 30 нових амінокислот в одержувані біосинтезом білки в клітини *E. coli*, дріжджів і ссавців. tРНК включає амінокислоту, що не зустрічається в природних умовах, в будь-яке місце в амбер-кодоні, перетворюючи амбер-кодон зі стоп-кодону в кодон, склад якого свідчить про наявність специфічної з хімічної точки зору амінокислоти.

Технологію, засновану на застосуванні рекомбінантного пегілювання (рПЕГ), можна застосовувати також для подовження часу напівжиття в сироватці. Ця технологія включає генетичне злиття, що складається з 300-600 амінокислот неструктурованого білкового "хвоста" з існуючим фармацевтичним білком. Оскільки уявна молекулярна маса такого неструктурованого білкового ланцюга приблизно в 15 разів більше, ніж його фактична молекулярна маса, час напівжиття білка в сироватці значно зростає. На відміну від традиційного пегілювання, для якого потрібна хімічна кон'югація і повторне очищення, процес виробництва значно спрощується і продукт є гомогенним.

Полісиалювання являє собою іншу технологію, у якій застосовують полімерну полісиалову кислоту (ПСК), що зустрічається в природних умовах, для пролонгування часу активного життя і підвищення стабільності терапевтичних пептидів і білків. ПСА являє собою полімер сиалової кислоти (цукор). При її застосуванні для введення лікарських засобів у вигляді білка і

терапевтичного пептиду полісіалова кислота забезпечує захисне мікрооточення при кон'югації. Це підвищує тривалість активного життя терапевтичного білка в кровотоці і перешкоджає його розпізнаванню імунною системою. Полімер ПСА зустрічається в природних умовах в організмі людини. Він адаптований деякими видами бактерій, у яких у результаті еволюції протягом мільйонів років розвилася його використання в покритті їх оболонки. Ці полісіальзовані бактерії, що зустрічаються в природних умовах, в результаті мають здатність завдяки молекулярній мімікрії "обійти" захисну систему організму. ПСК, що є природним компонентом результуючої stealth-технології (технологія створення "невидимки"), можна легко одержувати із зазначених бактерій у більших кількостях і з попередньо визначеними фізичними характеристиками. Бактеріальна ПСА є зовсім неімуногенною навіть при зшиванні з білками, оскільки вона хімічно ідентична ПСК, що присутня у людському організмі.

Інша технологія заснована на застосуванні похідних гідроксиетилкрохмалю ("ГЕК"), пов'язаних з антитілами. ГЕК являє собою модифікований природний полімер, отриманий з воскоподібного кукурудзяного крохмалю, і він може метаболізуватися ферментами організму. Розчини ГЕК, як правило, вводять для заміщення дефіциту об'єму крові та для поліпшення реологічних властивостей крові. Гекілювання антитіл може пролонгувати час напівжиття в кровотоці шляхом підвищення стабільності молекули, а також у результаті зниження ниркового кліренсу, що приводить до підвищення біологічної активності. Змінюючи різні параметри, такі як молекулярна маса ГЕК, можна створювати широку різноманітність кон'югатів ГЕК-антитіло.

Антитіла зі збільшеним часом напівжиття *in vivo* можна створювати також шляхом інтродукції однієї або декількох амінокислотних модифікацій (тобто замінів, інсерцій або делецій) у константну область IgG або в його FcRn-зв'язувальний фрагмент (краще Fc або фрагмент шарнірної області Fc) (див. міжнародну публікацію WO 98/23289; міжнародну публікацію WO 97/34631; і US 6277375).

Крім того, антитіла можна кон'югувати з альбуміном для підвищення стабільності антитіла або фрагменту антитіла *in vivo* або для подовження їх часу напівжиття *in vivo*. Методи добре відомі в цій галузі (див., наприклад, міжнародні публікації WO 93/15199, WO 93/15200 і WO 01/77137; і європейський патент EP 413622).

Стратегії подовження часу напівжиття найчастіше використовують у випадку нанотіл, зв'язувальних агентів на основі фібронектину та інших антитіл і білків, для яких бажаним є подовження їх часу напівжиття *in vivo*.

Кон'югати антитіл

Цей винахід відноситься до антитіл або їх фрагментів, які специфічно зв'язуються з білком C5, рекомбінантно злитим або хімічно кон'югованим (включаючи як ковалентні, так і нековалентні кон'югації) з гетерологічним білком або поліпептидом (або його фрагментом, краще з поліпептидом, що складається принаймні з 10, принаймні з 20, принаймні з 30, принаймні з 40, принаймні з 50, принаймні з 60, принаймні з 70, принаймні з 80, принаймні з 90 або принаймні з 100 амінокислот), у результаті чого утворюються злиті білки. Зокрема, у винаході запропоновані злиті білки, що містять антигензв'язувальний фрагмент антитіла, представлений у цьому описі (наприклад, Fab-фрагмент, Fd-фрагмент, Fv-фрагмент, F(ab)₂-фрагмент, V_H-область, CDR V_H, V_L-область або CDR V_L), і гетерологічний білок, поліпептид або пептид. Методи злиття або кон'югування білків, поліпептидів або пептидів з антитілом або фрагментом антитіла відомі в цій галузі (див., наприклад, US 5336603, 5622929, 5359046, 5349053, 5447851 і 5112946; європейські патенти EP 307434 і EP 367166; міжнародні публікації WO 96/04388 і WO 91/06570; Ashkenazi та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 1991, сс. 10535-10539; Zheng та ін., J. Immunol. 154, 1995, сс. 5590-5600; і Vil та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 1992, сс. 11337-11341).

Додаткові злиті білки можна створювати за допомогою методів перестановки генів, перестановки мотивів, перестановки екзонів і/або перестановки кодонів (які разом позначені як "перестановка ДНК"). Перестановку ДНК можна здійснювати для зміни активності антитіл, запропонованих у винаході, або їх фрагментів (наприклад, антитіл або їх фрагментів, що мають більш високі афінності і більш низькі швидкості дисоціації) (див. загальний опис в US 5605793, 5811238, 5830721, 5834252, і 5837458; Patten та ін., Curr. Opin. Biotechnol. 8, 1997, сс. 724-733; Narayana, Trends Biotechnol. 16(2), 1998, сс. 76-82; Hansson та ін., J. Mol. Biol. 287, 1999, сс. 265-276; і Lorenzo і Blasco, Biotechniques 24(2), 1998, сс. 308-313 (усі зазначені патенти та публікації повністю включені в цей опис як посилання)). Антитіла або їх фрагменти або антитіла, що кодуються, або їх фрагменти можна змінювати, піддаючи їх перед рекомбінацією випадковому мутагенезу за допомогою ПЦР зниженої точності, випадкової інсерції нуклеотидів або обробці іншими методами. Полінуклеотид, що кодує антитіло, або його фрагмент, яке/який специфічно зв'язується з білком C5, можна поєднувати шляхом рекомбінації з одним або

декількома компонентами, мотивами, секціями, частинами, доменами, фрагментами і т.д. однієї або декількох гетерологічних молекул.

Крім того, антитіла або їх фрагменти можна зливати з маркерними послідовностями, такими як пептид, для полегшення очищення. У кращих варіантах здійснення винаходу маркерна амінокислотна послідовність являє собою, серед іншого, гекса-гістидиновий пептид, такий як мітка, яка присутня у векторі pQE (фірма QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Чатсуорт, шт. Каліфорнія, 91311), багато таких міток надходять у продаж. Як описано в Gentz та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 1989, сс. 821-824, наприклад, гекса-гістидин зручно застосовувати для очищення злитого білка. Іншими пептидними мітками, які можна застосовувати для очищення, можуть служити (але не обмежуючись тільки ними) гемагглютининова ("HA") мітка, яка відповідає епітопу, виведеному з білка гемагглютиніну вірусу грипу (Wilson та ін., Cell 37, 1984, с. 767), і "flag"-мітка.

В інших варіантах здійснення винаходу антитіла, запропоновані в цьому винаході, або їх фрагменти кон'югують з діагностичним агентом або агентом, що виявляється. Зазначені антитіла можна застосовувати для моніторингу або прогнозування виникнення, розвитку, прогресування і/або серйозності захворювання або порушення як частини процедури клінічної оцінки, такої як визначення ефективності конкретної терапії. Такі діагностування і виявлення можна здійснювати шляхом зшивання антитіла з субстанціями, що виявляються, такими як (але не обмежуючись тільки ними) різні ферменти, такі як (але не обмежуючись тільки ними) пероксидаза з хрину, лужна фосфатаза, бета-галактозидаза або ацетилхолінестераза; простетичні групи, такі як (але не обмежуючись тільки ними) стрептавідин/біотин і авідин/біотин; флуоресцентні матеріали, такі як (але не обмежуючись тільки ними) умбеліферон, флуоресцеїн, флуоресцеїну ізотіоціанат, родамін, дихлортриазиніламін флуоресцеїну, дансилхлорид або фікоеритрин; люмінісцентні матеріали, такі як (але не обмежуючись тільки ними) люмінол; біоломінісцентні матеріали, такі як (але не обмежуючись тільки ними) люцифераза, люцеферин і аекворин; радіоактивні матеріали, такі як (але не обмежуючись тільки ними) йод (^{131}I , ^{125}I , ^{123}I і ^{121}I), вуглець (^{14}C), сірка (^{35}S), тритій (^3H), індій (^{115}In , ^{113}In , ^{112}In і ^{111}In), технецій (^{99}Tc), талій (^{201}Tl), галій (^{68}Ga , ^{67}Ga), паладій (^{103}Pd), молібден (^{99}Mo), ксенон (^{133}Xe), фтор (^{18}F), ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{68}Ge , ^{57}Co , ^{65}Zn , ^{85}Sr , ^{32}P , ^{153}Gd , ^{169}Yb , ^{51}Cr , ^{54}Mn , ^{75}Se , ^{113}Sn і ^{117}Tin ; і метали, що випускають позитрони, із застосуванням різних варіантів позитронно-емісійної томографії, і нерадіоактивні парамагнітні металеві іони.

Цей винахід відноситься також до застосування антитіл або фрагментів, кон'югованих з фрагментом, що має терапевтичну активність. Антитіло або його фрагмент можна кон'югувати з таким фрагментом, що має терапевтичну активність, як цитотоксин, наприклад, цитостатичний або цитотоксичний агент, терапевтичний засіб або іон радіоактивного металу, наприклад, альфа-емітери. Цитотоксин або цитотоксичний агент являє собою будь-який агент, який впливає на клітини.

Крім того, антитіло або його фрагмент можна кон'югувати з фрагментом, що має терапевтичну активність, або фрагментом лікарського засобу, який модифікує цю біологічну відповідь. Фрагменти, що мають терапевтичну активність, або фрагменти лікарського засобу не обмежені класичними хімічними терапевтичними агентами. Наприклад, фрагмент лікарського засобу може являти собою білок, пептид або поліпептид, що має необхідну біологічну активність. Такі білки включають, наприклад, токсин, такий як абрин, рицин А, екзотоксин *Pseudomonas*, холерний токсин або дифтерійний токсин; білок, такий як фактор некрозу пухлини, α -інтерферон, β -інтерферон, фактор росту нервів, тромбоцитарний фактор росту, тканинний активатор плазміногену, проапоптозний агент, антиангіогенний агент; або модифікатор біологічної відповіді, такий, наприклад, як лімфокін.

Крім того, антитіло можна кон'югувати з фрагментами, що мають терапевтичну активність, такими як іон радіоактивного металу, такий як альфа-емітери, такі як ^{213}Bi або макроциклічні хелатори, які можна застосовувати для кон'югації іонів радіоактивних металів, включаючи (але не обмежуючись тільки ними) ^{131}In , ^{131}Lu , ^{131}Y , ^{131}Ho , ^{131}Sm , з поліпептидами. У конкретних варіантах здійснення винаходу макроциклічний хелатор являє собою 1,4,7,10-тетраазаціклододекан-N, N",N",N""-тетраоцтову кислоту (DOTA), яку можна приєднувати до антитіла через лінкерну молекулу. Зазначені лінкерні молекули добре відомі в цій галузі та описані в Denardo та ін., Clin Cancer Res. 4(10), 1998, сс. 2483-2490; Peterson та ін., Bioconjug. Chem. 10(4), 1999, сс. 553-557; і Zimmerman та ін., Nucl. Med. Biol. 26(8), 1999, сс. 943-950, кожна публікація повністю включена в цей опис як посилання.

Методики кон'югування фрагментів, що мають терапевтичну активність, з антитілами добре відомі (див., наприклад, Amon та ін., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", в: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, за ред. Reisfeld та ін., вид-во Alan

R. Liss, Inc., cc. 243-56, 1985; Hellstrom та ін., "Antibodies For Drug Delivery", в: Controlled Drug Delivery (2-ге вид.), за ред. Robinson та ін., за ред. Marcel Dekker, Inc., cc. 623-53, 1987; Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", в: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, за ред. Pinchera та ін., 1985, cc. 475-506; "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", в: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, за ред. Baldwin та ін., вид-в Academic Press, 1985, cc. 303-316 і Thorpe та ін., Immunol. Rev., 62, 1982, cc.119-158).

Антитіла можна зв'язувати з твердими підкладками, які можна застосовувати, зокрема, для імуноаналізів або очищення антигену-мішені. Такі тверді підкладки включають (але не обмежуючись тільки ними) скло, целюлозу, поліакриламід, найлон, полістирол, полівінілхлорид або поліпропілен.

5.2. Методи одержання антитіл, запропонованих у винаході

5.2.1. Нуклеїнові кислоти, що кодують антитіла

Винахід відноситься до практично очищених молекул нуклеїнових кислот, які кодують поліпептиди, що містять сегменти або домени ланцюгів C5-зв'язувальних антитіл, які описані вище. Деякі нуклеїнові кислоти, запропоновані у винаході, містять нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельну область важкого ланцюга, представлену в SEQ ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 або 281, і/або нуклеотидну послідовність, яка кодує варіабельну область легкого ланцюга, представлену в SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 або 289. У конкретному варіанті здійснення винаходу молекули нуклеїнових кислот являють собою молекули, які наведено в таблиці 1. Деякі інші молекули нуклеїнових кислот, запропоновані у винаході, містять нуклеотидні послідовності, які практично ідентичні (наприклад, щонайменше на 65 %, 80 %, 95 % або 99 %) нуклеотидним послідовностям, які представлено в таблиці 1. При експресії з використанням відповідних експресійних векторів поліпептиди, що кодуються цими полінуклеотидами, мають здатність зв'язуватися з антигеном C5.

Винахід відноситься також до полінуклеотидів, які кодують щонайменше одну CDR-ділянку і, як правило, усі три CDR-ділянки важкого або легкого ланцюга представленого вище C5-зв'язувального антитіла. Деякі інші полінуклеотиди кодують усю або практично всю послідовність варіабельної області важкого ланцюга і/або легкого ланцюга представленого вище C5-зв'язувального антитіла. Через виродженості генетичного коду кожен з амінокислотних послідовностей імуноглобуліну можуть кодувати різні нуклеотидні послідовності.

Молекули нуклеїнових кислот, запропоновані у винаході, можуть кодувати як варіабельну область, так і константну область антитіла. Деякі нуклеотидні послідовності, запропоновані у винаході, містять нуклеотиди, що кодують послідовність варіабельної області зрілого важкого ланцюга, який практично ідентичний (наприклад, принаймні на 80 %, 90 % або 99 %) послідовності варіабельної області зрілого важкого ланцюга, який представлений в SEQ. ID NO: 7, 23, 39, 51, 67, 79, 96, 108, 114, 121, 137, 151, 165, 179, 187, 201, 210, 218, 227, 241, 253, 257, 273, 277 або 281. Деякі нуклеотидні послідовності, запропоновані у винаході, містять нуклеотиди, що кодують послідовність варіабельної області зрілого легкого ланцюга, який практично ідентичний (наприклад, принаймні на 80 %, 90 % або 99 %) послідовності варіабельної області зрілого легкого ланцюга, який представлений в SEQ ID NO: 8, 24, 40, 52, 68, 80, 90, 102, 122, 138, 152, 166, 180, 188, 202, 211, 219, 228, 242, 261, 265, 269, 285 або 289.

Полінуклеотидні послідовності можна одержувати de novo твердофазним синтезом ДНК або за допомогою ПЦР-мутагенезу існуючої послідовності (наприклад, послідовностей, описаних нижче в прикладах), що кодують C5-зв'язувальне антитіло або його зв'язувальний фрагмент. Прямий хімічний синтез нуклеїнових кислот можна здійснювати методами, відомими в цій галузі, такими як фосфотриєфірний метод, описаний в Narang та ін., Meth. Enzymol. 68, 1979, с. 90; фосфодиефірний метод, описаний в Brown та ін., Meth. Enzymol. 68, 1979, с. 109; диетилфосфорамідитний метод, описаний в Beaucage та ін., Tetra. Lett., 22, 1981, с. 1859; і метод, заснований на застосуванні твердих підкладок, який описаний в US 458066. Введення мутацій у полінуклеотидну послідовність за допомогою ПЦР можна здійснювати, наприклад, згідно з методами, описаними в PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, за ред. H.A. Erlich, вид-в Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, за ред. Innis та ін., вид-в Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila та ін., Nucleic Acids Res. 19, 1991, с. 967; і Eckert та ін., PCR Methods and Applications 1, 1991, с. 17.

Винахід відноситься також до експресійних векторів і клітин-хазяїв, що продукують C5-зв'язувальні антитіла, які описані вище. Різні експресійні вектори можна застосовувати для

експресії полінуклеотидів, що кодують ланцюги C5-зв'язувальних антитіл або зв'язувальні фрагменти. Як вірусні, так і невірусні експресійні вектори можна застосовувати для одержання антитіл у клітинах-хазяях ссавців. До невірусних векторів і систем відносяться плазмиди, епісомальні вектори, як правило, з касетою експресії, призначеної для експресії білка або РНК, і людські штучні хромосоми (див., наприклад, Harrington та ін., *Nat Genet* 15, 1997, с. 345). Наприклад, невірусні вектори, які можна застосовувати для експресії C5-зв'язувальних полінуклеотидів і поліпептидів у клітинах ссавців (наприклад, людини), являють собою pThioHis A, B і C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B і C (фірма Invitrogen, Сан-Дієго, шт. Каліфорнія), MPSV-вектори та численні інші вектори, відомі в цій галузі, які експресують інші білки. Придатними векторами є вектори на основі ретровірусів, аденовірусів, аденоасоційованих вірусів, вірусу герпеса, вектори на основі SV40, вірусу папіломи, НВР-вірусу Епштейна-Барра, вектори на основі вірусу коров'ячої віспи та вірусу лісу Семлікі (SFV) (див. Brent та ін., вище; Smith, *Annu. Rev. Microbiol.* 49, 1995, с. 807; і Rosenfeld та ін., *Cell* 68, 1992, с. 143).

Вибір експресійного вектора залежить від клітини-хазяїна, призначеної для експресії вектора. Як правило, експресійні вектори містять промотор та інші регуляторні послідовності (наприклад, енансери), функціонально пов'язані з полінуклеотидами, які кодують ланцюг або фрагмент C5-зв'язувального антитіла. У деяких варіантах здійснення винаходу застосовують індукцибельний промотор для того, щоб попереджати експресію вбудованих послідовностей у всіх випадках за винятком випадку, коли мають місце індукуючі умови. Індукцибельними промоторами є, наприклад, промотор арабінози, lacZ, металотіонеїну або промотор білка теплового шоку. Культури трансформованих організмів можна розмножувати в неіндукуючих умовах, при цьому не потрібно здійснювати зрушення популяції в бік послідовностей, що кодують, продукти експресії яких краще переносяться клітиною. Крім промоторів можуть також вимагатися або бути бажаними інші регуляторні елементи для ефективної експресії ланцюга або фрагменту C5-зв'язувального антитіла. Ці елементи, як правило, включають ініціюючий кодон ATG і сайт зв'язування рибосоми, що примикає, або інші послідовності. Крім того, ефективність експресії можна підвищувати шляхом включення енансерів, які відповідають клітинній системі, що застосовується (див., наприклад, Scharf та ін., *Results Probl. Cell Differ.* 20, 1994, с. 125; і Bittner та ін., *Meth. Enzymol.*, 153, 1987, с. 516). Наприклад, енансер SV40 або енансер CMV можна застосовувати для підвищення рівня експресії в клітинах-хазяях ссавців.

В експресійні вектори можна вбудовувати також сигнальну послідовність, що декретується, для одержання злитого білка з поліпептидами, що кодуються вбудованими послідовностями C5-зв'язувального антитіла. Частіше вбудовані послідовності C5-зв'язувального антитіла зв'язують з сигнальними послідовностями перед включенням у вектор. Вектори, які можна застосовувати для одержання послідовностей, що кодують варіабельні області легкого і важкого ланцюга C5-зв'язувального антитіла, у деяких випадках можуть кодувати також константні області або їх частини. Такі вектори дозволяють також експресувати варіабельні області у вигляді злитих з константними областями білків, з утворенням тим самим інтактних антитіл або їх фрагментів. Як правило, зазначені константні області є людськими.

Клітини-хазяї, які несуть або експресують ланцюги C5-зв'язувального антитіла, можуть являти собою або прокаріотичні, або еукаріотичні клітини. *E. coli* є одним з прокаріотичних хазяїв, які застосовують для клонування та експресії полінуклеотидів, запропонованих у цьому винаході. Іншими придатними для застосування хазяями-мікроорганізмами є бацили, такі як *Bacillus subtilis*, та інші представники сім. *Enterobacteriaceae*, такі як *Salmonella*, *Serratia* і різні види *Pseudomonas*. Для цих прокаріотичних хазяїв можна створювати експресійні вектори, які, як правило, містять контролюючі експресію послідовності, сумісні з клітиною-хазяїном (наприклад, сайт ініціації реплікації). Крім того, повинні бути присутні будь-які із широкої різноманітності добре відомих промоторів, такі як промоторна система лактози, промоторна система триптофану (*trp*), промоторна система бета-лактамази або промоторна система фага лямбда. Промотори, як правило, контролюють експресію, необов'язково у комбінації з послідовністю оператора, і мають послідовності сайту зв'язування рибосоми і т.п., призначені для ініціації та завершення транскрипції і трансляції. Можна застосовувати також інші мікроорганізми, такі як дріжджі, для експресії C5-зв'язувальних поліпептидів, запропонованих у винаході. Можна застосовувати також клітини комах у комбінації з бакуловірусними векторами.

У деяких кращих варіантах здійснення винаходу для експресії і одержання C5-зв'язувальних поліпептидів, запропонованих у цьому винаході, застосовують клітини-хазяї ссавців. Наприклад, вони можуть являти собою або лінію клітин гібридами, що експресує ендогенні гени імуноглобуліну (наприклад, описаний у прикладах клон гібридами, отриманий у результаті злиття з мієломою, наприклад, 1D6.C9), або лінію клітин ссавців, яка несе екзогенний експресійний вектор (наприклад, описані нижче в прикладі клітини мієломи SP2/0). Вони

включають будь-яку клітину тварини або людини, що характеризується звичайною летальністю, або звичайні або аномальні іморталізовані клітини. Наприклад, розроблено кілька прийнятних ліній клітин-хазяїв, що мають здатність секретувати інтактні імуноглобуліни, включаючи лінії СНО-клітин, різні лінії Cos-клітин, HeLa-клітини, лінії клітин мієлом, трансформовані В-клітини та гібридами. Застосування культур клітин з тканин ссавців для експресії поліпептидів описане в цілому, наприклад, в Winnacker, *From Genes to Clones*, вид-в VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987. Експресійні вектори для клітин-хазяїв ссавців можуть включати контролюючі експресію послідовності, такі як сайт ініціації реплікації, промотор і енхансер (див., наприклад, Queen та ін., *Immunol. Rev.* 89, 1986, сс. 49-68), необхідні для процесінгу інформаційні сайти, такі як сайт зв'язування рибосом, сайти РНК-сплайсингу, сайти поліаденілювання і послідовності термінаторів транскрипції. Ці експресійні вектори, як правило, містять промотори, виведені з генів ссавців або з вірусів ссавців. Прийнятні промотори можуть бути конститутивними, специфічними для типу клітин, специфічними для стадії розвитку і/або можуть бути модульованими або регульованими. Придатними промоторами є (але не обмежуючись тільки ними) промотор металотіонеїну, конститутивний головний пізній промотор аденовірусів, що індукуюється дексаметазоном промотор MMTV, промотор SV40, промотор MRP polIII, конститутивний промотор MPSV, промотор CMV, що індукуюється тетрацикліном (такий як людський негайно-ранній промотор CMV), конститутивний промотор CMV і комбінації промотор-енхансер, відомі в цій галузі.

Методи інтродукції експресійних векторів, що містять полінуклеотидні послідовності, що представляють інтерес, слід вибирати залежно від типу клітини-хазяїна. Наприклад, трансфекції з використанням хлориду кальцію, як правило, застосовують для прокаріотичних клітин, у той час як обробку фосфатом кальцію або електропорацію можна застосовувати для інших типів клітин-хазяїв (див. загальні положення в Sambrook та ін., вище). Інші методи являють собою, наприклад, електропорацію, обробку фосфатом кальцію, опосередковувану ліпосоною трансформацію, ін'єкцію та мікроін'єкцію, балістичні методи, застосування віросом, імуноліпосом, кон'югатів полікатіон: нуклеїнова кислота, "оголеної" ДНК, штучних віріонів, злитого з вірусом герпеса структурного білка VP22 (Elliot і O'Hare, *Cell* 88, 1997, с. 223), агента, що полегшує проникнення ДНК, і трансдукцію *ex vivo*. Для тривалого виробництва з високим виходом рекомбінантних білків часто є бажаною стабільна експресія. Наприклад, клітинні лінії, які стабільно експресують ланцюги C5-зв'язувального антитіла або його зв'язувальні фрагменти, можна одержувати, використовуючи експресійні вектори, запропоновані у винаході, які містять вірусні сайти ініціації реплікації або ендогенні експресійні елементи та маркерний ген, що селектується. Після інтродукції вектора клітинам можна давати рости протягом 1-2 днів у збагачених середовищах, після чого переносити їх у селективні середовища. Маркер, що селектується, вносять з метою додання стійкості до фактора селекції, і його присутність забезпечує ріст клітин, у яких відбувається успішна експресія інтродуційованих послідовностей у селективних середовищах. Стійкі стабільно трансфектовані клітини можна розмножувати за допомогою методів культивування тканин, придатних для конкретного типу клітин.

5.2.2 Створення моноклональних антитіл, запропонованих у винаході

Моноклональні антитіла (МАт) можна одержувати за допомогою різних методів, включаючи загальноприйняті методи одержання моноклональних антитіл, наприклад, за допомогою стандартного методу гібридизації соматичних клітин, описаного в Kohler і Milstein, *Nature* 256, 1975, с. 495. Для одержання моноклональних антитіл можна застосовувати численні методики, наприклад, трансформацію В-лімфоцитів вірусами або онкогенами.

Система тваринного походження, що застосовується для одержання гібридом, являє собою систему, засновану на використанні мишей. Створення гібридами в миші є добре відомою процедурою. Протоколи імунізації і методи виділення імунізованих спленоцитів, призначених для злиття, відомі в цій галузі. Відомі також компоненти, що беруть участь у злитті (наприклад, клітини мишачої мієломи), і процедури злиття.

Химерні або гуманізовані антитіла, запропоновані в цьому винаході, можна створювати на основі послідовності мишачого моноклонального антитіла, отриманого відповідно до описаного вище методу. ДНК, що кодує важкі і легкі ланцюги імуноглобулінів, можна одержувати з мишачої гібридами, що представляє інтерес, і створювати так, щоб вона містила немишачі (наприклад, людські) послідовності імуноглобулінів, за допомогою стандартних методів молекулярної біології. Наприклад, для створення химерного антитіла мишачі варіабельні області можна зв'язувати з людськими константними областями з використанням відомих у цій галузі методів (див., наприклад, US 4816567 на ім'я Cabilly зі співавторами). Для створення гуманізованого антитіла мишачі CDR-ділянки можна вбудовувати в людську каркасну ділянку за допомогою відомих у цій галузі методів (див., наприклад, US 5225539 на ім'я Winter і US 5530101; 5585089;

5693762 і 6180370 на ім'я Queen зі співавторами).

У конкретному варіанті здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, являють собою людські моноклональні антитіла. Такі людські моноклональні антитіла до С5 можна створювати з використанням трансгенних або трансхромосомних мишей, що несуть фрагменти людської, а не мишачої імунної системи. До цих трансгенних і трансхромосомних мишей відносяться миші, позначені в контексті цього опису як HuMAb-миші і КМ-миші відповідно, і мишей обох зазначених ліній позначають у контексті цього опису як "миші, що несуть людський Ig".

Миші лінії HuMAb (HuMAb mouse®, фірма Medarex, Inc.) містять мінілокуси гена людського імуноглобуліну, який кодує неперегруповані послідовності людської важкого (μ і γ) і легкого κ -ланцюга імуноглобуліну, у комбінації з цільовими мутаціями, які інактивують ендегенні локуси μ -і κ -ланцюга (див., наприклад, Lonberg та ін., Nature 368(6474), 1994, сс. 856-859). Таким чином, у миші знижена здатність експресувати мишачий IgM або κ -ланцюг, і у відповідь на імунізацію інтродуційовані трансгени людського важкого і легкого ланцюга зазнають перемикання класу і соматичної мутації з утворенням людського моноклонального IgG κ , що має високу афінність (Lonberg N. та ін., 1994, вище; оглядова стаття Lonberg N., Handbook of Experimental Pharmacology 113, 1994, сс. 49-101; Lonberg N. і Huszar D., Intern. Rev. Immunol. 13, 1995, сс. 65-93 і Harding F. і Lonberg N., Ann. N. Y. Acad. Sci. 764, 1995, сс. 536-546). Одержання та застосування мишей лінії HuMAb і геномні модифікації, які несуть такі миші, описані також в Taylor L. та ін., Nucleic Acids Research 20, 1992, сс. 6287-6295; Chen J. та ін., International Immunology 5, 1993, сс. 647-656; Tuailon та ін., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1993, сс. 3720-3724; Choi та ін., Nature Genetics 4, 1993, сс. 117-123; Chen J. та ін., EMBO J. 12, 1993, сс. 821-830; Tuailon та ін., J. Immunol. 152, 1994, сс. 2912-2920; Taylor L. та ін., International Immunology, 1994, сс. 579-591; і Fishwild D. та ін., Nature Biotechnology 14, 1996, сс. 845-851, зміст усіх публікацій спеціально повністю включено в цей опис як посилання (див. також US 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; 5789650; 5877397; 5661016; 5814318; 5874299 і 5770429; усе на ім'я Lonberg і Kay; US 5545807 на ім'я Surani зі співавторами; опубліковані заявки РСТ WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 і WO 99/45962, усе на ім'я Lonberg і Kay; і опубліковану заявку РСТ WO 01/14424 на ім'я Корман зі співавторами).

В іншому варіанті здійснення винаходу людські антитіла, запропоновані у винаході, можна одержувати з використанням миші, яка несе послідовності людського імуноглобуліну на трансгенах і трансхромосомах, наприклад, миші, яка несе трансген людського важкого ланцюга і трансхромосому людського легкого ланцюга. Такі миші, позначені в контексті цього опису як "КМ-миші", описані докладно в публікації РСТ WO 02/43478 на ім'я Ishida зі співавторами.

У цій галузі відомі також й інші альтернативні системи на основі трансгенних тварин, що експресують гени людського імуноглобуліну, і їх можна застосовувати для одержання С5-зв'язувальних антитіл, запропонованих у винаході. Наприклад, можна використовувати іншу трансгенну систему, позначену як Xenomouse (фірма Abgenix, Inc.); такі миші описані, наприклад, в US 5939598; 6075181; 6114598; 6150584 і 6162963 на ім'я Kucherlapati зі співавторами.

Крім того, у цій галузі відомі також інші трансхромосомні системи, створені на основі тварин, для експресії генів людського імуноглобуліну, і їх можна застосовувати для одержання С5-зв'язувальних антитіл, запропонованих у винаході. Наприклад, можна використовувати мишей, що несуть як трансхромосому людського важкого ланцюга, так і трансхромосому людського легкого ланцюга, які позначені як "ТС-миші"; такі миші описані, наприклад, в Tomizuka та ін. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 2000, сс. 722-727. Крім того, у цій галузі відомі корови, що несуть трансхромосоми людського важкого і легкого ланцюга (Kuroiwa та ін., Nature Biotechnology 20, 2002, сс. 889-894) і їх можна застосовувати для одержання С5-зв'язувальних антитіл, запропонованих у винаході.

Людські моноклональні антитіла, запропоновані у винаході, можна одержувати також з використанням методів фагового дисплея для скринінга бібліотек генів людських імуноглобулінів. Такі методи фагового дисплея для виділення людських антитіл відомі в цій галузі (див., наприклад: US 5223409; 5403484 і 5571698 на ім'я Ladner зі співавторами; US 5427908 і 5580717 на ім'я Dower зі співавторами; US 5969108 і 6172197 на ім'я McCafferty зі співавторами і US 5885793; 6521404; 6544731; 6555313; 6582915 і 6593081 на ім'я Griffiths зі співавторами) або вони описані в наведених нижче прикладах.

Людські моноклональні антитіла, запропоновані у винаході, можна одержувати також з використанням SCID-мишей (миші з важким комбінованим імунодефіцитом), у яких відновлювали людські імуніцити для того, щоб при імунізації можна було одержувати людську гуморальну імунну відповідь. Такі миші описані, наприклад, в US 5476996 і 5698767 на ім'я

Wilson зі співавторами.

5.2.3. Конструювання каркасних ділянок або Fc

До сконструйованих антитіл, запропонованих у винаході, відносяться антитіла, у яких зроблені модифікації в залишках каркасних ділянок в V_H і/або V_L , наприклад, з метою поліпшення властивостей антитіла. Як правило, такі модифікації каркасних ділянок здійснюють для зниження імуногенності антитіла. Наприклад, один з підходів являє собою "зворотне мутування" одного або декількох залишків каркасної ділянки з одержанням відповідної послідовності зародкової лінії. Більш конкретно, антитіло, яке було піддано соматичній мутації, може містити залишки каркасної ділянки, що відрізняються від послідовності зародкової лінії, з якої виведено антитіло. Такі залишки можна ідентифікувати шляхом порівняння послідовностей каркасних ділянок антитіла з послідовностями зародкової лінії, з якої виведено антитіло. Для повернення послідовностей каркасної ділянки до вихідної конфігурації зародкової лінії соматичної мутації можна піддавати "зворотному мутуванню" з одержанням послідовності зародкової лінії, наприклад, за допомогою сайтспрямованого мутагенезу. Такі антитіла зі "зворотними мутаціями" підпадають також під обсяг цього винаходу.

Інший тип модифікації каркасної ділянки включає зміну шляхом мутації одного або декількох залишків у каркасній ділянці або навіть в одній або декількох CDR-ділянках для видалення Т-клітинних епітопів з метою зниження потенційної імуногенності антитіла. Цей підхід позначають також як "деімунізація", і він описаний більш докладно в опублікованому патенті US 2003/0153043 на ім'я Carr зі співавторами.

У додатковому або альтернативному варіанті крім модифікацій у каркасних ділянках або CDR антитіла, запропоновані у винаході, можуть включати модифікації в Fc-фрагменті, як правило, для зміни одного або декількох функціональних властивостей антитіла, таких як час напівжиття в сироватці, фіксація комплементу, зв'язування Fc-рецептора і/або антитіло-обумовлена клітиннозалежна цитотоксичність. Крім того, антитіло, запропоноване у винаході, можна модифікувати хімічно (наприклад, до антитіла можна приєднувати один або кілька хімічних фрагментів) або можна модифікувати для зміни його глікозилювання, і в цьому випадку з метою зміни однієї або декількох функціональних властивостей антитіла. Кожний із зазначених варіантів здійснення винаходу буде додатково описаний нижче. Нумерація залишків в Fc-фрагменті відповідає нумерації EU за Кеботом.

В одному з варіантів здійснення винаходу модифікують шарнірну область CH1 так, щоб змінювати, наприклад, збільшувати або знижувати, кількість цистеїнових залишків у шарнірній області. Цей підхід описаний також в US 5677425 на ім'я Bodmer зі співавторами. Кількість цистеїнових залишків у шарнірній області CH1 змінюють, наприклад, для полегшення складання легких і важких ланцюгів або для підвищення або зниження стабільності антитіла.

В іншому варіанті здійснення винаходу шарнірну область Fc-фрагменту антитіла можна змінювати за допомогою мутації для зниження біологічного часу напівжиття антитіла. Більш конкретно, інтродують одну або кілька амінокислотних мутацій в область контакту CH2-CH3-доменів шарнірної області Fc-фрагменту для погіршення зв'язування антитіла з білком А золотавого стафілокока *Staphylococcy* (SpA) у порівнянні зі зв'язуванням нативної шарнірної області Fc-фрагменту зі SpA. Цей підхід описаний більш докладно в US 6165745 на ім'я Ward зі співавторами.

В іншому варіанті здійснення винаходу антитіло модифікують для подовження біологічного часу напівжиття. При цьому можливо застосування різних підходів. Наприклад, можна інтродуювати одну або декілька з наступних мутацій: T252L, T254S, T256F, описаних в US 6277375 на ім'я Ward. В іншому варіанті для подовження біологічного часу напівжиття можна змінювати антитіло в CH1- або CL-області шляхом інтродукції епітопа, що зв'язується з рецептором-«рятувальником», отриманого з двох петель CH2-домена Fc-фрагменту IgG, як описано в US 5869046 і US 6121022 на ім'я Presta зі співавторами.

В інших варіантах здійснення винаходу Fc-фрагмент змінюють шляхом заміни щонайменше одного амінокислотного залишку на інший амінокислотний залишок для зміни ефекторних функцій антитіла. Наприклад, один або кілька амінокислотних залишків можна замінювати на інший амінокислотний залишок таким чином, щоб у такого антитіла змінювалася афінність до ефекторного ліганду, але зберігалася антигензв'язувальна здатність батьківського антитіла. Ефекторний ліганд, афінність до якого змінюють, може являти собою, наприклад, Fc-рецептор або C1-компонент системи комплементу. Цей підхід описаний більш докладно в US 5624821 і US 5648260, обидва на ім'я Winter зі співавторами.

В іншому варіанті здійснення винаходу один або кілька амінокислотних залишків амінокислотної послідовності можна замінювати іншим амінокислотним залишком так, щоб антитіло мало змінену здатність до C1q-зв'язування і/або знижену комплементзалежну

цитотоксичність (CDC) або щоб у нього була відсутня CDC. Цей підхід описаний більш докладно в US 6194551 на ім'я Idusogie зі співавторами.

В іншому варіанті здійснення винаходу один або кілька амінокислотних залишків модифікують, змінюючи тим самим здатність антитіла до фіксації комплекменту. Цей підхід описаний також в опублікованій заявці PCT WO 94/29351 на ім'я Bodmer зі співавторами.

Ще в одному варіанті здійснення винаходу Fc-фрагмент модифікують для підвищення здатності антитіла викликати антитіло-обумовлену клітиннозалежну цитотоксичність (ADCC) і/або для підвищення афінності антитіла до Fc γ -рецептора за допомогою модифікації однієї або декількох амінокислот. Цей підхід описаний більш докладно в опублікованій заявці PCT WO 00/42072 на ім'я Presta. Крім того, були картировані сайти зв'язування людського IgG1 з Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII і FcRn, і описані варіанти з поліпшеною здатністю до зв'язування (див. Shields R.L. та ін., J. Biol. Chem. 276, 2001, сс. 6591-6604).

У наступному варіанті здійснення винаходу модифікують глікозилювані антитіла. Наприклад, можна створювати аглікозильоване антитіло (тобто антитіло, у якому відсутнє глікозилювання). Глікозилювання можна змінювати, наприклад, для підвищення афінності антитіла до "антигену". Такі вуглеводні модифікації можна здійснювати шляхом, наприклад, зміни одного або декількох сайтів глікозилювання в послідовності антитіла. Наприклад, можна здійснювати одну або кілька амінокислотних замінів, які приводять до елімінації одного або декількох сайтів глікозилювання каркасної ділянки варіабельної області, усуваючи тим самим глікозилювання в цьому сайті. Зазначене аглікозилювання може підвищувати афінність антитіла до антигену. Цей підхід описаний більш докладно в US 5714350 і US 6350861 на ім'я Co зі співавторами.

У додатковому або альтернативному варіанті можна створювати антитіло зі зміненим типом глікозилювання, наприклад, гіпофукозильоване антитіло, яке має знижену кількість фукозильних залишків, або антитіло з підвищеним вмістом поділяючих навіпіл GlcNac-структур. Було продемонстровано, що такі змінені схеми глікозилювання підвищують ADCC-активність антитіл. Зазначені вуглеводні модифікації можна здійснювати, наприклад, шляхом експресії антитіла в клітині-хазяїні зі зміненим механізмом глікозилювання. Клітини зі зміненим механізмом глікозилювання відомі в цій галузі і їх можна застосовувати як клітини-хазяї, у яких експресують рекомбінантні антитіла, запропоновані у винаході, для одержання тим самим антитіл зі зміненим глікозилюванням. Наприклад, в EP 1176195 на ім'я Hang зі співавторами описана лінія клітин з функціонально порушеним геном FUT8, який кодує фукозилтрансферазу, у результаті чого антитіла, що експресуються в такій клітинній лінії, характеризуються гіпофукозилюванням. В опублікованій заявці PCT WO 03/035835 на ім'я Presta описаний варіант лінії CHO-клітин, LecI3-клітини, зі зниженою здатністю приєднувати фукозу до пов'язаних з Asn(297) вуглеводів, що приводить також до гіпофукозилювання антитіл, що експресуються у цій клітині-хазяїні (див. також Shields R.L. та ін., J. Biol. Chem. 277, 2002, сс. 26733-26740). В опублікованій заявці PCT WO 99/54342 на ім'я Umana зі співавтором, описані лінії клітин, сконструйовані для експресії, що модифікують глікопротеїн глікозилтрансфераз (наприклад, бета(1,4)-N-ацетилглюкозамінілтрансферази III (GnTIII)), у результаті чого антитіла, які експресуються в сконструйованих лініях клітин, характеризуються підвищеним вмістом поділяючих навіпіл GlcNac-структур, що приводить до підвищеної ADCC-активності антитіл (див. також Umana та ін., Nat. Biotech. 17, 1999, сс. 176-180).

5.2.4. Методи конструювання змінених антитіл

Як зазначено вище, C5-зв'язувальні антитіла, які мають послідовності V_H і V_L або послідовності повнорозмірного важкого і легкого ланцюга, представлені в цьому описі, можна застосовувати для створення нових C5-зв'язувальних антитіл шляхом модифікації послідовностей повнорозмірного важкого ланцюга і/або легкого ланцюга, послідовностей V_H і/або V_L або приєднаної(их) до них константної(их) області(ей). Таким чином, згідно з іншим об'єктом винаходу структурні особливості C5-зв'язувального антитіла, запропонованого у винаході, використовують для створення структурно споріднених C5-зв'язувальних антитіл, які зберігають щонайменше одну з функціональних властивостей антитіл, запропонованих у винаході, таких як зв'язування з людським C5, а також здатність інгібувати функціональні властивості C5 (наприклад, інгібувати лізис еритроцитів в аналізі на гемолітичну активність).

Наприклад, одну або декілька CDR-ділянок антитіл, запропонованих у цьому винаході, або їх мутантів можна поєднувати рекомбінантно з відомими каркасними ділянками і/або іншими CDR для одержання додаткових, створених з використанням рекомбінантної ДНК C5-зв'язувальних антитіл, запропонованих у винаході, за допомогою зазначених вище методів. Інші типи модифікацій включають модифікації, описані в попередньому розділі. Вихідним матеріалом для конструювання є одна або кілька послідовностей V_H і/або V_L, представлених у цьому описі,

або одна або декілька з них CDR-ділянок. Для створення сконструйованого антитіла не є необхідним фактичне одержання (тобто експресія у вигляді білка) антитіла, яке має одну або декілька з послідовностей V_H і/або V_L , представлених у цьому описі, або одна або декілька їх CDR-ділянок. Краще інформацію, що міститься в послідовності(ях), використовують як вихідний матеріал для створення послідовності(ей) "другого покоління", виведеної(их) з вихідної(их) послідовності(ей), і потім одержують послідовність(і) другого покоління та експресують у вигляді білка.

Таким чином, ще одним варіантом здійснення винаходу є спосіб одержання C5-зв'язувального антитіла, що складається з: послідовності варіабельної області важкого ланцюга антитіла, яка містить послідовність CDR1, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 1, 17, 33, 61, 131, 145, 159, 173, 195 і 235, послідовність CDR2, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 2, 18, 34, 49, 62, 77, 95, 107, 113, 119, 132, 146, 160, 174, 196, 226 і 236, і/або послідовність CDR3, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 3, 19, 35, 63, 133, 147, 161, 175, 197 і 237; і послідовності варіабельної області легкого ланцюга антитіла, яка містить послідовність CDR1, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 4, 20, 36, 64, 134, 148, 162, 176, 198 і 238, послідовність CDR2, обрану із групи, що включає SEQ NO: 5, 21, 37, 65, 135, 149, 163, 177, 199 і 239, і/або послідовність CDR3, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 6, 22, 38, 50, 66, 78, 89, 101, 120, 136, 150, 164, 178, 200, 209 і 240; що полягає в тому, що змінюють щонайменше один амінокислотний залишок у послідовності варіабельної області важкого ланцюга антитіла і/або варіабельної області легкого ланцюга антитіла для створення щонайменше однієї зміненої послідовності антитіла; і експресують змінену послідовність антитіла у вигляді білка.

Таким чином, іншим варіантом здійснення винаходу є спосіб одержання C5-зв'язувального антитіла, оптимізований для експресії в клітині ссавця, який складається з: повнорозмірної послідовності важкого ланцюга антитіла, яка має послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 9, 25, 41, 53, 69, 81, 97, 109, 115, 123, 139, 153, 167, 181, 189, 203, 212, 220, 229, 243, 249, 254, 258, 274, 278 і 282; повнорозмірної послідовності легкого ланцюга антитіла, яка має послідовність, обрану із групи, що включає SEQ ID NO: 10, 26, 42, 54, 70, 82, 91, 103, 124, 140, 154, 168, 182, 190, 204, 213, 221, 230, 244, 251, 262, 266, 270, 286 і 290; що полягає в тому, що змінюють щонайменше один амінокислотний залишок у повнорозмірній послідовності важкого ланцюга антитіла і/або в повнорозмірній послідовності легкого ланцюга антитіла для створення щонайменше однієї зміненої послідовності антитіла; і експресують змінену послідовність антитіла у вигляді білка.

Змінену послідовність антитіла можна створювати також шляхом скринінгу бібліотек антитіл, які мають фіксовані послідовності CDR3 або мінімальні зв'язувальні детермінанти, що мають вирішальне значення, описані в US 20050255552, і різноманітні послідовності CDR1 і CDR2. Скринінг можна здійснювати з використанням будь-якого методу скринінгу, придатного для скринінгу антитіл з бібліотек антитіл, такого як технологія фагового дисплея.

Для одержання та експресії зміненої послідовності антитіла можна застосовувати стандартні методи молекулярної біології. Антитіло, що кодується зміненою(ими) послідовністю(ями), являє собою антитіло, яке зберігає одну, декілька або всі функціональні властивості C5-зв'язувальних антитіл, представлених у цьому описі, де функціональні властивості являють собою (але не обмежуючись тільки ними) специфічне зв'язування з людським C5 і/або C5 макаки-крабоїда; і здатність антитіла інгібувати лізис еритроцитів при аналізі на гемолітичну активність.

Функціональні властивості змінених антитіл можна оцінювати за допомогою стандартних аналізів, відомих у цій галузі і/або представлених у цьому описі, таких як описані в прикладах (наприклад, ELISA).

У конкретних варіантах способів створення антитіл, запропонованих у винаході, мутації можна інтродуціювати довільно або вибірково у всю або в частину послідовності, що кодує, C5-зв'язувального антитіла і отримані в результаті модифіковані C5-зв'язувальні антитіла можна піддавати скринінгу відносно зв'язувальної активності і/або інших описаних вище функціональних властивостей. Методи інтродукції мутацій відомі в цій галузі. Наприклад, в опублікованій заявці PCT WO 02/092780 на ім'я Short описані методи створення і скринінгу мутацій антитіл за допомогою мутагенезу, що насичує, синтетичного складання лігуванням або за допомогою комбінації цих методів. Альтернативно цьому в опублікованій заявці PCT WO 03/074679 на ім'я Lazag зі співавторами описані альтернативні методи, засновані на обчислювальному скринінзі для оптимізації фізико-хімічних властивостей антитіл.

5.3. Характеризація антитіл, запропонованих у винаході

Антитіла, запропоновані у винаході, можна характеризувати за допомогою різних функціональних аналізів. Наприклад, їх можна характеризувати за здатністю інгібувати лізис еритроцитів при аналізі на гемолітичну активність, їх афінністю до білка C5 (наприклад,

людського C5 і/або C5 макаки-крабїда), зв'язуванням з епітопом, їх стійкістю до протеолізу і їх здатністю блокувати каскад системи комплементу, наприклад, за здатністю інгібувати утворення MAC.

Для оцінки присутності молекул шляхи комплементу і активації системи комплементу можна застосовувати різні методи (див., наприклад, US 6087120; і Newell та ін., J Lab Clin Med, 100, 1982, сс. 437-444). Наприклад, активність комплементу можна оцінювати шляхом (I) визначення інгібування опосередкованого комплементом лізису еритроцитів (гемоліз); (II) визначення здатності інгібувати розщеплення C3 або C5; і (III) визначення інгібування гемолізу, опосередкованого альтернативним шляхом (активації системи комплементу).

Дві методики, що найбільш широко застосовуються, являють собою аналізи на гемолітичну активність (див., наприклад, Baatrup та ін., Ann Rheum Dis, 51, 1992, сс. 892-897) та імунологічні аналізи (див., наприклад, Auda та ін., Rheumatol Int, 10, 1990, сс. 185-189). Аналіз на гемолітичну активність дозволяє оцінювати функціональну здатність повного каскаду або класичного, або альтернативного шляху. Імунологічні методи дозволяють оцінювати концентрацію білка конкретного компонента системи комплементу або продукту розщеплення. Для виявлення активації системи комплементу або вимірювання різних видів активності компонентів системи комплементу згідно зі способами, запропонованими в цьому описі, можна застосовувати інші аналізи, включаючи, наприклад, аналіз Т-клітинної проліферації (Chain та ін., J Immunol Methods, 99, 1987, сс. 221-228) і аналіз гіперчутливості вповільненого типу (ГБТ) (Forstrom та ін., Nature 303, 1983, сс. 627-629; Halliday et al та ін., в: Assessment of Immune Status by the Leukocyte Adherence Inhibition Test, Academic, New York, 1982, сс. 1-26; Koppi та ін., Cell. Immunol. 66, 1982, сс. 394-406; і US 5843449).

При застосуванні аналізів на гемолітичну активність усі відповідні компоненти системи комплементу повинні бути присутні і мати функціональну активність. Таким чином, за допомогою аналізів на гемолітичну активність можна здійснювати скринінг у відношенні як функціональної цілісності, так і дефіциту системи комплементу (див., наприклад, Dijk та ін., J Immunol Methods 36, 1989, сс. 29-39; Minh та ін., Clin Lab Haematol. 5, 1983, сс. 23-34; і Tanaka та ін., J Immunol 86, 1986, сс. 161-170). Для оцінки функціональної активності класичного шляху еритроцити барана, сенсibilізовані гемолізином (кролячий IgG до еритроцитів барана) або курячі еритроцити, сенсibilізовані кролячими антикурячими антитілами, застосовують як клітини-мішені (сенсibilізовані клітини). Ці комплекси Ag-Ат активують класичний шлях і приводять до лізису клітин-мішеней, коли компоненти є функціональними і присутні у відповідній концентрації. Для визначення функціональної активності альтернативного шляху як клітини-мішені застосовують кролячі еритроцити (див., наприклад, US 6087120).

Для оцінки здатності антитіла інгібувати утворення MAC (мембраноатакуючий комплекс) можна здійснювати аналіз відкладання MAC. У цілому, можна використовувати зимосан для активації альтернативного шляху, а IgM можна застосовувати для активації класичного шляху. Fab-фрагменти попередньо інкубують з людською сироваткою і додають у планшети, сенсibilізовані зимосаном або IgM. Відсоток інгібування відкладання MAC можна розраховувати для кожного зразка відносно вихідного рівня (оброблена ЕДТК людська сироватка) і позитивного контролю (людська сироватка).

Здатність антитіла зв'язуватися з C5 можна виявляти шляхом безпосереднього мічення антитіла, що представляє інтерес, або антитіло може перебувати в неміченій формі, а зв'язування виявляти непрямыми методами, використовуючи формати сендвіч-аналізів, які відомі в цій галузі.

У деяких варіантах здійснення винаходу C5-зв'язувальні антитіла, запропоновані у винаході, блокують або конкурують за зв'язування з референс-антитілом, що зв'язується з C5, з поліпептидом C5. Вони можуть являти собою повністю людські C5-зв'язувальні антитіла, описані вище. Вони можуть являти собою також інші мишачі, химерні або гуманізовані C5-зв'язувальні антитіла, які зв'язуються з тим же епітопом, що й референс-антитіло. Здатність блокувати зв'язування референс-антитіла з епітопом або конкурувати за зв'язування з референс-антитілом свідчить про те, що C5-зв'язувальне антитіло, що тестується, зв'язується з тим же або подібним епітопом, який розпізнається референс-антитілом, або з епітопом, який розташований у достатній близькості від епітопа, з яким зв'язується референс-антитіло, що зв'язується з C5. Зазначені антитіла з великою ймовірністю мають переваги, виявлені в референс-антитіла. Здатність блокувати зв'язування або конкурувати з референс-антитілом можна визначати, наприклад, за допомогою аналізу конкурентного зв'язування. При здійсненні аналізу конкурентного зв'язування визначають здатність антитіла, що тестується, інгібувати специфічне зв'язування референс-антитіла із загальним антигеном, таким як поліпептид C5. Антитіло, що тестується, конкурує з референс-антитілом за специфічне зв'язування з

антигеном, якщо при застосуванні в надлишковій кількості антитіло, що тестується, в значній мірі інгібує зв'язування референс-антитіла. Поняття "у значній мірі інгібує" означає, що антитіло, що тестується, знижує зв'язування референс-антитіла, як правило, щонайменше на 10 %, 25 %, 50 %, 75 % або 90 %.

Відомо кілька конкурентних аналізів зв'язування, які можна застосовувати для оцінки конкуренції С5-зв'язувального антитіла і референс-антитіла, що зв'язується з С5, за зв'язування з людським С5. До них відносяться, наприклад, твердофазний прямий або непрямий радіоімунаналіз (RIA), твердофазний прямий або непрямий імуноферментний аналіз (ІФА), конкурентний "сендвіч"-аналіз (див. Stahlі та ін., *Methods in Enzymology* 9, 1983, сс. 242-253); твердофазний прямий ІФА з використанням біотину-авідину (див. Kirkland та ін., *J. Immunol.* 137, 1986, сс. 3614-3619); твердофазний прямий аналіз з використанням мітки, твердофазний прямий "сендвіч"-аналіз з використанням мітки (див. Harlow і Lane, вище); твердофазний прямий RIA з використанням як мітки I¹²⁵ (див. Morel та ін., *Molec. Immunol.* 25, 1988, сс. 7-15); твердофазний прямий ІФА з використанням біотину та авідину (Cheung та ін., *Virology* 176, 1990, сс. 546-552); і прямий RIA з використанням мітки (Moldenhauer та ін., *Scand. J. Immunol.* 32, 1990, сс. 77-82). Як правило, такий аналіз передбачає застосування очищеного антигену, пов'язаного з твердою поверхнею або клітиною, що несе будь-яке з наступних антитіл: немічене С5-зв'язувальне антитіло, що тестується, і мічене референс-антитіло. Конкурентне інгібування оцінюють, визначаючи кількість мітки, пов'язаної з твердою поверхнею або клітинами, у присутності антитіла, що тестується. Як правило, антитіло, що тестується, застосовують у надлишковій кількості. До антитіл, ідентифікованих за допомогою конкурентного аналізу (конкуруючі антитіла), відносяться антитіла, які зв'язуються з тим же епітопом, що й референс-антитіло, і антитіла, які зв'язуються із сусіднім епітопом, розташованим у достатній близькості від епітопа, з яким зв'язується референс-антитіло, щоб це приводило до стеричної перешкоди.

Для вирішення питання про те, чи зв'язуються відібрані моноклональні С5-зв'язувальні антитіла з унікальними епітопами, кожне антитіло можна біотинілювати з використанням реагентів, що надходять у продаж (наприклад, реагентів фірми Pierce, Рокфорд, шт. Іллінойс). Аналізи конкурентного зв'язування з використанням немічених моноклональних антитіл і біотинільованих моноклональних антитіл можна здійснювати, застосовуючи сенсibilізовані поліпептидом С5 планшети для ELISA. Біотинільоване МАт можна виявляти за допомогою зонда стрептавідин-лужна фосфатаза. Для визначення ізо типу очищеного С5-зв'язувального антитіла можна застосовувати специфічні для ізо типу ELISA. Наприклад, лунки титраційних планшетів можна сенсibilізувати з використанням 1 мкг/мл антитіла до людського IgG протягом ночі при 4 °С. Після блокування за допомогою 1 % БСА вміст планшетів піддають взаємодії з моноклональним С5-зв'язувальним антитілом або з очищеними антитілами, що застосовуються для контролю ізо топу, в концентрації 1 мкг/мл або менше протягом 1-2 год. при температурі навколишнього середовища. Потім вміст лунок можна піддавати взаємодії із зондами, специфічними у відношенні або людського IgG, або людського IgM, кон'югованими з лужною фосфатазою. Потім планшети проявляють і піддають аналізу, за допомогою якого можна визначати ізо тип очищеного антитіла.

Для демонстрації зв'язування моноклональних С5-зв'язувальних антитіл з живими клітинами, що експресують поліпептид С5, можна застосовувати проточну цитометрію. У цілому, метод полягає в наступному: лінії клітин, що експресують С5 (вирощені в стандартних умовах культивування), можна змішувати з С5-зв'язувальним антитілом, узятим у різних концентраціях, у ЗФР, що містить 0,1 % БСА і 10 % фетальної телячої сироватки, та інкубувати при 37 °С протягом 1 год. Після відмивання клітини піддають взаємодії з міченим флуоресцеїном антитілом до людського IgG у таких же умовах, які застосовують для фарбування первинним антитілом. Зразки можна аналізувати за допомогою обладнання типу FACScan, заснованому на використанні світла і властивостей бічного розсіювання, встановлюючи дискримінаційне вікно на індивідуальні клітини. В альтернативному варіанті для аналізу на основі проточної цитометрії можна використовувати флуоресцентний мікроскоп (на додаток до проточної цитометрії або замість неї). Клітини можна офарблювати повністю відповідно до описаного вище методу і оцінювати за допомогою флуоресцентного мікроскопа. Цей метод дозволяє візуалізувати індивідуальні клітини, але може мати знижену чутливість залежно від щільності антигену.

У С5-зв'язувальних антитіл можна оцінювати також реактивність відносно поліпептиду С5 або його антигенного фрагменту за допомогою вестерн-блоттингу. У цілому, метод полягає в наступному: можна одержувати очищені поліпептиди С5 або злиті білки, або клітинні екстракти з клітин, що експресують С5, і піддавати гель-електрофорезу в присутності додецилсульфату натрію. Після електрофорезу відділені антигени переносять на нітроцелюлозні мембрани,

блокують 10 % фетальної телячої сироватки і зондують моноклональними антитілами, що тестуються. Зв'язування людського IgG можна виявляти за допомогою антитіла до людського IgG, кон'югованому з лужною фосфатазою, і проявляти, використовуючи таблетки субстрату BCIP/NBT (фірма Sigma Chem. Co., Сент-Луїс, шт. Міссурі).

5 Приклади функціональних аналізів представлені також нижче в розділі "Приклади".

5.4. Профілактичне і терапевтичне застосування

Цей винахід відноситься до способів лікування захворювання або порушення, асоційованого з підвищеною активністю комплементу, що полягає у тому, що вводять індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості антитіла, запропоновані у винаході. Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є спосіб лікування вікової дегенерації жовтої плями (AMD), що полягає в тому, що індивідуумові, який потребує цього, вводять в ефективній кількості антитіла, запропоновані у винаході.

10 Антитіла, запропоновані у винаході, можна застосовувати серед іншого для попередження розвитку сухої форми AMD у вологу форму AMD, для вповільнення і/або попередження розвитку географічної атрофії і для зниження ймовірності втрати зору, пов'язаної з розвитком сухої форми AMD. Їх можна застосовувати також у комбінації із заснованими на застосуванні антитіл до VEGF терапевтичними підходами для лікування пацієнтів, що страждають вологою формою AMD.

Деякими варіантами здійснення цього винаходу є способи лікування пов'язаного з системою комплементу захворювання або порушення, що полягає у тому, що вводять індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості антитіла, запропоновані у винаході. Прикладами відомих пов'язаних з системою комплементу захворювань і порушень є: неврологічні порушення, розсіяний склероз, "удар", синдром Гієна-Барре, травматичне ушкодження головного мозку, хвороба Паркінсона, порушення, пов'язані з невідповідною або небажаною активацією системи комплементу, пов'язані з гемодіалізом ускладнення, гіперактивне відторгнення алотрансплантата, відторгнення ксенотрансплантата, індукована інтерлейкіном-2 токсичність у процесі лікування за допомогою IL-2, запальні порушення, запальні аутоімунні захворювання, хвороба Крона, респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД), термальне ушкодження, включаючи опіки або відмороження, стани, пов'язані з пост-ішемічною реперфузією, інфарктом міокарда, балонною ангіопластикою, синдром, пов'язаним із застосуванням насоса при серцево-легеневому шунтуванні або нирковому шунтуванні, гемодіалізом, нирковою ішемією, реперфузією брижової артерії після відновлення пульсації, інфекційне захворювання або сепсис, порушення імунного комплексу і аутоімунні захворювання, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (SLE), пов'язаний з SLE нефрит, проліферативний нефрит, гемолітичну анемію і міастенію важку псевдопаралітичну. Крім того, інші відомі пов'язані з системою комплементу хвороби являють собою легеневі захворювання та порушення, такі як задишка, кровохаркання, РДСД, астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), емфізема, легенева емболія та інфаркти, пневмонія, хвороби, пов'язані з порошками, що мають фіброгенний вплив, інертними дустами та мінералами (такими, наприклад, як силікон, вугільний пил, берилій і азбест), легеневий фіброз, хвороби, пов'язані з органічними порошками, хімічне ушкодження (пов'язане із газами і хімічними сполуками, що викликають подразнення, такими, наприклад, як хлор, фосген, діоксид сірки, сірководень, діоксид азоту, аміак і соляна кислота), ушкодження, пов'язане з курінням, термальне ушкодження (наприклад, опік, відмороження), астма, алергія, бронхостеноз, гіперчутливий пневмоніт, паразитарні хвороби, синдром Гудпасчера, легеневий васкуліт і асоційоване з імунним комплексом запалення.

45 Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є способи лікування пов'язаного з системою комплементу захворювання або порушення, що полягає у тому, що вводять індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості антитіла, запропоновані у винаході, де захворювання або порушення являє собою астму, артрит (наприклад, ревматоїдний артрит), аутоімунне захворювання серця, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, ушкодження, викликане ішемією-реперфузією, синдром Барракера-Сімонса, пов'язане з гемодіалізом порушення, системний вовчак, системний червоний вовчак, псоріаз, розсіяний склероз, трансплантацію, хвороби центральної нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера та інші нейродегенеративні стани, aHUS (атиповий гемолітико-уремічний синдром), гломерулонефрит, булезний пемфігоїд або MPGN (мембранознопроліферативний гломерулонефрит) II.

60 Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є способи лікування гломерулонефриту, що полягають у тому, що індивідуумові, який потребує цього, вводять в ефективній кількості композицію, яка містить антитіло, запропоноване в цьому винаході. Симптоми гломерулонефриту включають (але не обмежуючись тільки ними) протеїнурію; знижену

швидкість клубкової фільтрації (GFR); зміни сироваткових рівнів електролітів, включаючи (гіпер)азотемію (уремія, надлишковий рівень азоту сечовини крові--BUN) і затримаю солей, що приводить до затримки води, що приводить до гіпертензії та набряку; гематурію і аномальні сечові опади, включаючи еритроцитарні циліндри; гіпоальбумінемію; гіперліпідемію; і ліпідурію.

5 Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є способи лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH), що полягає у тому, що індивідуумові, який потребує цього, вводять в ефективній кількості композицію, яка містить антитіло, запропоноване в цьому винаході.

Конкретним варіантом здійснення цього винаходу є способи зниження дисфункції імунної та гемостатичної систем, асоційованої зі штучним кровообігом, що полягає у тому, що вводять
10 індивідуумові, який потребує цього, в ефективній кількості композицію, яка містить антитіло, запропоноване в цьому винаході. Антитіла, запропоновані в цьому винаході, можна застосовувати згідно з будь-якою процедурою, яка включає циркуляцію крові пацієнта з кровоносної судини пацієнта через канал і повернення в кровоносну судину пацієнта, де поверхня просвіту каналу містить матеріал, який може мати щонайменше один з наступних
15 видів активності: активація комплементу, активація тромбоцитів, активація лейкоцитів або адгезія тромбоцитів-лейкоцитів. Такі процедури включають (але не обмежуючись тільки ними) усі форми штучного кровообігу (ECC), а також процедури, що передбачають інтродукцію штучного або чужорідного органу, тканини або судини в кровотоці пацієнта.

Індивідуумам, що підлягають лікуванню за допомогою терапевтичних агентів,
20 запропонованих у цьому винаході, можна вводити також інші терапевтичні засоби з використанням методів, відомих для лікування станів, асоційованих з дегенерацією жовтої плями, таких як лікування антибіотиками, які описані в US 6218368. В інших варіантах лікування використовують імунодепресанти, такі як циклоспорин, як агенти, які мають здатність придушувати імунну відповідь. До цих лікарських засобів відносяться цитотоксичні лікарські
25 засоби, кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ), специфічні імуносупресори Т-лімфоцитів і антитіла або їх фрагменти (див. Physicians' Desk Reference, 53-те вид., Medical Economics Company Inc., Montvale, N.J., 1999). Лікування з використанням імунодепресантів, як правило, здійснюють з інтервалами, що становлять тиждень, місяць, три місяці, шість місяців або рік. Лікування деяких пацієнтів здійснюють протягом усього наступного
30 життя пацієнта.

Коли терапевтичний агент, запропонований у цьому винаході, вводять у комбінації з іншим засобом, то обидва агенти можна вводити послідовно в будь-якому порядку або одночасно. Згідно з деякими об'єктами винаходу антитіло, запропоноване в цьому винаході, вводять
35 індивідуумові, якого також піддають лікуванню другим засобом (наприклад, вертепорфіном). Згідно з деякими об'єктами винаходу зв'язувальну молекулу застосовують у комбінації з хірургічними втручаннями.

Прийнятними засобами для комбінованого лікування в комбінації з C5-зв'язувальними антитілами є засоби, відомі в цій галузі, які можуть модулювати активність компонентів системи комплементу (див., наприклад, US № 5808109). Описані інші засоби, що знижують
40 опосередковувану комплементом активність. Такі засоби являють собою: амінокислоти (Takada Y. та ін., Immunology, 34, 1978, с. 509); складні фосфонатні ефіри (Becker L., Biochem. Biophys. Acta, 147, 1967, с.289); поліаніонні субстанції (Conrow R. B. та ін., J. Med. Chem., 23, 1980, с. 242); сульфонілфториди (Hansch C., Yoshimoto M. J., Med. Chem., 17, 1974, с. 1160 і процитовані в цій публікації посилання); полінуклеотиди (Declercq P. F. та ін., Biochem. Biophys. Res. Commun., 67, 1975, с. 255); пімарові кислоти (Glovsky M. M. та ін., J. Immunol., 102, 1969, с. 1); порфіни (Lapidus M. і Tomasco, J. Immunopharmacol., 3, 1981, с. 137); деякі протизапальні
45 засоби (Burge J. J. та ін., J. Immunol., 120, 1978, с. 1625); феноли (Muller-Eberhard H. J. в: Molecular Basis of Biological Degradative Processes, за ред. Berlin R. D. та ін., вид-в Academic Press, New York, 1987, с. 65); і бензамідини (Vogt W. та ін., Immunology, 36, 1987, с. 138). Деякі з цих засобів функціонують шляхом загального інгібування протеаз або естераз. Інші не є специфічними для якої-небудь конкретної проміжної стадії в шляху системи комплементу, але більш імовірно інгібують більше однієї стадії шляху активації системи комплементу. Прикладами останніх сполук є бензамідини, які блокують утилізацію C1, C4 і C5 (див., наприклад, Vogt та ін., Immunol., 36, 1979, с. 138).

55 Інші засоби, відомі в цій галузі, які можуть інгібувати активність компонентів системи комплементу, являють собою K-76, метаболіт гриба *Stachybotrys* (Corey та ін., J. Amer. Chem. Soc., 104, 1982, с. 5551). Встановлено, що й K-76 і K-76-COOH інгібують систему комплементу насамперед на C5-стадії (Hong та ін., J. Immunol. 122, 1979, с. 2418; Miyazaki та ін., Microbiol. Immunol. 24, 1980, с. 1091), і попереджають створення хемотактичного фактора з нормальної
60 людської системи комплементу (Bumpers та ін., Lab. Clin. Med. 102, 1983, с. 421). При високій

концентрації K-76 або K-76-COOH виявлено деяке інгібування взаємодій C2, C3, C6, C7 і C9 з відповідними їм проміжними продуктами, що раніше утворилися. Встановлено також, що K-76 або K-76-COOH інгібують інактиватор системи комплементу C3b (Hong та ін., J. Immunol. 127, 1981, сс. 104-108). Іншими засобами, які можна застосовувати в способах практичного втілення цього винаходу, є грісеофулвін (Weinberg в: Principles of Medicinal Chemistry, 2-ге вид., за ред. Foye W. O., вид-в Lea & Febiger, Philadelphia, Pa., 1981, с. 813), ізопанарін (Djura та ін., Aust. J. Chem. 36, 1983, с. 10573) і метаболіти Siphonodictyon coralli-phagum (Sullivan та ін., Tetrahedron 37, 1981, с. 979).

Режим комбінованої терапії може забезпечувати адитивну або синергетичну дію (наприклад, зниження активності шляху системи комплементу, що перевищує очікуване для комбінації двох агентів, що застосовується). У деяких варіантах здійснення цього винаходу застосовують комбіновану терапію, призначену для попередження і/або лікування AMD або інших пов'язаних з системою комплементу захворювань, описаних вище, за допомогою C5-зв'язувального антитіла, запропонованого у винаході, і антиангіогенного засобу, такого як анти-VEGF агент.

5.5. Діагностичне застосування

Одним з об'єктів винаходу є діагностичні аналізи, призначені для визначення білка C5 і/або експресії нуклеїнової кислоти, що кодує C5, а також функції білка C5 у біологічному зразку (наприклад, у крові, сироватці, клітинах, тканині) або в організмі індивідуума, ураженого захворюванням або порушенням або порушення, що має ризик розвитку, асоційованого з AMD.

Діагностичні аналізи, такі як конкурентні аналізи, засновані на здатності міченого аналога ("індикатор") конкурувати з аналізованою речовиною тест-зразка за обмежену кількість сайтів зв'язування на загальному партнерові по зв'язуванню. Партнер по зв'язуванню, як правило, є солюбілізованим до або після конкурентного аналізу і тому індикатор і аналізовану речовину, пов'язану з партнером по зв'язуванню, відокремлюють від незв'язаного індикатора та аналізованої речовини. Такий поділ здійснюють шляхом зціджування (коли партнер по зв'язуванню є попередньо солюбілізованим) або шляхом центрифугування (коли партнер по зв'язуванню осаджено після реакції конкурування). Кількість аналізованої речовини в тест-зразку обернено пропорційно кількості зв'язаного індикатора при оцінці за кількістю маркерної субстанції. Одержують криві дозової залежності з використанням відомих кількостей аналізованої речовини і порівнюють з результатами тесту для кількісної оцінки рівня аналізованої речовини, що присутня в тест-зразку. Такі аналізи називають аналізами на основі ELISA-систем, коли як маркери, що виявляються, використовують ферменти. В аналізі такого формату конкурентне зв'язування між антитілами і C5-зв'язувальними антитілами приводить до зв'язування з білком C5, краще епітопами C5, запропонованими у винаході, який є мірою антитіл у зразку сироватки, найкращих нейтралізуючих антитіл у зразку сироватки.

Важливою перевагою аналізу є те, що можна здійснювати безпосереднє вимірювання титру нейтралізуючих антитіл (тобто антитіл, які виявляють інтерферуючу дію на зв'язування з білком C5, зокрема його епітопами). Такий аналіз, насамперед у форматі ELISA, звичайно використовують у клінічних умовах, і він є рутинним при здійсненні скринінгу зразків крові.

В імунологічних методиках застосовують поліклональні або моноклональні антитіла до різних епітопів різних компонентів системи комплементу (наприклад, C3, C4 і C5) для виявлення, наприклад, продуктів розщеплення компонентів системи комплементу (див., наприклад, Hugli та ін., Immunoassays Clinical Laboratory Techniques, 1980, сс. 443-460; Gorski та ін., J Immunol Meth 47, 1981, сс. 61-73; Linder та ін., J Immunol Meth 47, 1981, сс. 49-59; і Burger та ін., J Immunol 141, 1988, сс. 553-558). Потім можна оцінювати зв'язування антитіла з продуктом розщеплення в умовах конкуренції з узятим з відомої концентрації міченим продуктом розщеплення. Для оцінки продуктів розщеплення комплементу можна застосовувати різні радіоімуноаналізи, ELISA і аналізи радіальної дифузії.

Імунологічні методи являють собою високочутливі методи при їх застосуванні для визначення активації системи комплементу, тому їх можна застосовувати для оцінки утворення продуктів розщеплення в крові досліджуваного індивідуума і контрольних індивідуумів, які мають порушення, пов'язані з дегенерацією жовтої плями, або не мають зазначених порушень. Таким чином, згідно з деякими варіантами способу, запропонованого в цьому винаході, здійснюють діагностування порушення, асоційованого із зоровими порушеннями, шляхом оцінки аномальної активації комплементу за допомогою кількісного визначення розчинних продуктів розщеплення компонентів системи комплементу в плазмі крові досліджуваних індивідуумів. Оцінку можна здійснювати згідно з методами, описаними в Chenoweth та ін., N Engl J Med 304, 1981, сс. 497-502; і Bhakdi та ін., Biochim Biophys Acta 737, 1983, сс. 343-372. Краще оцінюють тільки активацію системи комплементу *in vivo*. Для цієї мети можна одержувати біологічний зразок з організму індивідуума (наприклад, сироватку) у середовищі, що містить інгібітори

системи комплементу, і потім оцінювати активацію системи комплементу (наприклад, визначаючи кількість продуктів розщеплення) у зразку.

При клінічній діагностиці або моніторингу пацієнтів, які мають порушення, асоційовані з очними захворюваннями або порушеннями, визначення білків системи комплементу у порівнянні з їх рівнями у відповідному біологічному зразку, отриманому з організму здорового індивідуума, дозволяє виявляти пацієнта, який має порушення, асоційоване з дегенерацією жовтої плями.

Методи діагностування або візуалізації *in vivo* описані в US 2006/0067935. У цілому, ці методи, як правило, полягають у тому, що вводять або інтродують пацієнтові в діагностично ефективній кількості C5-зв'язувальну молекулу, яка функціонально зчеплена з маркером або міткою, що виявляються неінвазивними методами. Кон'югату антитіло-маркер дають час для локалізації і зв'язування з білками системи комплементу в оці. Потім пацієнта досліджують за допомогою ідентифікуючого пристрою, що виявляє, який дозволяє ідентифікувати маркер, що виявляється, одержуючи зображення локалізації C5-зв'язувальних молекул в оці пацієнта. Присутність C5-зв'язувального антитіла або його антигензв'язувального фрагменту виявляють, визначаючи, чи зв'язується комплекс антитіло-маркер з компонентом ока. Виявлення підвищеного рівня обраних білків системи комплементу або їх комбінації у порівнянні з рівнями в організмі здорового індивідуума, що не страждає AMD, свідчить про схильність і/або наявності ряду порушень, асоційованих з дегенерацією жовтої плями. Ці об'єкти винаходу краще застосовувати також у комбінації з методами візуалізації ока і об'єднаними методами діагностики та лікування ангіогенезу.

Винахід відноситься також до галузі прогностичної медицини, у якій діагностичні аналізи, прогностичні аналізи, фармакогеномні дослідження та клінічні дослідження, проведені з метою моніторингу, застосовують для прогностичних цілей (з метою прогнозування), тим самим, для профілактичного лікування індивідуума.

Винахід відноситься також до прогностичних (або прогнозуючих) аналізів, призначених для розв'язання питання про те, чи має індивідуум ризик розвитку порушення, асоційованого з порушенням регуляції активності шляху комплементу. Наприклад, у біологічному зразку можна оцінювати мутації в гені C5. Такі аналізи можна застосовувати для прогностичних цілей або цілей прогнозування, тим самим для профілактичного лікування індивідуума до виникнення порушення, що характеризується або асоційованого з білком C5, рівнем експресії або активності нуклеїнової кислоти, що кодує C5.

Іншим об'єктом винаходу є способи визначення рівня експресії нуклеїнової кислоти, що кодує C5, або активності білка C5 у індивідуума з метою вибору відповідних терапевтичних або профілактичних засобів для індивідуума (позначені в контексті цього опису як "фармакогеномні способи"). Фармакогеномні дослідження дозволяють здійснювати вибір агентів (наприклад, лікарських засобів), призначених для терапевтичного або профілактичного лікування індивідуума на основі генотипу індивідуума (наприклад, генотипу індивідуума, дослідженого для визначення здатності індивідуума реагувати на конкретний агент).

Ще одним об'єктом винаходу є моніторинг впливу агентів (наприклад, лікарських засобів) на експресію або активність білка C5 у клінічних дослідженнях.

5.6. Фармацевтичні композиції

Винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, що містять C5-зв'язувальні антитіла (інтактні або зв'язувальні фрагменти) у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Композиції можуть містити також один або декілька інших терапевтичних засобів, які можна застосовувати для лікування або попередження асоційованого з системою комплементу захворювання (наприклад, AMD). Фармацевтично прийнятні носії підвищують стабільність або стабілізують композицію або полегшують приготування композиції. Фармацевтично прийнятні носії являють собою розчинники, дисперсійні середовища, матеріали для нанесення покриття, антибактеріальні та протигрибкові засоби, агенти, що надають ізотонічність, і агенти, що сповільнюють абсорбцію, і т.п., які є фізіологічно сумісними.

Фармацевтичну композицію, запропоновану в цьому винаході, можна вводити різними методами, відомими в цій галузі. Шлях і/або метод введення варіюється залежно від необхідних результатів. Кращим є внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне або підшкірне введення або введення близьке до області мішені. У конкретному варіанті здійснення винаходу антитіла, запропоновані у винаході, включають у препаративну форму, за допомогою якої їх можна вводити в склоподібне тіло в око. Фармацевтично прийнятний носій повинен бути придатним для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного, парентерального, спинального або епідермального введення (наприклад, шляхом ін'єкції або інфузії). Залежно від шляху введення на діючу речовину, тобто антитіло, біспецифічну або мультиспецифічну

молекулу, можна наносити покриття з матеріалу, що захищає сполуку від впливу кислот та інших факторів навколишнього середовища, які можуть інактивувати сполуку.

Композиція може бути стерильною і текучою. Необхідну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою матеріалів, що застосовуються для нанесення покриттів, таких як лецитин, зберігаючи необхідний розмір частинок у випадку дисперсій, і за допомогою поверхнево-активних речовин. У багатьох випадках можна включати агенти, що надають ізотонічність, такі як цукри, багатоатомні спирти, такі як маніт або сорбіт, або хлорид натрію. Можна одержувати фармацевтичну форму з пролонгованою абсорбцією, що ін'єціюється, наприклад, шляхом включення в композицію агента, який сповільнює абсорбцію, такого як моностеарат алюмінію або желатин.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у винаході, можна одержувати згідно з методами, добре відомими і загальноприйнятими в цій галузі (див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, вид-во Mack Publishing Co., 20-ге вид., 2000; і Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, за ред. J.R. Robinson, вид-во Marcel Dekker, Inc., New York, 1978). Фармацевтичні композиції краще виготовляють в умовах, що відповідають вимогам Належної виробничої практики (GMP). Як правило, застосовують С5-зв'язувальне антитіло в терапевтично ефективній дозі або в ефективній дозі у складі фармацевтичних композицій, запропонованих у винаході. С5-зв'язувальні антитіла приготують у вигляді фармацевтично прийнятних лікарських форм за допомогою загальноприйнятих методів, відомих фахівцям у цій галузі. Схему приймання лікарського засобу регулюють для одержання оптимальної необхідної відповіді (наприклад, терапевтичної відповіді). Наприклад, можна застосовувати однократну болюсну ін'єкцію, можна вводити кілька розділених доз протягом певного проміжку часу або дозу можна пропорційно знижувати або підвищувати залежно від конкретної терапевтичної ситуації. Найбільш доцільно приготувати композиції для парентерального введення у вигляді стандартних доз лікарського засобу, що полегшує їх застосування і однорідність доз. Під стандартною дозою лікарського засобу в контексті цього опису розуміють фізично дискретні одиниці, призначені для введення стандартних доз індивідуумові, що підлягає лікуванню; кожна одиниця містить попередньо визначену кількість діючої речовини, яка згідно з розрахунками повинна мати бажану терапевтичну дію, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм.

Фактичні рівні доз діючих речовин у фармацевтичних композиціях, запропонованих у цьому винаході, можна варіювати таким чином, щоб одержувати кількість діючої речовини, ефективну для досягнення необхідної терапевтичної відповіді у конкретного пацієнта, при використанні конкретної композиції і шляху введення, і вони не повинні бути токсичними для пацієнта. Обраний рівень доз повинен залежати від різних фармакокінетичних факторів, включаючи активність конкретних композицій, що застосовуються, запропонованих у цьому винаході, або складного ефіру, солі або аміду, шляху введення, часу введення, швидкості виділення конкретної сполуки, що застосовується, тривалості лікування, інших лікарських засобів, сполук і/або матеріалів, що застосовуються у комбінації з конкретними композиціями, що використовуються, віку, статі, ваги, стану, загального стану здоров'я і попередньої історії хвороби пацієнта, що підлягає лікуванню, і аналогічних факторів.

Лікар або ветеринар може спочатку використовувати антитіла, запропоновані у винаході, які входять у фармацевтичну композицію, у більш низьких рівнях, ніж необхідні для досягнення відповідної терапевтичної дії, і поступово підвищувати дозу до досягнення необхідної дії. У цілому, ефективні дози композицій, запропонованих у цьому винаході, які призначені для лікування алергійного запального порушення, зазначеного в цьому описі, варіюють залежно від різних факторів, включаючи шляхи введення, місце дії, фізіологічний стан пацієнта, чи є пацієнт людиною або твариною, інші медикаментозні засоби, що застосовуються, і те, чи є лікування профілактичним або терапевтичним. Призначену для введення дозу необхідно титрувати для оптимізації безпеки та ефективності. Введення антитіла здійснюють у дозах, що становлять приблизно від 0,0001 до 100 мг/кг і ще краще від 0,01 до 15 мг/кг ваги тіла хазяїна. Наприклад, схема приймання лікарського засобу може передбачати введення один раз кожні два тижні або один раз на місяць або один раз кожні 3-6 місяців. Для введення в склоподібне тіло антитіла застосовують у дозах, що становлять від приблизно 0,0001 до приблизно 10 мг. Наприклад, схема приймання лікарського засобу при системному застосуванні може передбачати введення один раз кожні два тижні або один раз на місяць або один раз кожні 3-6 місяців.

Антитіло, як правило, вводять багаторазово. Можна використовувати, наприклад, наступні інтервали між кожним введенням доз: щотижня, щомісяця, кожні три місяці або щорічно. Інтервали можуть також бути нерегулярними залежно від визначених у крові пацієнта рівнів С5-зв'язувального антитіла. У деяких варіантах способу при системному застосуванні дозу регулюють з метою досягнення концентрації антитіла в плазмі, що становить приблизно 1-1000

мкг/мл, а в деяких варіантах способу – концентрації, що становить приблизно 25-500 мкг/мл. В альтернативному варіанті антитіло можна вводити у вигляді форми з уповільненим вивільненням, у цьому випадку потрібна менша частота введення. Доза і частота введення варіюються залежно від часу напівжиття антитіла в організмі пацієнта. У цілому, гуманізовані антитіла мають більш тривалий час напівжиття, ніж химерні антитіла і антитіла з організмів крім людини. Дозу та частоту введення можна варіювати залежно від того, чи є лікування профілактичним або терапевтичним. При застосуванні в профілактичних цілях вводять відносно низькі дози з відносно рідкими інтервалами протягом тривалого періоду часу. Деякі пацієнти продовжують прийом лікарського засобу протягом всього життя, що залишилося. При терапевтичному застосуванні іноді потрібне використання відносно високої дози з введенням через відносно короткі інтервали аж до зниження швидкості розвитку захворювання або припинення його розвитку або до часткового або повного полегшення симптомів захворювання у пацієнта. Після цього пацієнта можна переводити на профілактичний режим застосування.

6. Приклади

Наведені нижче приклади дані з метою додаткової ілюстрації винаходу і вони не спрямовані на обмеження його об'єму. Інші варіанти винаходу повинні бути очевидні звичайному фахівцеві в цій галузі, і вони підпадають під об'єм прикладеної формули винаходу.

Приклад 1: Створення C5 макаки-крабоїда та людського C5

1. Створення C5 макаки-крабоїда

C5 макаки-крабоїда очищали послідовно з сироватки макаки-крабоїда за допомогою афінної хроматографії з використанням MOR07086 hu IgG1. C5 макаки-крабоїда кількісно оцінювали за допомогою ДСН-ПААГ, вестерн-блоттингу, мас-спектрометрії та аналізів на гемолітичну активність. Встановлено, що якість очищеного C5 макаки-крабоїда за даними ДСН-ПААГ і вестерн-блоттингу є високою. Відсутність забруднення C3 підтверджували за допомогою ДСН-ПААГ і вестерн-блоттингу. Крім того, ідентифікацію послідовності C5 макаки-крабоїда здійснювали за допомогою мас-спектрометрії, а активність очищеного C5 макаки-крабоїда оцінювали за допомогою аналізів на гемолітичну активність. При оцінці за допомогою аналізів на гемолітичну активність встановлено, що новий препарат виявився однаковим за ефективністю з людським C5 (наприклад, зразок 6, який застосовували для пенінга дозрівання афінності, відновлював активність комплементу в 20 % людській сироватці з дефіцитом C5 до активності, аналогічної активності очищеного людського C5).

2. Контроль якості людських і отриманих з макаки-крабоїда біотинільованих і небіотинільованих білків C5

Біологічну активність очищеного людського C5 характеризували і підтверджували за допомогою гемолітичної активності альтернативного шляху. C5 вносили в людську сироватку з дефіцитом C5 у різних концентраціях для одержання значень EC50. Значення EC50, що становлять від 0,02 до 0,1 нм, розглядалися як прийнятні.

Перед застосуванням біологічну активність кожної партії очищеного людського білка C5 оцінювали за допомогою аналізу на гемолітичну активність. Такий же контроль якості застосовували для C5 макаки-крабоїда після очищення з сироватки макаки-крабоїда. Після біотинілювання людського C5 і C5 макаки-крабоїда біологічну активність продукту оцінювали також за допомогою аналізу на гемолітичну активність з метою розв'язання питання про те, чи викликало біотинілювання зниження активності.

Приклад 2: Створення C5-специфічних антитіл з бібліотеки Hucal GOLD®

Антитіла до C5 створювали шляхом селекції клонів, що відрізняються високою афінністю до зв'язування, використовуючи як джерела антитіла різні варіанти білків з фагової дисплейної бібліотеки, що надходить у продаж, такої як бібліотека фірми Morphosys HuCAL GOLD®.

Бібліотека HuCAL GOLD® являє собою бібліотеку Fab-фрагментів (Knappik та ін., 2000), у якій усі шість CDR диверсифіковані шляхом відповідної мутації, і в якій застосовують технологію CysDisplay™ для зв'язування Fab-фрагментів з поверхнею фагу (WO 01/05950, на ім'я Löhning та ін., 2001).

1. Селекція за допомогою пенінга C5-специфічних антитіл з бібліотеки

Для селекції антитіл до C5 застосовували дві різні стратегії пенінгу. Шість різних пулів піддавали окремо трьом циклам, таким як: (а) твердофазний пенінг, при здійсненні якого антигенами (людський C5 і C5 макаки-крабоїда) безпосередньо сенсibiliзували 96-ямкові титраційні планшети Maxisorp (фірма Nunc, Вісбаден, Німеччина); або (б) пенінг у розчині з використанням біотинільованого людського C5 і біотинільованого C5 макаки-крабоїда, при здійсненні якого комплекс фаг-антиген "захоплювали" стрептавідиновими магнітними гранулами (Dynabeads M-280; фірма Dynal®), для пенінгу кожного пулу.

Бібліотеку HuCAL GOLD® ампліфіціювали в середовищі 2×YT, що містить 34 мкг/мл

хлорамфеніколу і 1 % глюкози (2×YT-CG). Після зараження клітин при значенні $OP_{600\text{ нм}}$ 0,5 з використанням фагів-хелперів VCSM13 (30 хв при 37 °C без струшування; 30 хв при 37 °C зі струшуванням при 250 об/хв) клітини центрифугували (4120×g; 5 хв; 4 °C), ресуспендували в 2×YT/ 34 мкг/мл хлорамфеніколу/50 мкг/мл канаміцину/0,25ММ ІПТГ (ізопропілтіогалактозид) і вирощували протягом ночі при 22 °C. Фаги двічі осаджували із супернатанту за допомогою ПЕГ, ресуспендували в 3ФР/20 % гліцерину і зберігали при -80 °C. Ампліфікацію фагу між двома циклами пенінгу здійснювали в такий спосіб: клітини штаму *E. coli* TG1, що перебувають на середині логарифмічної фази, заражали елюйованими фагами і висівали на LB-агар, доповнений 1 % глюкози і 34 мкг/мл хлорамфеніколу (LB-CG-пластини). Після інкубації пластин протягом ночі при 30 °C, колонії штаму TG1 зіскрібали з поверхні агарових пластин і застосовували для інокуляції середовища 2×YT-CG до досягнення значення $OP_{600\text{ нм}}$ 0,5. Потім додавали фаг-хелпер VCSM13 для здійснення описаного вище зараження.

У цілому, секвенували 354 клони, отриманих при використанні всіх стратегій пенінгу, що дозволило одержати 64 унікальних клони з необхідним профілем: вони мали здатність зв'язуватися з людським C5 і C5 макаки-крабоїда і у них була відсутня здатність зв'язуватися з "чужими" мішенями, такими як C3 і C4.

45 клонів, які одержували в результаті твердофазного пенінгу, і 19 клонів, які одержували в результаті пенінгу в розчині, відбирали для експресії та очищення білків. Чотири Fab-фрагменти, які одержували в результаті твердофазного пенінгу (MOR06525, MOR06756, MOR06757 і MOR06763), і 6 Fab-фрагментів, які одержували в результаті пенінгу в розчині (MOR07086, MOR07087, MOR07091, MOR07092, MOR07093 і MOR07094), використовували для дозрівання афінності.

Твердофазний пенінг у відношенні C5 з використанням безпосередньо сенсibilізованих білком поверхонь

Перший варіант пенінгу являв собою твердофазний пенінг, що чергується, у відношенні людського C5 (перший і третій цикл селекції) і C5 макаки-крабоїда (другий цикл селекції).

Три лунки планшета типу Maxisorp (F96 Nunc-Immunoplate) сенсibilізували 200 мкл узятого в концентрації 50нМ кожного білка C5 протягом ночі при 4 °C. Сенсibilізовані лунки відмивали 2×400 мкл 3ФР і блокували 350 мкл 5 % MPBS протягом 2 год. при кімнатній температурі (КТ) на шейкері для титраційних мікропланшетів. Для кожного циклу пенінгу приблизно 10^{13} фагів NuCAL GOLD®, що несуть антитіла, блокували з використанням рівного об'єму 3ФР/5 % порошкоподібного молока протягом 2 год. при кімнатній температурі. Сенсibilізовані лунки після блокади відмивали 2× 400 мкл 3ФР. У кожен сенсibilізовану лунку додавали по 200 мкл попередньо блокованих фагів NuCAL GOLD®, що несуть антитіла, та інкубували протягом 2 год. при КТ на шейкері. Відмивання здійснювали, додаючи п'ять разів по 350 мкл 3ФР/0,05 % Твін, після чого ще п'ять разів відмивали за допомогою 3ФР. Для деяких варіантів пенінгу використовували процедуру відмивання в більш суворих умовах.

Елюцію фагів з планшета здійснювали, додаючи в кожну лунку по 200 мкл 20ММ ДТТ в 10ММ Трис/HCl, pH 8, протягом 10 хв. Отриманий за допомогою ДТТ елюат фагів додавали до 15 мл штаму *E. coli* TG1, який вирощували до досягнення значення $OP_{600\text{ нм}}$ рівного 0,6-0,8, при 37 °C у середовищі 2YT та інкубували в 50-мілілітрових пластикових пробірках протягом 45 хв при 37 °C без струшування для зараження фагами. Після центрифугування протягом 5 хв при 4120× g кожний бактеріальний дебрис ресуспендували в 600 мкл середовища 2×YT, висівали на агарові пластини з середовищем 3×YT-CG та інкубували протягом ночі при 37 °C. Потім колонії зіскрібали з поверхні пластин і здійснювали процедуру вивільнення фагів і їх ампліфікацію відповідно до описаного вище методу.

Другий і третій цикл твердофазного пенінгу здійснювали згідно з протоколом першого циклу. У другому циклі селекції використовували деякі умови пенінгу, описані для першого циклу, для селекції у відношенні C5 макаки-крабоїда з метою збагачення, що дають перехресну реакцію антитілами макаки-крабоїда.

При здійсненні деяких варіантів пенінгу в третьому циклі підвищували суворість умов відмивання, а концентрацію антигену знижували з метою створення антитіл, що мають більш високу афінність.

Фагмідну бібліотеку NuCAL GOLD® застосовували для відбору специфічних Fab-фрагментів антитіл до людського C5. Перша стратегія, що застосовувалася, являла собою твердофазний пенінг у відношенні C5 з використанням безпосередньо сенсibilізованих білком C5 поверхонь (процедура пенінгу описана вище).

Після 3-го циклу пенінгу збагачені фагові клони субклонували, переносячи з вектора pMORPH®23 (який забезпечує ефективну презентацію антитіла на поверхні фага), що входить у бібліотеку, в експресійний вектор pMORPH®x9_Fab_MH, який опосередковує експресію

розчинних Fab-фрагментів у периплазмі. Відбирали індивідуальні клони та розчинні Fab-фрагменти експресували з цих індивідуальних клонів.

У цілому 6624 клони аналізували при первинному скринінзі, який здійснювали шляхом зв'язування Fab-фрагментів, отриманих з бактеріальних лізатів, з людським C5, іммобілізованим на титраційних мікропланшетах Maxisorp. Після первинного скринінгу у відношенні людського C5 одержували 1660 вдалих варіантів ("хітів"), сигнал яких більш, ніж у 5 разів перевищував фоновий рівень. 384 "хіта" аналізували далі в другому циклі скринінгу для підтвердження здатності зв'язуватися з людським C5 і для скринінгу відносно зв'язування з "чужими" мішенями, такими як людські C3 і C4.

Активність цілого ряду первинних "хітів" вдалося підтвердити з використанням людського C5, і вони не мали перехресної реактивності на людські C3 і C4, але тільки 6 Fab-фрагментів мали слабку перехресну реактивність на C5 макаки-крабоїда.

У результаті цього нові твердофазні пенінги здійснювали, чергуючи людський C5 і C5 макаки-крабоїда. Паралельно здійснювали контроль якості партії очищеного C5 макаки-крабоїда, який дозволив виявити високий рівень C3 макаки-крабоїда в партії C5 макаки-крабоїда. З урахуванням цих результатів застосовували новий спосіб для скринінгу антитіл, що дають перехресну реакцію на C5 макаки-крабоїда. C5 макаки-крабоїда одержували з сироватки макаки-крабоїда за допомогою C5-зв'язувального поліклонального антитіла (див. приклад 3, розділ 3). За допомогою цього способу початкові отримані при первинному відборі "хіти" піддавали скринінгу у відношенні C5 макаки-крабоїда, у результаті чого у 56 клонів була підтверджена здатність зв'язуватися з C5 макаки-крабоїда.

Для циклів твердофазного пенінгу, що чергуються, отримані в результаті першого циклу пенінгу 12 найбільш ефективних продуктів твердофазного пенінгу, отриманих з використанням людського C5, застосовували для селекцій у відношенні C5 макаки-крабоїда (партія білка, забруднена C3 макаки-крабоїда; що було невідомо в процесі пенінгу). Для 376 клонів при другому скринінзі підтверджена здатність зв'язуватися з людським C5, а для 361 клону - здатність зв'язуватися з C5 макаки-крабоїда, отриманим з сироватки макаки-крабоїда.

Пенінг у розчині у відношенні біотинільованого білка C5

Другий варіант пенінгу являв собою пенінг у розчині у відношенні біологічно активного (за даними аналізів на гемолітичну активність) біотинільованого людського C5 і біотинільованого C5 макаки-крабоїда.

Для здійснення цього варіанта пенінгу 200 мкл стрептавідинових магнітних гранул (Dynabeads M-280; фірма Dynal) відмивали однократно 3ФР і блокували реагентом Chemiblocker протягом 2 год. при КТ. По 300 мкл розведеного 3ФР фага блокували також Chemiblocker протягом 1-2 год. при КТ на ротаційному шейкері. Блоковані фаги двічі повторно адсорбували на 50 мкл блокованих стрептавідинових магнітних гранул протягом 30 хв. Супернатант фагів переносили в нову блоковану 2-мілілітрову лабораторну пробірку, додавали людський біотинільований C5 та інкубували протягом 1 год. при КТ на ротаційному шейкері. По 100 мкл блокованих стрептавідинових магнітних гранул додавали в кожний пул пенінгу та інкубували протягом 10 хв на ротаційному шейкері. Гранули збирали за допомогою сепаратора частинок (Dynal MPC-E) протягом приблизно 2,5 хв і розчин обережно видаляли.

Потім гранули відмивали 7 разів 3ФР/0,05 % Твін з використанням ротаційного шейкера, після чого ще тричі здійснювали відмивання за допомогою 3ФР. Здійснювали елюцію фагів з гранул Dynabeads протягом 10 хв шляхом додавання в кожну пробірку по 200 мкл 20мМ ДТТ в 10мМ Трис/HCl, pH 8. Гранули Dynabeads видаляли за допомогою магнітного сепаратора для частинок і супернатант додавали до 15 мл культури E.coli TG-1, вирощеної до досягнення ОП₆₀₀ нм, що становить 0,6-0,8. Потім гранули один раз відмивали за допомогою 200 мкл 3ФР і 3ФР, що містить додатково вилучені фаги, додавали до 15 мл культури E.coli TG-1. Для здійснення зараження фагами культуру інкубували в пластикових пробірках об'ємом 50 мл протягом 45 хв при 37 °С без струшування. Після центрифугування протягом 5 хв при 4120×g бактеріальні дебриси ресуспендували щораз в 600 мкл 2×YT-середовища, висівали на агарові планшети з 3×YT-CG та інкубували протягом ночі при 37 °С. Потім колонії зіскрібали з планшетів і здійснювали вивільнення та ампліфікацію фагів відповідно до описаної вище процедури. Другий і третій цикли пенінгу в розчині здійснювали згідно з протоколом для першого циклу селекції.

Додаткова стратегія пенінгу являла собою пенінг у розчині з використанням чергування людського C5 і C5 макаки-крабоїда (партія білка, забруднена C3 макаки-крабоїда; що було невідомо в процесі пенінгу). Для цього білки біотинілювали і після біотинілювання підтверджували збереження біологічної функціональної активності шляхом аналізу на гемолітичну активність.

Комплексом фаг-антиген іммобілізували стрептавідинові магнітні гранули через

біотиновий фрагмент антигену. Після відмивання елюювали тільки специфічно зв'язані фаги (процедура пенінгу описана вище).

Перший скринінг здійснювали з використанням безпосередньо сенсibilізованих білком поверхонь (див. приклад 3, розділ 1) і тільки у 80 клонів вдалося підтвердити активність у відношенні людського C5. Оскільки в процесі пенінгу антиген перебував у розчині, то був розроблений новий спосіб скринінгу. У розчині для ELISA Fab-фрагменти інкубували з біотинільованим антигеном на планшеті типу NeutrAvidin. З використанням цієї процедури скринінгу в розчині вдалося відібрати суттєво більшу кількість клонів, специфічних у відношенні людського C5 і C5 макаки-крабоїда. Ці результати підтвердили, що багато Fab-фрагментів, отриманих після пенінгу в розчині, розпізнають C5 тільки в розчині або коли він є іммобілізованим (наприклад, за допомогою поліклонального C5-зв'язувального антитіла).

2. Субклонування та експресія розчинних Fab-фрагментів

Для полегшення швидкої експресії розчинних Fab-фрагментів вставки відібраних фагів HuCAL GOLD[®], що кодують Fab, субклонували з використанням XbaI і EcoRI в експресійний вектор E. coli pMORPH[®]x9_MH. Fab-фрагменти несли C-кінцеву Мус-мітку і 6×His-мітку як другу C- Кінцеву мітку (Chen та ін., Gene 139, 1994, сс. 73-75) Після трансформації експресійними плазмідами клітин E. coli TG1 F стійкі до хлорамфеніколу індивідуальні колонії використовували для інокуляції лунок стерильного 384-ямкового титраційного мікропланшета, попередньо заповнених 60 мкл 2×YT-CG-середовища, і вирощували протягом ночі при 30 °C. По 5 мкл кожної вирощеної протягом ночі культури E.coli TG-1 переносили на свіжий стерильний 96-ямковий титраційний мікропланшет, попередньо заповнений 40 мкл 2×YT-середовища, доповненого 34 мкг/мл хлорамфеніколу, з розрахунку на одну лунку. Титраційні мікропланшети інкубували при 30 °C при струшуванні при 400 об/хв у шейкері для мікропланшетів до легкого помутніння культур (~2-4 год.), при цьому ОП_{600 нм} становила приблизно 0,5. У зазначені планшети, призначені для експресії, додавали по 10 мкл 2×YT-середовища, доповненого 34 мкг/мл хлорамфеніколу і 3мМ ІПТГ (ізопропіл-β-D-тіогалактопіранозид) (кінцева концентрація 0,5мМ ІПТГ) на лунку. Титраційні мікропланшети запечатували за допомогою проникної для газу стрічки та інкубували протягом ночі при 30 °C при струшуванні при 400 об/хв. У кожен лунку призначених для експресії планшетів додавали по 15 мкл BEL-буфера, що містить 2,5 мг/мл лізоциму, 4мМ ЕДТК і 10 ед/мкл бензонази, та інкубували протягом 1 год. при 22 °C у шейкері для мікропланшетів (400 об/хв) з необов'язковою наступною стадією заморожування протягом щонайменше 2 год. при -80 °C. BEL-екстракти (екстракти цілих клітин) застосовували для аналізу зв'язування, який здійснювали за допомогою ELISA або скринінгу Fab-фрагментів з використанням врівноважуючого титрування розчинів (SET) після дозрівання афінності.

Експресію Fab-фрагментів, що кодуються pMORPH[®]x9_Fab_MH, у клітинах TG-1 здійснювали в культурах у колбах, що струшуються, використовуючи 750 мл 2×YT-середовища, доповненого 34 мкг/мл хлорамфеніколу. Культури струшували при 30 °C до досягнення значення ОП_{600 нм}, що становить 0,5. Експресію індукювали, додаючи 0,75мМ ІПТГ протягом 20 год. при 30 °C. Клітини руйнували за допомогою лізоциму і Fab-фрагменти виділяли за допомогою хроматографії з використанням Ni-NTA (фірма Qiagen, Гільден, Німеччина). Заміну буфера на 1 × 3ФР Дульбекко (рН 7,2) здійснювали за допомогою PD10-колонок. Зразки стерилізували фільтрацією (0,2 мкм, Millipore). Чистоту зразків у денатурованому відновленому вигляді визначали за допомогою ДСН-ПААГ (15 % гелі Criterion, фірма Biorad) і в нативному вигляді за допомогою гелі-фільтрації (HP-SEC). Концентрації білків визначали за допомогою УФ-спектрофотометрії (Krebs та ін., J Immunol Methods 254, 2001, сс. 67-84).

Відносно Fab-фрагментів загальні рівні експресії і процентний вміст мономерної фракції за даними SEC (гель-фільтрація) перебували в межах від прийнятних до високих для більшості ідентифікованих фрагментів антитіл. Експресували 64 батьківських Fab і вдалося очистити 61 Fab. 60 Fab з дозрілою афінністю очищали з одержанням продукту в міліграмових кількостях. Більша частина Fab мала високий рівень експресії і не мала тенденції до утворення агрегатів.

Приклад 3: Ідентифікація C5-специфічних антитіл за допомогою бібліотеки HuCAL GOLD[®]

Нижче викладено чотири методи твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), які використовували для скринінгу C5-зв'язувальних антитіл (які застосовували у вигляді бактеріальних BEL-лізатів або очищених Fab-фрагментів) у відношенні специфічних і "чужих" антигенів.

1. Скринінг у відношенні безпосередньо сенсibilізованих білком поверхонь

384-ямкові планшети Maxisorp (фірма Nunc, Рочестер, шт. Нью-Йорк, США) сенсibilізували, використовуючи по 20 мкл на лунку антигену в концентрації 2,5 мкг/мл (людський C5 і людські C3 і C4, що застосовуються як "чужі" білки) у 3ФР, рН 7,4 протягом ночі при 4 °C. У паралельному досліді планшети сенсibilізували, використовуючи по 20 мкл на лунку козячого

антитіла до людського IgG, специфічного для Fd-фрагменту, у концентрації 5 мкг/мл (фірма The Binding Site, Бірмінгем, Великобританія), розведеного в ЗФР, рН 7,4, для контролю рівня експресії Fab.

Планшети блокували за допомогою ЗФР/0,05 % Твін 20 (ЗФРТ), що містить 5 % порошкоподібного молока, протягом 1-2 год. при КТ. Після відмивань лунок ЗФРТ додавали BEL-екстракти, очищені отримані за допомогою HuCAL GOLD® Fab-фрагменти або контрольні Fab-фрагменти, розведені в ЗФР, та інкубували протягом 1 год. при КТ. Для виявлення зв'язування Fab застосовували антитіло до HIS6, зшите з пероксидазою (фірма Roche).

Для виявлення POD-кон'югатів застосовували флуорогенний субстрат QuantaBlu (фірма Pierce) згідно з інструкціями виробника. Між усіма стадіями інкубації лунки титраційних мікропланшетів відмивали тричі ЗФРТ, а після кінцевої інкубації з вторинним антитілом відмивали п'ять разів ЗФРТ. Флуоресценцію визначали за допомогою планшет-рідера Tecan Genios Pro.

2. Скринінг у розчині з використанням біотинільованих білків

Описаний нижче ELISA застосовували для скринінгу отриманих за допомогою HuCAL GOLD® Fab-фрагментів після пенінгу у розчині з використанням біотинільованих білків системи комплементу.

Планшети NeutrAvidin блокували за допомогою 1×Chemiblocker (фірма Chemicon), розведеного в ЗФР, протягом ночі при 4 °С. Ці планшети застосовували для скринінгу відносно зв'язування з людським C5 і "чужими" мішенями C3 і C4. У паралельному досліді 384-ямкові планшети Maxisorp (фірма Nunc, Рочестер, шт. Нью-Йорк, США) сенсibilізували, використовуючи по 20 мкл на лунку козячого антитіла до людського IgG, специфічного для Fd-фрагменту, у концентрації 5 мкг/мл (фірма The Binding Site, Бірмінгем, Великобританія), розведеного в ЗФР, рН 7,4. Ці планшети застосовували для контролю рівнів експресії Fab-фрагментів і неспецифічного зв'язування з біотином. Наступного дня сенсibilізовані планшети Maxisorp відмивали двічі ЗФРТ і блокували 3 % BCA в TBS протягом 1-2 год. при КТ. Отримані з периплазми BEL-екстракти, що містять Fab-фрагменти або очищені отримані за допомогою HuCAL GOLD® Fab-фрагменти, додавали як до планшетів типу NeutrAvidin, так і планшетах типу Maxisorp.

Потім у лунки планшетів типу NeutrAvidin додавали по 20 мкл на лунку біотинільованого людського C5 (для визначення специфічного зв'язування) і в паралельному досліді біотинільованих людських C3 і C4 (для визначення небажаного зв'язування). Біотинільовані антигени інкубували з отриманими за допомогою HuCAL GOLD® Fab-фрагментами протягом 1-2 год. при КТ. Потім біотинільований неспоріднений антиген трансферин додавали в планшети типу Maxisorp для контролю зв'язування з біотином Fab-фрагментів (у цьому випадку отримані за допомогою HuCAL® Fab-фрагменти попередньо іммобілізували з використанням антитіла до Fd).

Для виявлення застосовували наступні вторинні антитіла: кон'югований з комплексом лужна фосфатаза (AP)-стрептавідин F(ab')₂-фрагмент козячого антилюдського антитіла AffiniPure додавали в призначені для експресії планшети Maxisorp; кон'юговане з пероксидазою мишаче антитіло до HIS6 фірми Roche додавали в планшети NeutrAvidin і комплекс стрептавідин-лужна фосфатаза фірми ZYMED, додавали в планшети Maxisorp з біотинільованим трансферином.

Для виявлення AP-кон'югатів використовували флуорогенний субстрат типу AttoPhos (фірма Roche Diagnostics, Маннгейм, Німеччина), а для виявлення POD-кон'югатів використовували флуорогенний субстрат QuantaBlu (фірма Pierce) згідно з інструкціями виробника. Флуоресценцію оцінювали за допомогою планшет-рідера Tecan Genios Pro.

За допомогою зазначеного методу можна здійснювати скринінг у відношенні Fab до людського C5, які розпізнають людський C5 у розчині, і його можна застосовувати для виключення антитіл, що зв'язуються з біотиновим фрагментом антигенів-мішеней.

3. Визначення крос-реактивності з C5 макаки-крабоїда

Поліклональне C5-зв'язувальне антитіло (фірма US Biological, каталожний № C7850-24) застосовували для "захоплення" C5 макаки-крабоїда із сироватки макаки-крабоїда.

384-ямкові планшети Maxisorp сенсibilізували, використовуючи по 20 мкг/лунку поліклонального C5-зв'язувального антитіла в концентрації 5 мкг/мл у ЗФР, та інкубували протягом ночі при 4 °С. Наступного дня планшети відмивали 3× ЗФРТ і блокували, використовуючи по 100 мкл/лунку розріджувача (4 % BCA/ 0,1 % Твін 20/0,1 % Тритон-X 100/ ЗФР) протягом 2 год. при КТ. Сироватку макаки-крабоїда розводили з розрахунку 1:20 у розріджувачі (4 % BCA/0,1 % Твін 20/0,1 % Тритон-X 100/ ЗФР) (концентрація C5 макаки-крабоїда ~ 4 мкг/мл) і додавали з розрахунку 20 мкл/лунку у відмиті 2× ЗФРТ Maxisorp-планшети. Після інкубації протягом 1 год. при КТ планшети відмивали 3× ЗФРТ і додавали BEL-

лізати, що містять Fab-фрагменти, або очищені Fab-фрагменти, та інкубували протягом 1 год. при КТ. Планшети знову відмивали і додавали ідентифікуюче антитіло до HIS6-POD (фірма Roche, № 1965085). Додавали POD-субстрат, BM Blue, розчинний (фірма Roche Applied Science) і реакцію припиняли, додаючи 1М H₂SO₄. Абсорбцію оцінювали при 450 нм, використовуючи зчитувальний пристрій фірми BMG.

Приклад 4: Дозрівання афінності

1. Створення бібліотек для дозрівання афінності відібраних C5-зв'язувальних Fab-фрагментів

Для підвищення афінності та біологічної активності відібраних фрагментів антитіл L-CDR3- і H-CDR2-ділянки оптимізували паралельно шляхом касетного мутагенезу на основі сайтспрямованого мутагенезу з використанням тринуклеотидів (Virnekas та ін., Nucleic Acids Res 22, 1994, сс. 5600-5607), у той час як каркасні ділянки залишали в незміненому вигляді. Перед клонуванням для дозрівання афінності всі батьківські Fab-фрагменти переносили з відповідного експресійного вектора (pMORPH[®]x9_MH) у вектор, що застосовується у технології CysDisplay[™], pMORPH[®]25 за допомогою XbaI/EcoRI. pMORPH[®]25 створювали на основі дисплейного вектора pMORPH[®]23, що входить в NuCAL GOLD[®], шляхом видалення одного сайту BssHII, що виявляє інтерферуючий вплив на клонування бібліотеки, для оптимізації H-CDR2. Для оптимізації L-CDR3 батьківських Fab L-CDR3, каркасну ділянку 4 і константну область легкого ланцюга (405 пар основ) зв'язувальних агентів видаляли за допомогою BpiI/SphI і заміняли на популяцію диверсифікованих L-CDR3 у комбінації з каркасною ділянкою 4 і константною областю.

10 батьківських C5-зв'язувальних Fab-фрагментів розділяли на 7 пулів згідно з різними критеріями відбору і разом поєднували тільки Fab з однаковою каркасною ділянкою: (1) MOR07086; (2) MOR06525+6756 (однакова каркасна ділянка); (3) MOR06757; (4) MOR06763; (5) MOR07087; (6) MOR07091+7092 (однакова каркасна ділянка); (7) MOR07093+7094 (однакова каркасна ділянка).

Приблизно 1,5 мкг вектора, що містить індивідуальний Fab-фрагмент, і пул Fab лігували C5-кратним молярним надлишком вбудованого фрагменту, що несе диверсифіковані L-CDR3. У другому наборі бібліотек H-CDR2 (XhoI/BssHII) диверсифікували, у той час як з'єднувальні каркасні ділянки залишали в незміненому вигляді. Для здійснення моніторингу ефективності клонування батьківський H-CDR2 заміняли на імітатор перед клонуванням касети, що несе диверсифікований H-CDR2.

Суміші, отримані в результаті лігування різних бібліотек, вбудовували шляхом електропорації в клітини E.coli TOP10 F['] (фірма Invitrogen), одержуючи від 2×10⁷ до 2×10⁸ незалежних колоній. Бібліотеки ампліфіціювали. Для контролю якості з кожної бібліотеки довільно відбирали кілька індивідуальних клонів і секвенували за допомогою праймерів CFR84 (VL) та OCAL_Seq_Hp (V_H).

Як описано вище, створювали 7 підпулів з дозрілою афінністю і підтримували їх окремо в процесі наступної селекції.

Створювали 14 різних бібліотек для дозрівання афінності (одна бібліотека LCDR3 і одна бібліотека HCDR3 для кожного досліджуваного зразка або пулу) за допомогою стандартних процедур клонування і трансформації електрокомпетентних клітин E. coli TOP10F['] (фірма Invitrogen) диверсифікованими клонами. Розміри бібліотек були відповідні, що складаються з 2×10⁷ – 5×10⁸ клонів. Секвенування довільно відібраних клонів продемонструвало 100 %-ву різноманітність. Не були виявлені батьківські зв'язувальні агенти, але були виявлені похідні всіх відповідних батьківських вихідних зв'язувальних агентів. І, нарешті, роздільно одержували фаги всіх 14 бібліотек.

Таблиця 2

Узагальнені дані про бібліотеки для дозрівання (афінності)

MOR0	Дозрівання	Тип V _H /V _L	Розмір бібліотеки
6757	HCDR2	VH3	3,70×10 ⁷
6763	HCDR2	VH3	4,95×10 ⁷
7086	HCDR2	VH1A	1,58×10 ⁸
7087	HCDR2	VH1A	7,85×10 ⁷
6525+6756	HCDR2	VH5	5,22×10 ⁷
7091+7092	HCDR2	VH5	3,51×10 ⁷
7093+7094	HCDR2	VH2	2,01×10 ⁷

Продовження таблиці 2

MORO	Дозрівання	Тип V_H/V_L	Розмір бібліотеки
6757	LCDR3	Vkappa1	$1,89 \times 10^7$
6763	LCDR3	Vlambda2	$7,35 \times 10^7$
7086	LCDR3	Vlambda3	$7,54 \times 10^7$
7087	LCDR3	Vkappa1	$5,46 \times 10^7$
6525+6756	LCDR3	Vlambda2	$8,50 \times 10^7$
7091+7092	LCDR3	Vlambda3	$4,93 \times 10^8$
7093+7094	LCDR3	Vlambda2	$1,33 \times 10^8$

2. Одержання антитіл-фагів для дозрівання афінності

- Бібліотеки NuCAL[®] для дозрівання афінності ампліфіціювали в середовищі 2×YT, що містить 34 мкг/мл хлорамфеніколу і 1 % глюкози (2×YT-CG). Після зараження при значенні ОП_{600 нм} 0,5 з використанням фагів-хелперів VCSM13 (30 хв при 37 °C без струшування; 30 хв при 37 °C зі струшуванням при 250 об/хв) клітини центрифугували (4120×g; 5 хв; 4 °C), ресуспендували в 2×YT/34 мкг/мл хлорамфеніколу/50 мкг/мл канаміцину/0,25мМ ІПТГ і вирощували протягом ночі при 22 °C. Фаги двічі осаджували із супернатанту за допомогою ПЕГ, ресуспендували в 3ФР і застосовували для пенінгу дозрівання відповідно до описаного нижче методу.

3. Стандартний пенінг дозрівання в розчині з використанням біотинільованого білка C5

- Приблизно 10^{12} фагів, вивільнених зі створених для дозрівання афінності бібліотек, які були описані вище, піддавали пенінгу в дуже суворих умовах для відбору C5-специфічних Fab-фрагментів, що мають поліпшену афінність.
- Пенінг у розчині з використанням відповідних фагових пулів здійснювали або з використанням біотинільованого людського C5 або чергуючи біотинільований людський білок C5 і біотинільований білок C5 макаки-крабоїда. Для підвищення суворості пенінгу і для відбору варіантів з поліпшеною швидкістю дисоціації (офф-швидкість) знижували концентрацію антигену і подовжували період відмивання (умови відмивання представлено в таблиці 3).

Таблиця 3

Посилені умови відмивання в циклах селекції з використанням пенінгу дозрівання в розчині

Цикл селекції	Умови відмивання (модифіковані: більш суворі)
1-ий цикл	<ul style="list-style-type: none"> - 4× 3ФР/ 0,05 % Твін 5хв на ротаційному шейкері - 3× 3ФР/ 0,05 % Твін 15хв на ротаційному шейкері→ перенос на магнітні гранули, сенсibilізовані антигеном і фагом, у свіжу заблоковану пробірку - 4× 3ФР, швидко - 3× 3ФР 5хв на ротаційному шейкері→ перенос на магнітні гранули, сенсibilізовані антигеном і фагом, у свіжу заблоковану пробірку
2-й цикл	<ul style="list-style-type: none"> - 3× 3ФР/ 0,05 % Твін, швидко - 7× 3ФР/ 0,05 % Твін 15хв на ротаційному шейкері→ перенос на магнітні гранули, сенсibilізовані антигеном і фагом, у свіжу заблоковану пробірку - 3× 3ФР, швидко - 7× 3ФР 15хв на ротаційному шейкері→ перенос на магнітні гранули, сенсibilізовані антигеном і фагом, у свіжу заблоковану пробірку
3-й цикл	<ul style="list-style-type: none"> - 5× 3ФР/ 0,05 % Твін, швидко - 8× 3ФР/ 0,05 % Твін 15хв на ротаційному шейкері - 1× 3ФР/ 0,05 % Твін протягом ночі на ротаційному шейкері - 3× 3ФР/ 0,05 % Твін, швидко - 6× 3ФР/ 0,05 % Твін 15хв на ротаційному шейкері → перенос на магнітні гранули, сенсibilізовані антигеном і фагом, у свіжу заблоковану пробірку - 5× 3ФР, швидко - 8× 3ФР 15хв на ротаційному шейкері → перенос на магнітні гранули, сенсibilізовані антигеном і фагом, у свіжу заблоковану пробірку

Попередньо блокований фаг (суміш 1:2 з 2×Chemiblocker, інкубована протягом 1 год. при КТ) інкубували з низькою концентрацією біотинільованого білка C5 протягом 1-2 год. при КТ. Використовували стратегію пенінгу, аналогічну стандартному пенінгу в розчині, описаному вище. Комплекс фаг-антиген іммобілізували через біотиновий фрагмент C5 на попередньо

5 блоковані стрептавідинові магнітні гранули протягом 30 хв при КТ. Потім гранули відмивали в більш суворих умовах, ніж умови відмивання при звичайному пенінзі. Елюцію та ампліфікацію фагу здійснювали відповідно до описаного вище методу.

Другий і третій цикли селекції здійснювали згідно з протоколом, ідентичним для першого циклу, але з використанням більш суворих умов відмивання і більш низьких концентрацій

10 антигену. Для кожного розглянутого антитіла або пулу здійснювали кілька різних стратегій пенінгу. Для кожної стратегії пенінгу використовували умови різної суворості. Стратегії пенінгу узагальнено в таблиці 4.

Таблиця 4

Узагальнені дані про пенінг дозрівання в розчині 1783 і 1784 при використанні біотинільованого людського C5 і біотинільованого C5 макаки-крабоїда

№ пен- нінгу	Бібліотека	Тип пенінгу	Антиген для першого циклу	Антиген для другого циклу	Антиген для третього циклу	Концентрація антигену	Відмивання
1783.1	MOR06525+ 6756 HCDR2	розчин, стрепта- відин. гранули	людсь- кий C5	людсь- кий C5	людсь- кий C5	50нм людський/5нм людський/0,25н М людський	Модифіков. (більш суворі умови)
1783.2	MOR07086 HCDR2						
1783.3	MOR06763 HCDR2						
1783.4	MOR07087 HCDR2						
1783.5	MOR06525+ 6756 LCDR3						
1783.6	MOR07086 LCDR3						
1783.7	MOR06763 LCDR3						
1783.8	MOR07087 LCDR3						
1783.9	MOR06525+ 6756 HCDR2	розчин, стрепта- відин. гранули	людсь- кий C5	C5 макака	людсь- кий C5	25нм людський/5нм макака/ 0,25нм людський	Модифіков. (більше суворі умови)
1783.10	MOR07086 HCDR2						
1783.11	MOR06763 HCDR2						
1783.12	MOR06525+ 6756 LCDR3						
1783.13	MOR07086 LCDR3						
1783.14	MOR06763 LCDR3						

Продовження таблиці 4

№ пенінгу	Бібліотека	Тип пенінгу	Антиген для першого циклу	Антиген для другого циклу	Антиген для третього циклу	Концентрація антигену	Відмивання
1784.1	MOR06757 HCDR2	розчин, стрепта-відин. гранули	людський C5	людський C5	людський C5	50нМ людський/5нМ людський/0,25нМ людський	Модифіков. (більш суворі умови)
1784.2	MOR07091+7092 HCDR2						
1784.3	MOR07093+7094 HCDR2						
1784.4	MOR06757 LCDR3						
1784.5	MOR07091+7092 LCDR3						
1784.6	MOR07093+7094 LCDR3						
1784.7	MOR06757 HCDR2	розчин, стрепта-відин. гранули	людський C5	C5 макака	людський C5	25нМ людський/5нМ макака/0,25нМ людський	Модифіков. (більш суворі умови)
1784.8	MOR07091+7092 HCDR2						
1784.9	MOR07093+7094 HCDR2						
1784.10	MOR07087 HCDR2						
1784.11	MOR06757 LCDR3						
1784.12	MOR07091+7092 LCDR3						
1784.13	MOR07093+7094 LCDR3						
1784.14	MOR07087 LCDR3						

Після пенінгу дозрівання збагачені фагмідні пули субклонували в експресійному векторі pMORPH®x9_MH.

5 4. Перехресне клонування комбінації оптимізованих V_L (L-CDR3) з оптимізованими V_H (H-CDR2)

10 Для подальшого поліпшення афінності та ефективності поєднували незалежно оптимізовані важкі та легкі ланцюги зрілих антитіл, виведених з того самого батьківського клону (див., наприклад, Rauchenberger та ін., J. Biol. Chem. 278, 2003, сс. 38194-38205; Chen та ін., J. Mol. Biol. 293, 1999, сс. 865-881; і Schier та ін., J. Mol. Biol. 263, 1996, сс. 551-567). Цю процедуру, названу перехресним клонуванням, застосовували для зв'язувальних агентів, отриманих з тих самих батьківських клонів.

5. Результат скринінгу у відношенні афінності та пенінгу дозрівання

15 У цілому 2640 клонів, отриманих у результаті всіх проведених пенінгів, піддавали скринінгу у вигляді бактеріальних лізатів з метою поліпшення афінності до людського C5. Попередні дані про афінності одержували за допомогою титрування розчинів (SET), що врівноважує. На основі встановлених даних про афінності клони, виведені з кожного батьківського Fab-фрагменту або пулів Fab секвенували. У таблиці 5 представлені номери секвенованих клонів і кількість отриманих унікальних послідовностей для кожної умови пенінгу.

20

Таблиця 5

Узагальнені дані про афінності поліпшених клонів, відібраних для аналізу послідовностей

Батьківський клон/дозрівання	Антиген	Кількість секвенованих клонів	Кількість унікальних послідовностей	Батьківський клон унікальної послідовності
MOR06525+6756 HCDR2	hu/hu/hu	10	9	6525
MOR07086 HCDR2	hu/hu/hu	10	4	7086
MOR06763 HCDR2	hu/hu/hu	22	10	6763(8x), 7086(2x)
MOR07087 HCDR2	hu/hu/hu	10	4	7087
MOR06757 HCDR2	hu/hu/hu	10	0	
MOR07091+7092 HCDR2	hu/hu/hu	24	7	7092
MOR07093+7094 HCDR2	hu/hu/hu	10	10	7093
MOR06525+6756 LCDR3	hu/hu/hu	20	5	6756
MOR07086 LCDR3	hu/hu/hu	10	5	7086
MOR06763 LCDR3	hu/hu/hu	10	8	7086
MOR07087 LCDR3	hu/hu/hu	6	1	7086
MOR06757 LCDR3	hu/hu/hu	16	0	
MOR07091+7092 LCDR3	hu/hu/hu	6	6	7091(1x), 7092(5x)
MOR07093+7094 LCDR3	hu/hu/hu	10	9	7094
MOR06525+6756 HCDR2	hu/cyno/hu	10	8	6525
MOR07086 HCDR2	hu/cyno/hu	10	6	7086
MOR06763 HCDR2	hu/cyno/hu	22	5	6763
MOR06757 HCDR2	hu/cyno/hu	15	2	6757
MOR07091+7092 HCDR2	hu/cyno/hu	15	6	7091(3x), 7092(3x)
MOR07093+7094 HCDR2	hu/cyno/hu	10	10	7093
MOR07087 HCDR2	hu/cyno/hu	10	6	7087(5x), 7086(1x)
MOR06525+6756 LCDR3	hu/cyno/hu	12	0	
MOR07086 LCDR3	hu/cyno/hu	10	1	7086
MOR06763 LCDR3	hu/cyno/hu	10	0	
MOR06757 LCDR3	hu/cyno/hu	9	1	7094
MOR07091+7092 LCDR3	hu/cyno/hu	11	9	7091(6x), 7092(3x)
MOR07093+712094 LCDR3	hu/cyno/hu	10	7	7094
MOR07087 LCDR3	hu/cyno/hu	10	0	
Сума		338	139	

106. Аналіз послідовностей і селекція Fab-фрагментів з оптимізованою афінністю для одержання білка

- 5 Підтримували дуже високий рівень різноманітності, виділяючи похідні всіх 10 батьківських Fab-фрагментів. Визначали нуклеотидні послідовності важкого ланцюга (V_H) для 188 поліпшених клонів HCDR2 і варіабельних областей (V_L) для 150 поліпшених клонів LCDR3. Відбирали 87 унікальних послідовностей HCDR2 і 52 унікальні послідовності LCDR3 для детального аналізу різноманітності послідовностей зрілих CDR. Не здійснювали додаткову
- 10 характеризацію Fab-фрагментів, що містять можливі сайти глікозилювання в CDR.

Аналіз V_H - і V_L -послідовностей і дані про афінності продемонстрували, що з усіх 10

батьківських Fab-фрагментів отримані похідні з поліпшеною афінністю. З батьківських Fab-фрагментів MOR06525, MOR06757, MOR06763, MOR07087 і MOR07094 одержували тільки поліпшені клони HCDR2, а з батьківських MOR06756 і MOR07093 одержували тільки поліпшені клони LCDR3. MOR07086, MOR07091 і MOR07092 мали зрілі клони як V_H , так і V_L . Цей останній результат дозволив здійснювати перехресне клонування зрілих ланцюгів V_H і V_L . З усіх вивчених клонів відбирали 60 клонів з найбільш високою афінністю і найбільшою різноманітністю зрілих CDR для експресії Fab-фрагментів. Відібрані амінокислотні послідовності V_H і V_L , а також нуклеотидні послідовності представлено в таблиці 1.

Приклад 5: Конверсія IgG

1. Конверсія у формат людського IgG2

Для експресії повнорозмірного імуноглобуліну (Ig) фрагменти варіабельних областей важких (V_H) і легких (V_L) ланцюгів переносили з експресійних векторів pMORPH@x9_MH Fab у серії векторів pMORPH@2_h_Ig для людського IgG2. Для субклонування фрагменту V_H -області в pMORPH@2_h_IgG2 застосовували рестриктази MfeI і BspI. Субклонування фрагменту V_L -області в pMORPH@2_h_Igk здійснювали через сайти EcoRV і BspWI, а субклонування в pMORPH@2_h_Igλ2 здійснювали з використанням EcoRV і HpaI.

Усі 10 батьківських Fab-фрагментів (MOR06525, 6756, 6757, 6763, 7086, 7087, MOR07091, 7092, 7093 і 7094) перетворювали в людський IgG2. Експресували також IgG.

2. Конверсія у формат людського IgG1AA

Для експресії повнорозмірного імуноглобуліну (Ig) Fab-фрагменти варіабельних областей важких (V_H) і легких (V_L) ланцюгів переносили з експресійних векторів для Fab в експресійні вектори для IgG1. Застосовували рестриктази MfeI і BspI для субклонування фрагменту V_H -області в pMORPH@2_h_IgG1AA, у якому залишки лейцину в положеннях 234 і 235 заміни в результаті мутацій на залишки аланіну для того, щоб анулювати FcRγ-зв'язування і послабити ефекторні функції. Застосовували рестриктази EcoRV і HpaI для субклонування фрагменту V_L -області в pMORPH@2_h_Igλ2.

Наступні зрілі Fab-фрагменти з необхідним профілем субклонували у форматі людського IgG1AA: MOR07832, 7834, 7872, 7876, 7829, 7871, 7865, 7873, 7830, 7878, 7910. Для перехресного клонування у форматі IgG клітини трансфектували комбінаціями конструкцій легких і важких ланцюгів. Наприклад, MOR08114 являв собою продукт перетвореної в зародкову лінію (гуманізовану) важкого ланцюга з MOR07829 і зародкову лінію легкого ланцюга з MOR07871. У таблиці 6 узагальнені дані про найбільш придатні перехресно клоновані гуманізовані IgG.

Таблиця 6

Узагальнені дані про найбільш придатні перехресно клоновані гуманізовані IgG

MOR0 #	Гуманізовані V_H/V_L	V_H/V_L		Дозрілі CDR		формат
		V_H	V_L	Дозрілі VH	Дозрілі VL	
8114	так	7829	7871	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8125	так	7091	7873	-	7091/LCDR3	hulg1AA
8126	так	7829	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8127	так	7830	7873	7091/HCDR2	7091/LCDR3	hulg1AA
8128	так	7092	7898	-	7092/LCDR3	hulg1AA
8129	так	7909	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8130	так	7909	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA
8131	так	7910	7092	7092/HCDR2	-	hulg1AA
8132	так	7910	7878	7092/HCDR2	7092/LCDR3	hulg1AA

3. Короткочасна експресія та очищення людських IgG

Еукаріотичні клітини НКВ11 і НЕК293 трансфектували з використанням еквімолярного співвідношення ДНК експресійних векторів, що кодують важкі та легкі ланцюги IgG. Супернатант клітинної культури збирали в день 3 або день 7 після трансфекції та піддавали стандартній афінній хроматографії на білку А (rProteinA FF або Mabselect SURE, фірма GE Healthcare). Якщо не зазначено інше, то здійснювали заміну буфера на 1 × 3ФР Дульбекко (pH 7,2, фірма Invitrogen) і зразки стерилізували фільтрацією (0,2 мкм). Чистоту IgG аналізували у денатуруючих, відновлюючих і невідновлюючих умовах за допомогою ДСН-ПААГ або з використанням біоаналізатора фірми Agilent, а в нативному стані – за допомогою HP-SEC.

Приклад 6: Перетворення в зародкову лінію (гуманізування)

Конструкції IgG гуманізували шляхом сайтспрямованого мутагенезу за допомогою набору для сайтспрямованого мутагенезу Quickchange® (фірма Stratagene). N-кінцевий DI MOR08111 VL2 заміняли на ES для того, щоб відповідати послідовності людської зародків лінії, а також для того, щоб уникнути присутності кінцевого залишку Q (N-кінцевий залишок Q може утворювати піроглутамін). N-кінцевий DI MOR08110 VL3, MOR08113 VL3 і MOR08114 VL3 гуманізували з утворенням SY, найпоширенішої послідовності в людських генах λ 3. N-кінцевий QVQ MOR08111 VH2 гуманізували з одержанням EVT для того, щоб відповідати гену λ 2 і уникнути присутності кінцевого Q. N-кінцевий Q в MOR08109 VH5, MOR08110 VH5, MOR08113 VH5 і MOR08114 VH5 також заміняли в результаті мутації на E.

Каркасні послідовності MOR08109 VL3 синтезували таким чином, щоб вони відповідали людському гену λ 3j і клонували в експресійному векторі за допомогою сайтів рестрикції NheI і HpaI. Порівняльний аналіз первинної структури послідовностей варіабельних областей антитіл і найбільш близько споріднених послідовностей людської зародкової лінії, що їм відповідають, представлений на фіг. 1.

Приклад 7: Визначення афінності

1. Визначення значень K_{on}/K_{off} і K_D антитіл до людського C5 за допомогою резонансу поверхневого плазмону (Biacore-аналіз)

Було встановлено, що антитіла до Fab, що застосовуються для іммобілізації Fab-фрагментів з чіпом, що використовується в Biacore-аналізі, по-різному впливали на афінність до зв'язування кожного Fab-фрагменту з людським C5, що утрудняло проведення порівняння Fab-фрагментів один з одним. Biacore-аналіз здійснювали з використанням антитіл у вигляді IgG.

CM4-чіп сенсibiliзовали 50 мкг/мл козячого антитіла до людського Fc (500-2000 RU) в 10мМ ацетатному буфері, pH 4,5, використовуючи стандартну амінову комбінацію за допомогою EDC-NHS. Кожний IgG до людського C5 іммобілізували на чіпі в HBS-EP-буфері при постійній швидкості потоку, що становить 10 мкл/хв під час контакту, створюючи щільність ліганда близько 20 RU. Після іммобілізації анти-hu C5 IgG ін'єктували в різних концентраціях, що становлять від 0,156 до 2,5 нМ, людський C5 або C5 макаки-крабоїда. Кожний цикл здійснювали з двома стадіями регенерації за допомогою фосфорної кислоти. Усі погони здійснювали при 25 °C в 1× HBS-EP-буфері. Отримані сигнали впорядковували за допомогою подвійного контролю, віднімаючи значення показника переломлення зі значень для контрольної проточної комірки і значень, отриманих на стадії зв'язування без аналізованої речовини. Дані одержували при 10 Гц і аналізували за допомогою програми Biacore T100 Evaluation Software, версія 1.1 (фірма GE). У цій програмі використовується аналіз методом глобального підбору для визначення констант швидкості та афінності для кожної взаємодії.

Оцінювали специфічність антитіл. Краще значення K_{on} і K_{off} , що характеризують зв'язування з людським C5 і C5 макаки-крабоїда, мали наступні значення: $K_{on} > 1 \times 10^5$, $K_{off} < 1 \times 10^{-4}$. Ці вимірювання здійснювали за допомогою Biacore-аналізу гуманізованих IgG і отримані дані представлено в таблиці 7.

Таблиця 7

Значення K_D , K_{on} і K_{off} гуманізованих IgG за даними Biacore-аналізу

Остаточне антитіло до C5 у вигляді IgG	Зразок C5	k_a [1/Мс]	k_d [1/с]	K_D [нМ]
MOR08109	huC5	2,13E+06	2,56E-05	12
	cytoC5	1,23E+06	4,49E-05	37
MOR08110	huC5	4,15E+06	4,69E-05	12
	cytoC5	1,81E+06	9,24E-05	60
MOR08111	huC5	1,00E+06	3,07E-05	31
	cytoC5	8,91E+05	1,28E-04	144
MOR08113	huC5	2,51E+06	6,77E-05	28
	cytoC5	1,53E+06	1,27E-04	83
MOR08114	huC5	2,09E+06	3,12E-05	15
	cytoC5	1,06E+06	3,13E-05	31
5G1.1	huC5	1,29E+06	7,22E-05	56

2. Визначення афінності на пікомолярному рівні з використанням титрування розчинів (SET), що врівноважує, для очищених Fab або Fab, присутніх у бактеріальних лізатах (метод фірми

Meso Scale Discovery (MSD-метод))

Для визначення значення K_D з використанням титрування розчинів (SET), що врівноважує, застосовували Fab, що містять мономери фракції білка (вміст мономерів принаймні 90 % при аналізі за допомогою аналітичної гель-фільтрації (SEC); Superdex75, фірма Amersham Pharmacia). Визначення афінності в розчині здійснювали в цілому згідно з методом, описаним у літературі (Friguet та ін., J. Immunol Methods 77, 1985, сс. 305-319). Для підвищення чутливості і точності методу SET метод змінили, використовуючи замість класичного ELISA засновану на застосуванні ECL-технології (Haenel та ін., Anal Biochem 339, 2005, сс. 182-184).

1 мг/мл козячих, специфічних для людського (Fab)₂-фрагменту антитіл (фірма Dianova) мітили за допомогою ECL сульфо-TAGTM NHS-епіру (фірма Meso Scale Discovery, Гетерсберг, шт. Меріленд, США) згідно з інструкціями виробника. Експерименти здійснювали в титраційних поліпропіленових мікропланшетах, використовуючи 3ФР, рН 7,4, доповнений 0,5 % БСА і 0,02 % Твін 20, як буфер для аналізу. Немічений антиген розводили за допомогою серійного дворазового розведення, починаючи з концентрації щонайменше в 10 разів більш високої, ніж значення K_D . Лунки без антигену використовували для визначення значення B_{max} ; лунки, що не містять ні антигену, ні Fab, використовували для визначення фонових рівнів. Після додавання, наприклад, 10пМ Fab (кінцева концентрація в кінцевому об'ємі 60 мкл), суміш інкубували протягом ночі при КТ. Концентрація, у якій вносили Fab, була близькою або більш низькою, ніж очікуване значення K_D .

Стрептавідинові планшети для MSD-аналізу (MSD-планшет) сенсibiliзували, використовуючи 0,2 мкг/мл біотинільованого людського С5 (30 мкл/лунку) і блокували 5 % БСА в 3ФР. Потім урівноважені зразки переносили в ці планшети (30 мкл на лунку) та інкубували протягом 20 хв. Після відмивання в MSD-планшет додавали з розрахунку 30 мкл/лунку мічене за допомогою ECL сульфо-мітки ідентифікуюче антитіло (козяче антитіло до людського (Fab)₂) у кінцевім розведенні 1:1500 та інкубували протягом 30 хв на шейкері Еппендорфа (700 об/хв).

Після відмивання та додавання 30 мкл/лунку робочого буфера (MSD Read Buffer Т) з поверхнево-активною речовиною оцінювали електрохемлюмінісцентні сигнали за допомогою пристрою Sector Imager 6000 (фірма Meso Scale Discovery, Гетерсберг, шт. Меріленд, США).

Дані аналізували за допомогою програми XLFit (IDBS), застосовуючи звичайні апроксимуючі моделі. Для оцінки даних, тобто визначення значення K_D молекул Fab використовували наступну апроксимуючу модель (модель Abraham та ін., 16, модифікована згідно 200515): $y = B_{max} - (B_{max} / (2 \times cFab)) \times (x + cFab + K_D - \sqrt{(x + cFab + K_D) \times (x + cFab + K_D) - 4 \times x \times cFab})$; де cFab: концентрація Fab, що застосовується; x: загальна концентрація розчинного антигену, що застосовується (сайти зв'язування); sqrt: квадратний корінь. За допомогою описаних вище умов аналізу (для мономерів) визначали афінність Fab, що зв'язуються з С5, з оптимізованою афінністю.

Батьківські Fab-фрагменти

Для додаткової характеристики С5-зв'язувальних антитіл визначали афінність батьківських Fab-фрагментів до людського С5. Оскільки характеристика була сфокусована на ефективності, яку оцінювали за допомогою аналізу на гемолітичну активність, оцінку афінності здійснювали тільки для найбільш активних Fab. Для надійної оцінки одновалентної афінності використовували тільки ті партії Fab-фрагментів, для яких виявлено, що мономерна фракція становила ≥ 90 % при оцінці за допомогою кількісної гель-фільтрації.

Дані про афінності 10 батьківських Fab, які включені в експеримент по дозріванню афінності, узагальнено в таблиці 8. Афінність перебувала на рівні від 72пм до 3,7нм.

Таблиця 8

Афінність 10 батьківських Fab, визначена за допомогою SET

Номер MOR0	Результати, отримані методом SET
	K_D [пМ]
6525	72
6756	1521
6757	1186
6763	820
7086	108
7087	3793
7091	324
7092	229
7093	576
7094	1364
3207 (негативний контроль)	зв'язування відсутнє

(n=1)

Зрілі Fab-фрагменти

- 5 Одновалентну афінність очищених Fab до людського C5 оцінювали за допомогою SET. Афінність перебувала в нижньому пікомолярному діапазоні і найбільш висока афінність виявлена для похідних MOR07086, 7091, 7092 і 7093. Наступна оцінка афінності цих похідних до C5 макаки-крабоїда дозволила встановити, що афінність перебуває в діапазоні пікомолярних величин від середнього до низького рівня.

- 10 Процес дозрівання афінності виявився дуже ефективним і дозволив одержати популяцію зв'язувальних агентів з помітно поліпшеною афінністю. У таблиці 9 узагальнені дані про афінності до людського C5 і C5 макаки-крабоїда зв'язувальних агентів з максимально поліпшеними характеристиками. Деякі Fab характеризувалися значенням K_D у відношенні людського C5 ≤ 30 пМ і у відношенні C5 макаки-крабоїда ≤ 150 пМ.

- 15 Таблиця 9. Узагальнені дані про афінності до людського C5 і C5 макаки-крабоїда для Fab-фрагментів, що мають найбільшою мірою поліпшену афінність

MOR	дозріваний	SET hu C5 (n=1-2)	SET cyno C5 (n=1)	MOR	дозріваний	SET hu C5 (n=1-2)	SET cyno C5 (n=1)
		K_D [пМ]	K_D [пМ]			K_D [пМ]	K_D [пМ]
6525		273 / 29		7871	LCDR3	3	4
7813	HCDR2	437		7872	LCDR3	2	3
7814	HCDR2	137		7873	LCDR3	13 / 13	6
7816	HCDR2	116		7874	LCDR3	35	8
6757		3650 / 1245		7092		96	481
7818	HCDR2	491	70	7831	HCDR2	10	36
7907	HCDR2	179		7832	HCDR2	4	13
6763		673 / 962		7909	HCDR2	7	18
7820	HCDR2	62		7910	HCDR2	27	31
7086		12 / 65	10	7876	LCDR3	78	60
7821	HCDR2	7	39	7877	LCDR3	29	144
7822	HCDR2	5	14	7878	LCDR3	33	70
7823	HCDR2	5	15	7879	LCDR3	25	122
7824	HCDR2	55 / 130		7093		431 / 992	3146
7864	LCDR3	22	974	7833	HCDR2	47	107
7865	LCDR3	10	88	7834	HCDR2	4	15
7866	LCDR3	10	191	7835	HCDR2	29	28
7867	LCDR3	19	154	7836	HCDR2	11	
7868	LCDR3		384	7890	HCDR2	46	
7869	LCDR3	2	83	7094			
7870	LCDR3	12	500	7880	LCDR3	13	13
7087		120		7881	LCDR3	88	
7827	HCDR2	361		7882	LCDR3	70	
7828	HCDR2	2477 / 1730		7883	LCDR3	49	
7091		135 / 138	704	7884	LCDR3	83	
7829	HCDR2	429	116	7885	LCDR3	35	
7830	HCDR2	399	75				
7908	HCDR2	15*	39*				

критерій: K_D huC5 <30 пМ; cynoC5 <150 пМ
 * великий розкид (результати вимірювань недостовірні)

3. Визначення K_D молекул IgG за допомогою титрування розчинів (SET), що врівноважує Афіність гуманізованих IgG (формат людського IgG1AA) до людського C5 і C5 макаки-крабоїда визначали за допомогою SET відповідно до описаного нижче методу. Аналогічні набори даних, отриманих у двох незалежних експериментах, продемонстрували більш високу афіність IgG, що мають найкращі характеристики до людського C5, ніж IgG 5G1.1, що застосовуються як контроль (див. US 6355245). Отримані в підсумку IgG мали афіність до людського C5, що становить від 1 до 14пМ, і афіність до C5 макаки-крабоїда, що становить від 3 до 29пМ.

Таблиця 10

Значення K_D , встановлені для отриманих у підсумку IgG, що мають найкращі характеристики (формат людського IgG1AA) за допомогою SET

		1-е вимірювання		2-е вимірювання	
		людський C5	C5 макаки-крабоїда	людський C5	C5 макаки-крабоїда
		K_D [пМ]	K_D [пМ]	K_D [пМ]	K_D [пМ]
hulG1AA гуманізований	MOR08109	13	2	6	6
	MOR08110	18	3	8	8
	MOR08111	14	3	17	17
	MOR08113	29	8	16	16
	MOR08114	5	2	4	4
HulG2/4 (контрольний IgG)	5G1.1	24	зв'язування відсутнє	19	зв'язування відсутнє

Для визначення K_D за допомогою титрування розчинів (SET), що врівноважує, використовували мономерні фракції білка IgG (вміст щонайменше 90 % при аналізі за допомогою аналітичної SEC MALS; Tosoh TSKgel G3000SWXL, Wyatt Treos miniDAWN). Визначення афіності в розчині здійснювали в цілому згідно з методом, описаним у літературі (Friguet та ін., J. Immunol Methods 77, 1985, сс. 305-319). Для підвищення чутливості і точності методу SET метод змінили, використовуючи замість класичного ELISA засновану на застосуванні ECL-технології (Haenel та ін., Anal Biochem 339, 2005, сс. 182-184).

1 мг/мл козячих, специфічних для людського (Fab)₂-фрагменту антитіл (фірма Dianova) мітили за допомогою ECL сульфо-TAGTM NHS-епіру (фірма Meso Scale Discovery, Гетерсберг, шт. Меріленд, США) згідно з інструкціями виробника. Експерименти здійснювали в титраційних поліпропіленових мікропланшетах, використовуючи 3ФР, pH 7,4, доповнений 0,5 % БСА і 0,02 % Твін 20, як буфер для аналізу. Немічений антиген розводили за допомогою серійного 2n- або 1,75 n-кратного розведення, починаючи з концентрації щонайменше в 10 разів більш високої, ніж значення K_D . Лунки без антигену використовували для визначення значення B_{max} ; лунки, що не містять ні антигену, ні Fab, використовували для визначення фоновому рівня. Після додавання, наприклад, 10пМ IgG (кінцева концентрація в кінцевому об'ємі 60 мкл), суміш інкубували протягом ночі при 4°C. Концентрація, у якій вносили IgG, була близькою або більш низькою, ніж очікуване значення K_D .

Стрептавідинові MSD-планшети сенсibilізували, використовуючи 0,2 мкг/мл біотинільованого людського C5 (30 мкл/лунку) і блокували 5 % БСА в 3ФР. Потім урівноважені зразки переносили в ці планшети (30 мкл на лунку) та інкубували протягом 20 хв. Після відмивання в MSD-планшет додавали з розрахунку 30 мкл/лунку, мічене за допомогою ECL сульфо-мітки ідентифікуюче антитіло (козяче антитіло до людського (Fab)₂) у кінцевому розведенні 1:1500 та інкубували протягом 30 хв на шейкері Еппендорфа (700 об/хв).

Після відмивання та додавання 30 мкл/лунку робочого буфера (MSD Read Buffer T) з поверхнево-активною речовиною оцінювали електрохемлюмінісцентні сигнали за допомогою пристрою Sector Imager 6000 (фірма Meso Scale Discovery, Гетерсберг, шт. Меріленд, США).

Дані аналізували за допомогою програми XLFit (IDBS), застосовуючи звичайні апроксимуючі моделі. Для оцінки даних, тобто визначення значення K_D молекул IgG, застосовували наступну апроксимуючу модель для IgG (модифікована згідно Piehler та ін., 17, 1997): $y = B_{max} / (1 + (x/K_D)^2)$; де $clgG$ = концентрація повної молекули IgG (без сайтів зв'язування), що застосовується; x = загальна концентрація розчинного антигену (сайти зв'язування), що застосовується; \sqrt{x} : квадратний

корінь.

Приклад 8: Характеризація за допомогою аналізів на гемолітичну активність

Аналіз на гемолітичну активність являє собою основний функціональний аналіз, який дозволяє оцінювати активацію комплементу, і який застосовували для оцінки здатності молекул МАТ і Fab до людського C5 блокувати лізис еритроцитів (RBC), що викликається активацією шляху системи комплементу (див., наприклад, Evans та ін., Mol. Immunol 32, 1995, сс. 1183-1195; Thomas та ін., Mol Immunol 33, 1996, сс. 1389-1401; Rinder та ін., J Clin Invest 96, 1995, сс. 1564-1572). У цілому, для аналізу класичного шляху застосовують сенсibilізовані еритроцити як мішені для лізису білками комплементу, які присутні в сироватці. Цей аналіз становить інтерес для характеризації та скринінгу МАТ, що мають високу афінність до людського C5.

1. Класичний шлях

Необхідну кількість курячих еритроцитів відмивали 4 рази холодним желатиновим-вероналовим буфером (GVB++) і ресуспендували до концентрації 5×10^7 клітин/мл. Для сенсibilізації клітин до суспензії еритроцитів додавали кролячий IgG до chRBC до кінцевої концентрації 1 мкг/мл IgG. Після інкубації протягом 15 хв на льоду сенсibilізовані chRBC центрифугували, відмивали двічі GVB++ і розводили до $8,33 \times 10^7$ клітин/мл.

Для аналізу на гемолітичну активність використовували круглодонні 96-ямкові планшети. Антитіла розводили в буфері GVB++ і додавали в лунки (при розрахунках необхідної концентрації C5-зв'язувальних Ат ухвалювали, що зразок слід дворазово розводити, коли додають сироватку). Додавали 50 мкл 40 %-вої людської сироватки (розведеної в GVB++) до 50 мкл розведень антитіл, одержуючи кінцеву концентрацію сироватки, що застосовується для аналізу, 20 %. Підготовляли наступні контрольні і "порожні" (що не містять клітин) лунки: контрольні лунки: I) 0 % лізис у контролі → 100 мкл GVB++, II) 100 % лізис у контролі → 100 мкл 0,1 % NP-40, III) 20 % сироватки у контролі → 100 мкл 20 % сироватки (0 % Ат у контролі). "Порожні" лунки: I) 20 % сироватки в "порожній" лунці → 100 мкл 20 % сироватки, II) GVB++ в "порожній" лунці → 100 мкл GVB++, III) NP-40 в "порожній" лунці → 100 мкл 0,1 % NP-40.

$2,5 \times 10^6$ (30 мкл) сенсibilізованих chRBC/лунку додавали в усі лунки, що містять зразок, і контрольні лунки. В "порожні" лунки додавали ЗФР замість клітин. Планшет для аналізу інкубували протягом 30 хв при 37 °C, центрифугували (2000 об/хв, 5 хв) і 85 мкл супернатанту переносили в новий круглодонний 96-ямковий планшет. Новий планшет центрифугували (2000 об/хв, 3 хв) з одержанням продукту без яких-небудь пухирців. Вивільнення гемоглобіну оцінювали, визначаючи абсорбцію при 415 нм. Відсоток гемолізу розраховували відносно контрольних і "порожніх" лунок за допомогою наступного рівняння:

$$\% \text{ гемолізу} = 100 \times \frac{OD \text{ зразка} - OD \text{ негативного контролю}}{OD \text{ позитивного контролю} - OD \text{ негативного контролю}}$$

де

$$OD \text{ зразка} = [середня OD_{\text{зразка}}] - [середня OD_{20\% \text{ сироватки порожня}}]$$

$$OD \text{ негативного контролю} = [середня OD_{0\% \text{ лізису}}] - [середня OD_{GVB++ \text{ порожня}}]$$

$$OD \text{ позитивного контролю} = [середня OD_{100\% \text{ лізису}}] - [середня OD_{NP-40 \text{ порожня}}]$$

За допомогою зазначеної процедури можна ідентифікувати антитіла до людського C5, які мали здатність інгібувати лізис еритроцитів. Для скринінгу відносно перехресної реактивності з C5 макаки-крабоїда здійснювали класичний шлях з використанням 5 % сироватки макаки-крабоїда.

2. Альтернативний шлях

Аналіз на гемолітичну активність для оцінки альтернативного шляху, здійснювали аналогічно аналізам на гемолітичну активність для оцінки класичного шляху. Для аналізу альтернативного шляху використовували кролячі клітини RBC, при цьому не було необхідності сенсibilізувати клітини. Кролячі RBC відрізняються від курячих RBC тим, що вони мають чутливість до лізису, що викликається альтернативним шляхом системи комплементу.

Робочий буфер являв собою GVB++, доповнений 10мМ ЕГТК і 5мМ Mg^{++} , оскільки C5-конвертаза альтернативного шляху є Mg^{++} -залежною, а C5-конвертаза класичного шляху є Ca^{++} -залежною.

Аналіз на гемолітичну активність, опосередковувану альтернативним шляхом, здійснювали з використанням: I) 20 % людської сироватки, II) 100пм людського C5, доданого до 20 % людської сироватки з дефіцитом C5, III) 0,025 % сироватки макаки-крабоїда, доданої до 20 % людської сироватки з дефіцитом C5, IV) 100пм IC5 макаки-крабоїда, доданого до 20 % людської сироватки з дефіцитом C5, V) 10 % сироватки макаки-крабоїда. Ці варіанти використовували

для скринінгу антитіл з високою афінністю до білків C5 людини і макаки-крабоїда, які мали здатність інгібувати дуже ефективно лізис еритроцитів, що індукується альтернативним шляхом системи комплементу.

3. Аналізи на гемолітичну активність з використанням батьківських Fab-фрагментів

Аналізи на гемолітичну активність застосовували як основний біофункціональний аналіз для оцінки здатності МАт до людського C5 блокувати опосередковуваний комплементом лізис еритроцитів. C5-конвертаза розщеплює C5 з утворенням C5a-пептиду і C5b-фрагменту, який потім включається в мембраноатакуючий комплекс (MAC), що приводить до лізису клітин. C5-конвертаза класичного шляху, утворена комплексом C3bc4bc2a, має структуру, відмінну від структури C5-конвертази альтернативного шляху, утвореної комплексом C3bC3bBb. Створені за допомогою бібліотеки NuCAL GOLD[®] антитіла можуть інгібувати як класичний, так і альтернативний шлях, але вони сфокусовані на альтернативному шляху, оскільки у виникненні AMD беруть участь головним чином компоненти альтернативного шляху (фактор Н, фактор В і гени, споріднені фактору Н).

Аналізи класичного та альтернативного шляхів здійснювали з використанням 20 % людської сироватки (~80нм C5). Для підвищення чутливості аналізів альтернативного шляху при створенні винаходу розроблені нові формати аналізу. 10-100пм очищений людський C5 або 0,025 % сироватки макаки-крабоїда (~100нм IC5 макаки-крабоїда) додавали в людську сироватку з дефіцитом C5 (але що містить всі інші компоненти сироватки і системи комплементу).

З даних, представлених на фіг. 2, видно, що при додаванні в людську сироватку з дефіцитом C5 очищеного людського C5 у концентраціях 10 і 100пм виявлений значний гемоліз. Сироватку макаки-крабоїда додавали в людську сироватку з дефіцитом C5 для оцінки перехресної реактивності. З даних, представлених на фіг. 3, видно, що додавання 0,025 % сироватки макаки-крабоїда (~100пм C5) у людську сироватку з дефіцитом C5 відновлює гемолітичну активність.

Класичний шлях

Першу селекцію Fab здійснювали відносно класичного шляху (20 % людської сироватки). Приблизно половина з 61 очищеного батьківського Fab мала інгібуючу активність від слабкої до сильної відносно класичного шляху. Значення IC₅₀, що мають найбільш високу інгібуючу активність Fab становили від 35 до 900нМ.

Були проведені аналізи, у яких отримані співпадаючі результати (див. фіг. 4). % гемолізу розраховували з урахуванням контрольних і "порожніх" лунок. Інгібування Fab-фрагментами лізису клітин порівнювали з максимальним лізисом, що викликається 20 % людської сироватки (=100 %). Людський Fab, що не має відношення до справи (що зв'язується з лізоцимом білка курячого яйця MOR03207) застосовували як негативний контроль, а моноклональне антитіло у вигляді IgG до людського C5 (фірма Quidel) застосовували як позитивний контроль. На фіг. 4 представлено приклад з використанням Fab-фрагментів, що мають найбільш високу інгібуючу активність.

Альтернативний шлях

Fab-фрагменти, для яких виявлена інгібуюча активність при оцінці відносно класичного шляху, оцінювали також відносно альтернативного шляху. Аналізи на гемолітичну активність здійснювали з використанням 100пм людського C5 або 0,025 % сироватки макаки-крабоїда, яку додавали до людської сироватки з дефіцитом людського C5. Значення IC₅₀, отримані в аналізах з використанням людського C5 в альтернативному шляху, становили від 0,1 до 90нМ (прикладі результатів аналізів, які здійснювали з використанням найбільш прийнятних Fab-фрагментів, представлені на фіг. 5).

Антитіло, що застосовується як позитивний контроль в класичному шляху (антитіло до людського C5, фірма Quidel), не мало інгібуючої дії при оцінці в альтернативному шляху. З цієї причини антитіло до фактора Р системи комплементу (фірма Quidel) застосовували як позитивний контроль. Як видно з фіг. 5, MOR07086 мав найбільш високу інгібуючу активність, і обробка даних за допомогою системи NVS підтвердила його більш високу ефективність у порівнянні з контрольним антитілом 5G1.1.

Для оцінки перехресної реактивності з системою макаки-крабоїда здійснювали аналіз на гемолітичну активність, пов'язаний з альтернативним шляхом, з використанням 0,025 % сироватки макаки-крабоїда, доданої до людської сироватки з дефіцитом C5. Порівняння з 5G1.1 виявилось неможливим, оскільки антитіло 5G1.1 не розпізнавало C5 макаки-крабоїда. Антитіло до фактора Р використовували як позитивний контроль. Результати аналізів продемонстрували, що значення IC₅₀ становили від 0,1 до 400нМ для Fab-фрагментів, що мають найбільш високу інгібуючу активність. І в цьому варіанті MOR07086 виявився найбільш ефективним (див. фіг. 6).

Вагома інгібуюча активність Fab-фрагментів виявлена як при дослідженні класичного, так і альтернативного шляху. У таблиці 11 нижче узагальнені результати аналізів на гемолітичну активність для 22 найбільш прийнятних Fab-фрагментів. Для більш надійного порівняння результатів різних експериментів лізис, що викликається 20 % людської сироватки, приймали за 100 %.

Таблиця 11

Узагальнення результатів аналізів на гемолітичну активність з використанням найбільш прийнятних Fab-фрагментів

MOR №	IC ₅₀ [нМ] MOR			IC ₅₀ [нМ] NVS		
	CP (людський) стандартизоване	AP (0,1нМ IC5) (людський) стандартизоване	AP (0,025нМ сироватки макака) (макак) стандартизоване	CP (людський) стандартизоване	AP (0,1нМ IC5) (людський) стандартизоване	AP (0,025нМ сироватки макака) (макак) стандартизоване
6525	190	15	11	185	7	5
6756	320	80	400	225	70	2500
6757	500	90	30	305	130	25
6763	250	45	110	195	20	360
6764	н.о.	50	н.о.	н.о.	25	30 % інгіб.
6776	>4000	40		н.о.	20*	50 % інгіб.
6952	90	20	>1000	110	15	200
6961	100	25	600	85	15	30
7081	180	5	40 % інгіб.	170	3	10
7082	70	2,5	1	90	1	1
7083	100	30	300	140	10	5
7084	120	10	1,2	160	5	1,5
7086	35	0,2/0,2	0,2/0,4	85	0,1	0,1
7087	>4000	50	100	775	10	1
7088	110	15	230	130	5	15
7089	150	75	900	250	20	50
7090	105	20	10	120	10	1
7091	82	7	40	110	3	4
7092	100	1	1,5	90	0,5	1,5
7093	>4000	7	190	230	5	15
7094				770	40	190
7095*	120*	0,5**	1,3**	н.о.		

* не очищене у вигляді МН-вектора

** у вигляді рМх9_FS

4. Аналізи на гемолітичну активність з використанням зрілих Fab-фрагментів

Класичний шлях

10 (1) Класичний шлях при використанні 20 % людської сироватки

Оцінювали активність зрілих (з дозрілою афінністю) Fab-фрагментів відносно класичного шляху з використанням 20 % людської сироватки. Для похідних MOR07086, 7091, 7092 і 7093 виявлена найбільш висока ефективність (значення IC₅₀ перебували в нижньому нм-діапазоні). Нащадки MOR07091, 7092 і 7093 мали в значній мірі поліпшену ефективність. На фіг. 7 представлені приклади результатів аналізів на гемолітичну активність з використанням похідних MOR07086, 7091, 7092 і 7093.

15

(2) Класичний шлях при використанні 5 % сироватки макаки-крабоїда

20 Аналізи шляху системи комплементу здійснювали також у присутності 5 % сироватки макаки-крабоїда для визначення перехресної реактивності. Похідні MOR07086, 7091, 7092 і 7093 мали здатність дуже ефективно інгібувати лізис еритроцитів. Клон MOR03207 (Fab до лізоциму), що застосовується як негативний контроль, не чинив впливу на шлях системи

комплементу. Результати цих аналізів представлені на фіг. 8.

Альтернативний шлях

(1) Альтернативний шлях при використанні 100пм людського C5

Зрілі Fab-фрагменти оцінювали в аналізах на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 100пМ людського C5. Для деяких похідних MOR06525, 6757, 6763 і 7087 виявлено підвищення ефективності у порівнянні з батьківськими клонами. Виведені з MOR07086, 7091, 7092, 7093 і 7094 Fab-фрагменти мали найбільш високу ефективність (значення IC_{50} перебували в нижньому нм-діапазоні). Нащадки MOR07091, 7092, 7093 і 7094 мали в значній мірі поліпшену ефективність, багато хто з них виявився більш ефективним, ніж контрольне антитіло 5G1.1. На фіг. 9 представлені приклади результатів аналізів на гемолітичну активність для Fab-фрагментів з дозрілою афінністю і 5G1.1.

(2) Альтернативний шлях при використанні 20 % людської сироватки

Зрілі Fab-фрагменти оцінювали в аналізах на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 20 % людської сироватки. Виведені з MOR07086, 7091, 7092 і 7093 Fab-фрагменти мали найбільш високу інгібуючу активність. Багато з цих Fab-фрагментів мали більш високу інгібуючу активність, ніж 5G1.1. На фіг. 10 представлені приклади результатів аналізів на гемолітичну активність для Fab-фрагментів з дозрілою афінністю і контрольного антитіла 5G1.1.

(3) Альтернативний шлях при використанні 100пм IC5 макаки-крабоїда

Зрілі Fab-фрагменти оцінювали в аналізах на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 100пм IC5 макаки-крабоїда, доданого до 20 % людської сироватки з дефіцитом C5. Виведені з MOR07091, 7092 і 7093 Fab-фрагменти мали найбільш високу інгібуючу активність; антитіло 5G1.1 не давало перехресної реакції на C5 макаки-крабоїда. На фіг. 11 представлені приклади результатів аналізів на гемолітичну активність для Fab-фрагментів з дозрілою афінністю.

5. Аналізи на гемолітичну активність при використанні гуманізованих IgG (формат людського IgG1AA)

Класичний шлях

(1) Класичний шлях при використанні 20 % людської сироватки

Оцінювали активність клонів лінії MOR відносно класичного шляху в присутності 20 % людської сироватки. Значення IC_{50} для остаточних гуманізованих hu IgGAA-MOR08109, 8110, 8113, 8114 виявилися більш низькими або аналогічними значенням для контрольного антитіла IgG 5G1.1 (див. фіг. 12).

(2) Класичний шлях при використанні 5 % сироватки макаки-крабоїда

Порівняння з 5G1.1 при оцінці активності відносно класичного шляху з використанням 5 % сироватки макаки-крабоїда неможливе, оскільки це контрольне антитіло не розпізнає C5 макаки-крабоїда. Остаточні гуманізовані IgG за винятком MOR08111 мали здатність повністю інгібувати лізис еритроцитів, що індукується сироваткою макаки-крабоїда. Дані представлені на фіг. 13.

Альтернативний шлях

(1) Альтернативний шлях при використанні 100пм людського C5

Гуманізовані IgG оцінювали в аналізах на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 100пМ людського C5. У всіх антитіл виявлена висока інгібуюча активність, при цьому значення IC_{50} становили від 28 до 128пМ (за винятком MOR08111, див. фіг. 14), активність усіх була рівна або перевищувала активність 5G1.1. На фіг. 14 представлені приклади результатів аналізів на гемолітичну активність для IgG.

(2) Альтернативний шлях при використанні 20 % людської сироватки і оцінка утворення C5a за допомогою ELISA

Гуманізовані IgG оцінювали також в аналізах на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 20 % людської сироватки. Для більшості антитіл, що тестуються, виявлена здатність здійснювати повне інгібування, що характеризувалося значеннями IC_{50} нижче 80нМ. Контрольне антитіло 5G1.1 не мало здатність повністю інгібувати гемоліз у цьому аналізі. На фіг. 15 представлені приклади результатів аналізів на гемолітичну активність для IgG. Інгібування утворення C5a остаточними IgG виявилось аналогічним 5G1.1 (значення IC_{50} у нижньому нм-діапазоні).

(3) Альтернативний шлях при використанні 100пм IC5 макаки-крабоїда

Проводили аналізи на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 20 % людської сироватки з дефіцитом C5, відновленим за допомогою 100пМ IC5 макаки-крабоїда. Ефективність гуманізованих остаточних антитіл-кандидатів у відношенні C5 макаки-крабоїда в 5 разів перевищувала ефективність у відношенні людського C5 (значення

IC₅₀ у нижньому наномолярному діапазоні)

(4) Альтернативний шлях при використанні 10 % сироватки макаки-крабоїда

В аналізах на гемолітичну активність, опосередковуваний альтернативним шляхом, у присутності 10 % сироватки макаки-крабоїда ([C5] ~ 40нм) встановлено, що ефективність гуманізованих кандидатів виявилася аналогічною ефективності в присутності людської сироватки (для того, щоб задовольняти критеріям потрібна наявність ефективності, яка не більш ніж в 5 разів слабша ніж активність, виявлена у функціональному аналізі в присутності людського C5).

Приклад 9: ELISA для оцінки утворення C5a

Розробляли C5a-des-Arg-ELISA для оцінки утворення C5a у процесі гемолізу для підтвердження здатності антитіла мати інгібуючу дію в аналізі на гемолітичну активність, а також здатність інгібувати розщеплення C5 з утворенням C5a і C5b.

Планшет типу Maxisorp сенсibilізували за допомогою 100 мкл/лунку мишачого антитіла до людського C5a-des-Arg (фірма US Biologics) у концентрації 1 мкг/мл у буфері для сенсibilізації (бікарбонатний буфер, pH 9,5-9,8) та інкубували протягом ночі при 4 °C. Після відмивання 3×3ФРТ планшет блокували, використовуючи 300 мкл/лунку розріджувача (Synblock, фірма Abd Serotec) протягом 2 год. при кімнатній температурі. Після аспірації блокувального розчину 100 мкл зразків або стандартів, розведених у розріджувачі, інкубували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Стандарти приготувляли в такий спосіб: як вихідний застосовували 20 нг/мл стандарту (rC5a-des-Arg) і готували серійні розведення у співвідношенні 1:4 для побудови кривої за 7 точками. Зразки, які використовували для аналізів на гемолітичну активність, розводили у співвідношенні 1:5 розріджувачем (супернатанти, отримані при здійсненні аналізів на гемолітичну активність, повинні зберігатися при -80 °C до їх застосування в C5a-ELISA). Між операціями планшет відмивали 3× 3ФРТ. Додавали по 100 мкл/лунку ідентифікуючого антитіла в концентрації 0,4 мкг/мл (кон'юговане з біотином козяче антитіло до людського C5a, фірма R&D Systems), розведеного розріджувачем, і через 1 год. інкубували при кімнатній температурі, протягом 30 хв додавали по 100 мкл/лунку Strep-HRP (полі-HRP-стрептавідин), розведений у співвідношенні 1:5000 в HRP-розріджувачі (полі-HRP-розріджувач). Після відмивання 4× 3ФРТ додавали протягом 5-10 хв по 100 мкл/лунку ТМВ-субстрат (розчин субстрату Ультра ТМВ). Реакцію припиняли, використовуючи по 50 мкл/лунку розчину для припинення реакції (2н. H₂SO₄). Визначали абсорбцію (A450-A570) і дані аналізували за допомогою програми SoftMax Pro.

Оцінювали здатність зрілих Fab-фрагментів впливати на утворення C5a у процесі гемолізу для підтвердження того, що інгібуюча активність була результатом блокади розщеплення C5 з утворенням C5a і C5b. Супернатанти, отримані при здійсненні аналізів на гемолітичну активність у присутності 20 % людської сироватки, застосовували для кількісної оцінки утворення C5a.

При використанні всіх Fab-фрагментів, що тестуються, рівні C5a знижувалися нижче фонового значення. На фіг. 16 представлені приклади результатів, отриманих за допомогою C5a-ELISA.

Приклад 10: Оцінена за допомогою ELISA специфічність у відношенні людських C3, C4, C5 і C5 макаки-крабоїда

Усі очищені Fab-фрагменти аналізували в розчині за допомогою ELISA (метод описаний вище) відносно зв'язування з людськими C3, C4 і C5. Fab-фрагменти інкубували з біотинільованим антигеном на планшеті типу NeutrAvidin і виявляли за допомогою гістидинової мітки.

Поліпшена здатність до зв'язування у порівнянні з батьківськими виявлена практично для всіх зрілих Fab-фрагментів. Не виявлено зв'язування з "чужими" мішенями, такими як людські C4 і C3, при застосуванні Fab-фрагментів у концентрації аж до 100нм. Ці результати відповідають критеріям високої специфічності: наявність зв'язування з людським C5 і C5 макаки-крабоїда і відсутність зв'язування з білками людської системи комплементу C3 і C4. Приклади результатів, отриманих для похідних батьківського Fab MOR07091, представлені на фіг. 17.

Приклад 11: Визначення стабільності зв'язування

Визначали збереження здатності до зв'язування з людським C5 за допомогою аналізу зв'язування C5-зв'язувальних антитіл з 50 % людської сироватки за допомогою описаного нижче методу.

Антитіла (у форматі Fab) інкубували протягом проміжку часу, що становить аж до 8 год., при 37 °C з 100 % людської сироватки з дефіцитом C5 або зі 3ФРТ/0,5 % БСА (позитивний контроль). Лунки блокованого поліпропіленового планшета використовували для інкубації для

гарантії відсутності зв'язування антитіл з поверхнею протягом тривалого періоду інкубації. Зразки збирали в різні моменти часу та зберігали при -20°C .

Зразки оцінювали в розчині за допомогою ELISA на планшетах типу NeutrAvidin для оцінки здатності до зв'язування з людським C5. У планшети NeutrAvidin, які блокували протягом ночі за допомогою $1 \times \text{ChemiBlocker-3ФРТ}$, додавали 20 мкл серійних розведень різних зібраних зразків. Перше розведення зразків здійснювали у співвідношенні 1:2 (кінцева концентрація в сироватці 50 %), після чого здійснювали стадії розведення у співвідношенні 1:3. Після 1 год. інкубації планшет відмивали $3 \times \text{3ФРТ}$ і вносили 20 мкл біотинільованого людського C5 у концентрації 2,5 мкг/мл. Через 1 год. планшет відмивали знову $5 \times \text{3ФРТ}$ (0,05 % Твін) і додавали ідентифікуюче антитіло до HIS6-POD, специфічне для Fab-фрагментів.

Через 5-10 хв визначали флуоресценцію субстрату (Quanta Blue або AttoPhos) і збережену здатність до зв'язування розраховували у порівнянні з відповідним максимальним сигналом (отриманим при інкубації антитіла зі $\text{3ФРТ}/0,5\% \text{BCA}$).

Одним з "обов'язкових" критеріїв для C5-зв'язувальних антитіл є збереження 75-80 % зв'язувальної активності в людській сироватці I) у функціональному аналізі з використанням 10 % сироватки і II) в аналізі зв'язування з використанням 50 % сироватки. Оскільки аналізи на гемолітичну активність здійснювали у присутності 20 % сироватки, необхідно тільки продемонструвати збереження зв'язування в аналізі зв'язування при використанні 50 % сироватки.

Для цієї мети зрілі остаточні Fab-фрагменти інкубували зі 100 %-вою людською сироваткою з дефіцитом C5 при 37°C протягом 8 год. Зразки збирали в різні моменти часу та оцінювали відносно зв'язування з людським C5 у розчині за допомогою ELISA. Зразки Fab + сироватка, що застосовуються для здійснення ELISA, розводили до концентрації 50 % сироватки + 10 нм Fab.

На фіг. 18 проілюстровані результати, отримані при використанні остаточних C5-зв'язувальних антитіл у форматі Fab. Після інкубації протягом 8 год. при 37°C в 50 % сироватці збереглося 70-93 % зв'язувальної активності у порівнянні з інкубацією в 3ФР.

Приклад 12: Характеризація на основі зв'язування епітопа

Цю процедуру застосовували для об'єднання Fab до людського C5 у різні групи на основі зв'язування з епітопом з урахуванням їх здатності зв'язуватися з одним і тим же або перекриваючим епітопом на білку C5.

Конкуренцію кожного біотинільованого антитіла до людського C5 з кожним неміченим антитілом до людського C5, узятим в 100-кратному надлишку, оцінювали за допомогою ELISA (модель на основі іммобілізації). Здійснювали порівняння з найбільш високим сигналом кожного антитіла (біотинільований Fab без конкурента).

Людський C5 іммобілізували через поліклональний IgG до людського C5 (фірма US Biological), яким попередньо сенсibiliзували 384-ямкові чорні планшети Maxisorp протягом ночі при 4°C . Наступного дня планшет відмивали двічі 3ФРТ і блокували протягом 2 год. 3 % BCA- 3ФРТ . Після відмивання $3 \times \text{3ФРТ}$ додавали 20 мкл людського C5 та інкубували протягом 2 год. при КТ. Планшет відмивали $3 \times$ за допомогою 3ФРТ перед додаванням Fab-фрагментів.

20 мкл неміченого Fab (200 мкг/мл або 400 мкг/мл) (100-кратний надлишок) додавали в лунки планшета Maxisorp і потім вносили біотинільований Fab у концентрації 20 нг/мл або 40 нг/мл. Біотинільовані та немічені Fab-фрагменти інкубували протягом 1 год. при КТ. Планшет відмивали $3 \times \text{3ФРТ}$ і додавали Strep-AP зимах (Zymax), кон'югований зі стрептавідином-лужною фосфатазою, фірма ZYMED, код: 43-8322, лот: 50799648 для ідентифікації біотинільованого Fab-фрагменту, зв'язаного через C5 з планшетами. Субстрат AttoPhos (фірма Roche) додавали в планшети і флуоресценцію оцінювали через 5-10 хв.

Батьківські Fab-фрагменти

C5 іммобілізували (через поліклональне антитіло) і немічений FabY додавали в надлишку до біотинільованого FabX. Визначали зв'язування біотинільованого FabX з людським C5. Було виявлено 6 груп Fab-фрагментів: група 1: MOR06952, 6961; група 2: MOR06525, 6756, 6757, 6763; група 3: MOR07087; група 4: MOR06764, 6776, 7081; група 5: MOR07089; група 6: MOR07082, 7083, 7084, 7086, 7088, 7090, 7091, 7092, 7093, 7095.

Fab-фрагменти підрозділяли також на групи, що зв'язуються з різними епітопами, за допомогою різних методів: FabX іммобілізували, потім додавали FabY, попередньо інкубований з біотинільованим C5. Вдалося виявити наступні групи Fab-фрагментів: група 1: MOR06952, 6961; група 2: MOR06525, 6757, 7083; група 3: MOR07087; група 4: MOR06763; група 5: MOR07081; група 6: MOR07082, 7083, 7084, 7086, 7088, 7091, 7092, 7093 (7089 конкурує з 7084). Можна зробити висновок про те, що з використанням двох різних методів можна одержувати подібні результати.

Зрілі Fab-фрагменти

Для завершення характеристики Fab-фрагментів оцінювали конкуренцію біотинільованого Fab з неміченим Fab (внесеним в 100-кратному надлишку) за допомогою ELISA у розчині. Результати порівнювали з найвищим рівнем сигналу (біотинільований Fab без конкуренції).

5 Як видно з фіг. 19, біотинільовані Fab конкурували з ідентичними неміченими Fab, і всі Fab конкурували за зв'язування з одним і тим же або епітопом, що перекривається. Ці результати корелюють з даними по оцінці зв'язування з епітопами батьківських Fab.

Приклад 13: Скринінг зв'язувальних агентів у відношенні альфа- і бета-ланцюгів C5 і аналізи конкуренції

10 Відповідно до описаного нижче методу здійснювали два експерименти з використанням ELISA і аналізів на гемолітичну активність для розв'язання питання про те, чи зв'язуються Fab-фрагменти з альфа- або бета-ланцюгом.

У першому експерименті Fab-фрагментом сенсibilізували планшет і додавали очищений C5 або супернатант химерного препарату C5 (людський альфа-ланцюг, мишачий бета-ланцюг). На наступній стадії вносили 5G1.1 і для ідентифікації застосовували антилюдський IgG.

15 У другому експерименті антитілом 5G1.1 сенсibilізували планшет, додавали очищений C5 або супернатант химерного препарату C5 (людський альфа-ланцюг, мишачий бета-ланцюг), після чого вносили Fab-фрагмент, для ідентифікації якого застосовували антитіло до Мус.

20 Контрольне антитіло IgG 5G1.1 розпізнавало альфа-ланцюг і його застосовували для розв'язання питання про те, чи конкурують створені за допомогою MorhpSys-технології Fab-фрагменти з 5G1.1 за зв'язування. В аналізах на гемолітичну активність супернатант химерного препарату C5 додавали до людської сироватки з дефіцитом C5 і оцінювали здатність Fab-фрагментів інгібувати гемоліз.

Батьківські Fab-фрагменти

25 На фіг. 20 представлені результати експерименту, проведеного за допомогою ELISA, у якому Fab-фрагментами сенсibilізували планшет, додавали C5 або супернатант химерного препарату C5 (людський альфа-ланцюг і мишачий бета-ланцюг), потім додавали 5G1.1. На фіг. 21 представлені результати експерименту, проведеного за допомогою ELISA, у якому очищений C5 і супернатант химерного C5 іммобілізували за допомогою 5G1.1.

30 Встановлено, що MOR06525, 6756, 6763 зв'язувалися з бета-ланцюгом (зв'язувалися з C5, але не зв'язувалися з химерним C5). Більшість MOR070XX Fab (отриманих у результаті пенінгу у розчині) зв'язувалися з альфа-ланцюгом (зв'язувалися з C5 і з химерним C5). MOR06952 і 6961 конкурували з 5G1.1, тобто вони мали негативну дію у відношенні як C5, так і химерного C5 і тому найбільш ймовірно зв'язувалися з альфа-ланцюгом подібно 5G1.1. Поведінка MOR06757 виявилася аналогічною поведінці MOR06952 і 6961, тобто вони ймовірно були агентами, які зв'язуються з альфа-ланцюгом. Однак MOR06757 не інгібував гемоліз, опосередковуваний супернатантом химерного C5, доданим у сироватку з дефіцитом C5, однак усі інші агенти, що зв'язуються з альфа-ланцюгом, інгібували гемоліз (див. фіг. 22).

40 В аналізі на гемолітичну активність супернатант химерного препарату C5 додавали до людської сироватки з дефіцитом C5 і оцінювали здатність Fab-фрагментів інгібувати гемоліз. MOR06525, 6756, 6757 і 6763 не інгібували гемоліз у присутності химерного C5 і таким чином, можуть являти собою агенти, які зв'язуються з бета-ланцюгом. MOR06952, 6961, 7081, 7082, 7083, 7084, 7086, 7087, 7088, 7089, 7090, 7091, 7092, 7093, 7094, 7095 інгібували гемоліз і тому можуть бути агентами, які зв'язуються з альфа-ланцюгом.

Приклад 14: Стійкість до протеолізу

45 Для дослідження структурної твердості Fab-фрагментів визначали стійкість Fab-фрагментів до протеолізу термолізином (термолізін являє собою бактеріальну протеазу фірми Calbiochem). Fab-фрагмент інкубували з термолізином (Fab: термолізін = 3:1 (мас./мас.), об'єм реакційної суміші 8 мкл) або при 37 °C, або при 55 °C (термолізін має оптимальну активність при 55 °C). Реакцію припиняли, додаючи 4 мкл 0,5М ЕДТК і 4 мкл 4× LDS-буфер для зразків (фірма Invitrogen) і після припинення реакції зразки аналізували за допомогою 4-12 % ДСН-ПААГ у невідновлювальних умовах. Протеоліз Fab-фрагментів аналізували, здійснюючи моніторинг зникнення смуг, що відповідають Fab, для візуалізації яких використовували фарбування кумасі.

Батьківські Fab-фрагменти

55 Оцінювали стійкість батьківських Fab до протеолізу термолізином при 37 °C і 55 °C. Fab-фрагмент гуманізованого антитіла до IL-1β використовували як контроль. Більшість вивчених Fab виявилися стійкими до розщеплення термолізином при 37 °C протягом періоду часу, що становить аж до 90 хв. Для додаткового вивчення структурної твердості Fab-фрагментів протеоліз здійснювали при більш високій температурі, що становить 55 °C. Багато вивчених Fab-фрагментів швидко розщеплювалися при 55 °C (>90 % Fab-фрагментів розщеплювалися

протягом 30 хв), у той час як деякі Fab-фрагменти зберігали стійкість до протеолізу після 90 хв (наприклад, 7094). Імовірно, стійкі Fab-фрагменти мали більш тверду структуру, тому вони можуть мати кращі фармакокінетичні характеристики *in vivo*. Результати цих експериментів представлені на фіг. 23 і фіг. 24.

5 Зрілі Fab-фрагменти

Оцінювали чутливість Fab-фрагментів, що продемонструють найбільш високу ефективність в аналізах на гемолітичну активність, до термолізину при 37 °C і 55 °C. На фіг. 25 і фіг. 26 показані результати експериментів з використанням похідних MOR07086, 7091, 7092 і 7093.

10 Результати цих дослідів дозволили встановити, що похідні батьківських клонів MOR07091, 7092 і 7093 менш чутливі до протеолізу, а похідні MOR07086 більш чутливі до протеолізу.

Приклад 15: Аналіз відкладання MAC

Оскільки кінцевою точкою каскаду системи комплементу є утворення MAC, то інгібування утворення MAC є додатковим критерієм здатності антитіла блокувати каскад системи комплементу. Рациональним є наявність додаткового параметра, що не залежить від клітин і поведінки клітин.

15 Зимосан (фірма Sigma), який являє собою нерозчинний вуглевод клітинної оболонки дріжджів, що застосовується насамперед в імуноаналізі альтернативного шляху, використовували для сенсibilізації з метою активації альтернативного шляху, а IgM (фірма Sigma) використовували для сенсibilізації з метою активації класичного шляху при визначенні відкладання MAC (мембраноатакуючий комплекс). Fab-фрагменти попередньо інкубували з 20 людською сироваткою (6 % для AP (альтернативний шлях), 2 % для CP (класичний шлях) і додавали в планшет. Інгібування відкладання MAC (в %) розраховували для кожного зразка відносно фонового рівня (оброблена ЕДТК людська сироватка) і позитивного контролю (людська сироватка) і застосовували для побудови кривих для визначення значень IC₅₀ за 25 допомогою програми XLFit.

Батьківські Fab-фрагменти

Батьківські Fab-фрагменти застосовували в різних концентраціях і визначали максимальне інгібування (якщо можливо, то визначали також значення IC₅₀) (приклад представлено на фіг. 27). Більша частина Fab-фрагментів повністю інгібувала відкладання MAC, що свідчить про 30 блокаду розщеплення C5. Ефективність і категорія Fab-фрагментів виявилися аналогічні отриманим в аналізах на гемолітичну активність.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Новартіс АГ
 <120> Композиції та способи, призначені для спрямованого впливу антитіл на білків
 C5 системи комплементу

<130> 52633-US-P

<140> 61/086,355

<141> 2008-08-05

<160> 297

<170> Patentin, версія 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gly Ile Gly Pro PHe PHe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Asp Thr Pro Tyr PHe Asp Tyr
1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Ser PHe Asp Ser Ser Leu Asn Ala Glu Val
1 5 10

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr PHe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Gly Pro PHe PHe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr PHe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser PHe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 9
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr PHe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Gly Pro PHe PHe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr 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 Leu 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val PHe
225 230 235 240

Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 10
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser PHe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
 85 90 95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 11

<211> 348

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 11

gaggtgcaat tgggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgccca tttcttgggt gcgccaagcc 120

cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggt atcgggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180

gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atgggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 12

<211> 324

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 12

tcctatgaac tcacacagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgcccggatc 60

acctgctccg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc 120
cagggccccc tgctgggatg ctacgacgac agcaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca ttccagagc acaggcaggc 240
gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagcagcc tgaacgccga ggtgttcggc 300
ggagggaacca agttaaccgt ccta 324

<210> 13
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 13
gaggtgcaat tgggtcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcggg atcgggtccg tttttggcac tgcaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300
ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360
ggtccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 480
gcctgacca gcggcgtgca cacttccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540
ctcagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagacct catctgcaac 600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac 660
aaaaactcaca catgccacc gtgccagca cctgaagcag cggggggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataagccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag caggtaccgg 900

gtggtcagcg tcttcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960
aaggtctcca acaaagccct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200
ggctccttct tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtcttc cgggtaaa 1338

<210> 14
<211> 642
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 14
tcctatgaac tcacacagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cggccggatc 60
acctgtccg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc 120
caggcccccg tgctggtgat ctacgacgac agcaaccggc ccagcggcat ccccgagcgg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tttccagagc acaggcaggc 240
gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagcagcc tgaacgccga ggtgttcggc 300
ggagggacca agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggc cactctgttc 360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtac 420
ttctaccgg gagcgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagcccggt caaggcgga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa 600
gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatggt ca 642

```

<210> 15
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 15
gaggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaagaagc ccggtagcag cgtcaagggtg 60
tcctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc agctacgcca tcagctgggt gcggcaggcc 120
ccaggccagg gcctggagtg gatgggcggc atcggcccat tcttcggcac cgccaactac 180
gcccagaagt tccagggcag ggtcaccatc accgccgacg agagcaccag caccgcctac 240
atggagctgt ccagcctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacacc 300
ccctacttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttccc gagcccgta ccgtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgtccagcg tggtgacagt gccagcagc agcctgggca cccagacctc catctgcaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgccagcc ccggaagctg caggcgcccc ttccgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900
gtggtgtccg tgetgacctg gctgcaccag gactggetga acggcaaaga atacaagtgc 960
aagggtctca acaaggccct gcctgcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080
cagggtgtcc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccagtgct ggacagcgac 1200

```

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260
 gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg 1320
 agcctgtcac ccggcaag 1338

<210> 16
 <211> 642
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 agctacgagc tgacccagcc cctgagcgtg agcgtggccc tgggccagac cgccaggatc 60
 acctgcagcg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtatcagca gaagcccggc 120
 caggcccccg tgctgggtgat ctacgacgac agcaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcagagc ccaggccggc 240
 gacgaggccg actactactg ccagagcttc gacagctcac tgaacgccga ggtgttcggc 300
 ggaggggacca agctgaccgt gctgggccag cctaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 360
 cccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tgggtgtgcct gatcagcgac 420
 ttctaccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480
 gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540
 agcctgacct ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gaccacagag 600
 ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

<210> 17
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 17

Asn Tyr Ile Ser
 1

<210> 18
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 19
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19

Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile
 1 5

<210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20

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

<210> 21
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 21

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val

1 5

<210> 23

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr

20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly

35 40 45

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln

50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 25
<211> 446
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile 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 Leu 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val PHe
225 230 235 240

Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 26
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 27
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 27
gaggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 28
<211> 318
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 28
agttacgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgatg ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcy accctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg cggtaactat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300
acgaagttaa ccgtccta 318

<210> 29
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 29
gaggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attcttatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240

```

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtaggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360
ggtagcatcg tcttccccct ggacccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcgccc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctacttccc gaaccggtga cgggtgctg gaactcaggc 480
gcctgacca gcggcgtgca caccttccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540
ctcagcagcg tggtagcgt gccctccagc agcttgggca ccagaccta catctgcaac 600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660
aaaactcaca catgccccc gtgccagca cctgaagcag cgggggggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780
gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag caggtaccgg 900
gtggtagcgc tcctcacgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960
aagggtcca acaaagccct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtagccc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca ggcacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

```

```

<210> 30
<211> 636
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 30

```

```

agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg cggctactat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300
acgaagttaa cgttcctagg tcagcccaag gctgccccct cggctactct gtccccccc 360
tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactgggtgt gtctcataag tgactttcac 420
ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480
accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tetgagcctg 540
acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600
accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

```

```

<210> 31
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 31
gagggtcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcy gcagatgccc 120
ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgacg acagctacac cgagtacagc 180
cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240
cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300
ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420
ctgggctgcc tgggtgaagg ctacttcccc gagcccgta ccgtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

```

```

ctgtccagcg tggtagacgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660
aagaccacaca cctgcccccc ctgccagcc cccgaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgacagca ggacccccga ggtgacctgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900
gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960
aaggtctcca acaaggccct gcctgcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagccga gaacaactac aagaccacc cccagtgct ggacagcgac 1200
ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtcac ccggcaag 1338

```

```

<210> 32
<211> 636
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 32
agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtggccc caggccagac cggcaggatc 60
agctgcagcg gcgacaacat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaactccgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccagggcgag 240
gacgagggcg actactactg cggcacctac gacatcgagt catacgtgtt cggcggaggg 300

```

```

accaagctga ccgtgctggg ccagcctaag gctgccccca gcgtgacctt gttccccccc 360
agcagcgagg agctgcaggc caacaaggcc accctggtgt gctgatcag cgacttctac 420
ccaggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag 480
accaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg 540
acccccgagc agtgggaagag ccacaggtec tacagctgcc aggtgaccca cgagggcagc 600
accgtggaaa agaccgtggc cccaaccgag tgcagc 636

```

```

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 33

```

Thr Ser Gly Gly Gly Val Ser
1 5

```

```

<210> 34
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 34

```

Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

```

```

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 35

```

Gly Pro Tyr Gly PHe Asp Ser
1 5

```

```

<210> 36
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

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

```

```

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

```

```

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1          5

```

```

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

```

```

Gln Ser Tyr Asp Ser Gln Ser Ile Val
1          5

```

```

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

```

```

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

```

```

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

```


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

Trp Leu Ala Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn 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 Gly Pro Tyr Gly PHe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

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 Ile Gly Thr 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 Asp Asp 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 Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85          90          95

Ser Ile Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100         105

<210>  41
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  41

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

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

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

Trp Leu Ala Asn Ile Asp Asp Ala Asp Ile Lys Asp Tyr Ser Pro Ser
50         55         60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn 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	Gly	Pro	Tyr	Gly	PHe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
				100				105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	PHe	Pro	Leu
		115					120					125			
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
	130					135					140				
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	PHe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	PHe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
				165				170						175	
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
		180						185					190		
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
		195					200					205			
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
		210				215					220				
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
225					230					235				240	
PHe	Leu	PHe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				245				250					255		
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
			260					265					270		
Val	Lys	PHe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275					280					285			

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 42
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

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 Ile Gly Thr 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 Asp Asp 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 Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85 90 95

Ser Ile 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> 43
 <211> 351
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 43
 gaggtgacat tgaaagaaag cggcccgccc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
 acctgtacct ttcccgatt tagcctgtct acttctgggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120
 cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctaattattg atgatgctga tattaaggat 180
 tattctcctt ctcttaagtc tcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcagggtg 240
 gtgctgacta tgaccaacat ggaccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300
 ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc a 351

<210> 44
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 gaaagcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
 catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300
ggcggcgga cgaagttaac cgtccta 327

<210> 45
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 45
gaggtgacat tgaagaaag cggcccgcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
acctgtacct ttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120
cagccgcctg ggaagccct cgagtggctg gctaatttg atgatgtga tattaaggat 180
tattctcctt ctcttaagtc tcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcagggtg 240
gtgctgacta tgaccaacat ggaccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300
ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcctccacc 360
aagggtccat cgggtctccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gcctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgttc tacagtctc aggactctac 540
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggagctgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

```

aaccaggtea gctgacctg cctggtaaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

```

```

<210> 46
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 46
gaaagcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgccc ctcaggcggtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gctgacatc tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300
ggcggcgcca cgaagttaac cgtcctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtaactctg 360
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaaca agcaacaaca agtacggggc cagcagctat 540
ctgagcctga cgctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtaacgcat 600
gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttca 645

```

```

<210> 47
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```



```

<400> 47
gaggtgaccc tgaaggagag cggcccagcc ctggtgaagc ccaccagac cctgaccctg 60

acttgacact tcagcggttt cagcctgagc accagcggag ggggctgag ctggatcagg 120

cagccccag gtaaggccct ggagtggctg gccaatatcg acgacgccga tatcaaggac 180

tacagcccca gcctgaagag caggctgacc atcagcaagg acaccagcaa gaaccagggtg 240

gtgctgacca tgaccaatat ggacccctg gacaccgcca cctactactg cgccagaggc 300

ccctacggct tcgacagctg gggccagggc accctgggtga cgtcagctc agctagcacc 360

aagggcccca gcgtgtttcc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420

gccttgggct gcctgggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgacctgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgtcca gcgtgggtgac agtgcaccgc agcagcctgg gcaccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

gacaagaccc acacctgccc cccctgccc gcccccgaag ctgcaggcgg cccttcctg 720

ttctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780

tgctgtgtg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900

aggggtggtg ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960

tgcaaggctc ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020

ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctggggagga gatgaccaag 1080

aaccagggtg cctgacctg tctgggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200

gacggcagct tcttcctgta cagcaagctg accgtggaca agagcagggtg gcagcagggc 1260

aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320

ctgagcctgt caccggcaa g 1341

```

```

<210> 48
<211> 645
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 48
gagagcgccc tgacccagcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagtc tatcacaatc 60
agctgcaccg gcacctccag cgatatcggc acctacaact acgtgagctg gtatcagcag 120
caccgccgga agggccccaa gctgatgac tacgacgaca gcaacaggcc cagcggcgtg 180
agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgacaat cagcggcctg 240
cagggcgagg acgagggcga ctactactgc cagagctacg acagccagtc aatcgtgttc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtgctgggc cagcctaagg ctgccccag cgtgaccctg 360
ttcccccca gcagcgagga gctgcaggcc aacaaggcca ccctggtgtg cctgatcagc 420
gacttctacc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc 480
ggcgtggaga ccaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac 540
ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacaggctcct acagctgcca ggtgaccac 600
gagggcagca ccgtggaaaa gaccgtggcc ccaaccgagt gcagc 645

```

```

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 49

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
1           5           10           15

```

Gly

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
 1 5

<210> 51
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 53
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu
1				5					10					15	
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	PHe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
		35					40					45			
Ile	Ile	Asp	Pro	Asp	Asp	Ser	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	PHe	Gln
		50				55					60				
Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Leu
65					70				75					80	
Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Tyr	Glu	Tyr	Gly	Gly	PHe	Asp	Ile	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	Leu	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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val PHe
225 230 235 240

Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 54
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 55
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 55
gagggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtagaaaaaac cgggcgaaaag cctgaaaatt. 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact aattatatatt cttgggtgcg ccagatgcct. 120


```

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180
ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

```

```

<210> 56
<211> 318
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 56
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcagggtgt tgccgcgggc 300
acgaagttaa ccgtccta 318

```

```

<210> 57
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 57
gagggtgcaat tgggttcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttecgata ttcttttact aattatattt ctggggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttattct 180
ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360

```

```

gggccatcgg tcttccccct ggcacccctc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420
ctgggctgcc tgggcaagga ctactcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 480
gccctgacca gcggcgtgca caccctccc gctgtctac agtctcagg actctactcc 540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca ccagaccta catctgcaac 600
gtgaatcaca agcccagca caccaagggt gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac 660
aaaactcaca catgcccacc gtgccagca cctgaagcag cggggggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggt cgtggacggc 840
gtggagggtgc ataatgcaa gacaagccg cgggaggagc agtacaacag caggtaccgg 900
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960
aagggtctcca acaaagccct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaagg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgctt ggtaaaggc ttctatcca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagtcacc gtggacaaga gcagggtgca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

```

```

<210> 58
<211> 636
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 58
agttacgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120

```

caggcgccag ttcttgatg ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcagggtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgtcctagg tcagcccaag gctgccccct cggtcactct gtccccgcc 360
 tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactcgggtg gtctcataag tgacttctac 420
 ccgggagcgg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480
 accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtaacgcg ccagcagcta tctgagcctg 540
 acgctgagc agtggaaagc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaagggagc 600
 accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca 636

<210> 59
 <211> 1338
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 gagggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60
 agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgccc 120
 ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgacg acagctacac caggtacagc 180
 cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240
 cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300
 ggcggtctcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360
 ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420
 ctgggctgcc tgggaagga ctacttcccc gagcccgta cctgtctctg gaacagcgga 480
 gccctgacca gcggcgtgca caccctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
 ctgtccagcg tggtagacgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgcaac 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

```

aagaccacac cctgcccccc ctgccacgcc ccggaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacacctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900
gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960
aagggtctcca acaaggccct gcctgcccc atcgaaaaga ccacagcaa ggccaagggc 1020
cagccacggg agccccaggt gtacacctg ccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080
cagggtgtcc tgacctgtct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccc gaacaactac aagaccaccc cccagtgct ggacagcgac 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtcac cggcaag 1338

```

```

<210> 60
<211> 636
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 60
agctacgagc tgaccacgcc cccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60
agctgcagcg gcgacaatat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaactccgg caacacggcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240
gacgagggcg actactactg cgccacctgg ggctcagagg accaggtgtt cggcggaggg 300
accaagctga ccgtgctggg ccagcctaag gctgccccca ggtgaccct gttccccccc 360
agcagcgagg agctgcaggc caacaaggcc accctggtgt gcctgatcag cgacttctac 420

```

```
ccaggcgccg tgaccgtggc ctggaaggcc gacagcagcc ccgtgaaggc cggcgtggag 480
accaccaccc ccagcaagca gagcaacaac aagtacgccg ccagcagcta cctgagcctg 540
acccccgagc agtgggaagag ccacaggtcc tacagctgcc aggtgaccca cgaggggcagc 600
accgtggaaa agaccgtggc cccaaccgag tgcagc 636
```

```
<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<400> 61
```

```
Ser Tyr Tyr Ile Gly
1 5
```

```
<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<400> 62
```

```
Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
1 5 10 15
```

```
Gly
```

```
<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```
<400> 63
```

```
Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His
1 5
```

<210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

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

<210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 65

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 66
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly Val
 1 5 10

<210> 67
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser PHe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser

```

50          55          60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65          70          75          80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85          90          95

Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100          105

<210> 69
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
20          25          30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser PHe
50          55          60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85          90          95

```


Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu			
	115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
	130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
	145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
	165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
	180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
	195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
	210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val			
	225	230	235
PHe Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70
<211> 213
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85 90 95

Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 71
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 71
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgaccta ctgattotca gactgcttat 180
tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcgga aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 72
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 72
agttacgaac tgaccagacc gccttcagt agcgttgca caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240

gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctggtgt gtttgcggc 300
ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 73
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 73
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccgata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgaccta ctgattctca gactgcttat 180
tctccttctt ttcagggta ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc agcctccacc 360
aagggtccat cgggtctccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtctc aggactctac 540
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcggtggag tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

```

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggtttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

```

```

<210> 74
<211> 639
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 74
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgctatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtattat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactgggtg agtctgggtg gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgtcct aggtcagccc aaggtgccc cctcggtcac tctgttccc 360
ccctctcttg aggagttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgacttc 420
taccggggag ccgtgacagt ggctggaag gcagatagca gcccgtcaa ggcgggagtg 480
gagaccacca caccctcaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540
ctgacgcctg agcagtggaag gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 600
agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

```

```

<210> 75
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 75
gagggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg 120
cccggaagg gcctggagtg gatgggcata atcgaccca ccgacagcca gaccgcctac 180
agccccagct tccagggccca ggtgaccata agcgcgcaca agagcatcag caccgcctac 240
ctgcagtggg gcagcctgaa ggcagcgcac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg 300
atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctgggtg ccgtcagctc agctagcacc 360
aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420
gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgacctgttc ctggaacagc 480
ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660
gacaagacct acacctgccc cccctgcccc gccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg 720
ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780
tcgctgggtg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900
aggggtggtg ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960
tgcaaggctc ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020
ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctggggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccagc gctggacagc 1200
gacggcagct tcttctgtga cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320
ctgagcctgt caccggcaa g 1341

```

```

<210> 76
<211> 639
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 76
agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60
agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120
caggcccccg tgctgggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacacggg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240
gacgagggcg actactactg ccagacctgg gacaccggcg agtcaggcgt gttcggcgga 300
gggaccaagc tgaccgtgct gggtcagcct aaggctgccc ccagcgtgac cctgttcccc 360
cccagcagcg aggagctgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc 420
taccagggcg ccgtgaccgt ggcctggaag gccgacagca gcccgtgaa ggccggcggtg 480
gagaccacca ccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc 540
ctgacccccg agcagtggaa gagccacagg tcctacagct gccaggtgac ccacgagggc 600
agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccaacc gagtgcagc 639

```

```

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 77

```

Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
1           5           10          15

```

Gly

<210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly Leu Val
 1 5 10

<210> 79
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 79

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser PHe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 81
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	1	5	10	15
Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	PHe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Ile	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Ser	His	Thr	Thr	Tyr	Ser	Pro	Ser	PHe	50	55	60	
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Tyr	Met	Met	Arg	Gly	PHe	Asp	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	PHe	Pro	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	130	135	140	
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	PHe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	145	150	155	160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	PHe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175	
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190	

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

PHe Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 82
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 83
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 83
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcttttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 84
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 84
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtattat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcattggtc tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

<210> 85
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 85
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttctttact tcttattata ttggttgggt gcgcagatg 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc agcctccacc 360

```

aagggtccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctgggcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccgctgtcc tacagtcttc aggactctac 540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag cagcgggggg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcagtctct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtaggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtaggag tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgggtgggtc gcgtccctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcggtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1200
gacggctctc tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctcgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

```

```

<210> 86
<211> 642
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 86
agttacgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

```



```

caggcgccag ttcttgatg ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcattggtc tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtgc 420
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcacc agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa 600
gggagcaccg tggagaagac agtggccctc acagaatgtt ca 642

```

```

<210> 87
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 87
gaggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gcggcagatg 120
cccgcaagg gcctggagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatc agcggcgaca agagcatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcgac accgccatgt actactgcgc ccggtacatg 300
atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctgggtga ccgtcagctc agctagcacc 360
aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccgg cggcacagcc 420
gccctgggct gcctgggtgaa ggactacttc cccgagcccc tgacctgttc ctggaacagc 480
ggagccctga ccagcggcgt gcacaccctc ccgcccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
agcctgtcca gcgtgggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660

```

gacaagaccc acacctgccc cccctgccc gccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg 720
 ttctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840
 ggctgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900
 aggggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960
 tgcaaggctt ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020
 ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctcgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt cctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200
 gacggcagct tcttccctgta cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260
 aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320
 ctgagcctgt caccggcaa g 1341

<210> 88
 <211> 642
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 88
 agctacgagc tgacccagcc ccccgagctg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60
 agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120
 caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
 ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240
 gacgaggccg actactactg ccagacttgg gatattcttc ctcatggtct tgtgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt gctgggtcag cctaaggctg cccccagct gaccctgttc 360
 cccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccccc tgggtgtcct gatcagcgac 420

```

ttctaccag gcgccgtgac cgtggcctgg aagcccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480
gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540
agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600
ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

```

```

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 89

```

```

Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly Leu Val
1          5          10

```

```

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 90

```

```

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

```

```

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
          20          25          30

```

```

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
          35          40          45

```

```

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
          50          55          60

```

```

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65          70          75          80

```

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 91
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 92
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 92
agttacgaac tgaccagacc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt ccta 324

<210> 93

<211> 642

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 93

```

agttacgaac tgaccacgcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcy accctgacca ttageggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt cctaggtcag cccaaggctg cccctcggg cactctgttc 360
ccgcccctct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtgac 420
ttctaccccg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa 600
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 642

```

<210> 94

<211> 642

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 94

```

agctacgagc tgaccacgcc cccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgccaggatc 60
agctgcagcg gcgacagcct gggcgactac tacgcctact ggtatcagca gaagccggc 120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacaacaggc ccagcggcat ccccgagagg 180
ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240
gacgaggccg actactactg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgttcggc 300
ggagggacca agctgaccgt gctgggtcag cctaaggctg ccccgagcgt gaccctgttc 360

```

```

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tgggtgtcct gatcagcgac 420
ttctaccagc gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagcccggt gaaggccggc 480
gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540
agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtectaca gctgccaggt gaccacgag 600
ggcagcacgg tggaaaagac cgtggcccca accgagtga gc 642

```

```

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 95

```

Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
1             5             10             15

```

Gly

```

<210> 96
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 96

```

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

```

```

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
                20                25                30

```

```

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

```

```

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser PHe

```

```

50              55              60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85              90              95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100            105            110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210>  97
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  97

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
20            25            30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser PHe
50            55            60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

```


Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

PHe Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

```

<210> 98
<211> 353
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 98
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcccttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg      120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat      180
tctccttctt ttcagggta ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg      300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc agc      353

<210> 99
<211> 1343
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 99
gaggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcccttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg      120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat      180
tctccttctt ttcagggta ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg      300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc agcgcctcca      360
ccaagggtcc atcggtcttc ccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag      420
cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact      480
caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtc tcaggactct      540
actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct      600
gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt      660

```

```

gtgacaaaac tcacacatgc ccacagtgc cagcacctga agcagcggg ggaccgtcag 720
tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca 780
catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg 840
acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt 900
accgggtggt cagcgtcttc accgtctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca 960
agtgaagggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1020
aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca 1080
agaaccaggt cagcctgacc tgcctggta aaggcttcta tcccagcagc atgcctgg 1140
agtgggagag caatgggcag ccgagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact 1200
ccgacggctc cttcttcttc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg 1260
ggaacgtctt ctcatgtcc gtgatgcatg aggtcttga caaccactac acgcagaaga 1320
gcctctccct gtctccgggt aaa 1343

```

```

<210> 100
<211> 1341
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 100
gaggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc agctactaca tcggctgggt gggcagatg 120
cccgcaagg gcctggagtg gatgggcatt attgatccta ctgattctta tactgtttat 180
tctcttctt ttcaggttca ggtgaccatc agcggcgaca agagcatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccagcagc accgcatgt actactgcgc ccgtacatg 300
atgaggggct tcgaccactg gggtcagggc accctgggtga ccgtcagctc agctagcacc 360
aagggcccca gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcacctccg cggcacagcc 420

```

```

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480
ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540
agcctgtcca gcgtggtgac agtgcccagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagtggagcc caagagctgc 660
gacaagaccc acacctgccc cccctgccca gccccgaag ctgcaggcgg cccttccgtg 720
ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcaggacccc cgaggtgacc 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaggac ccagaggtga agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtacaa cagcacctac 900
aggggtggtg ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agaatacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaggc cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020
ggccagccac gggagcccca ggtgtacacc ctgccccctt ctggggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtg ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc ccagcgacat cgcctgggag 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccagt gctggacagc 1200
gacgcagctt tcttctgtga cagcaagctg accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1260
aacgtgttca gctgcagcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320
ctgagcctgt caccgggcaa g 1341

```

```

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 101

```

```

Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr Val
1           5           10

```

```

<210> 102
<211> 107

```

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
85 90 95

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

<210> 103

<211> 213

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

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

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

```

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
    35                40                45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
    50                55                60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
    65                70                75                80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
    85                90                95

Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
    100                105                110

Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
    115                120                125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala
    130                135                140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
    145                150                155                160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
    165                170                175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
    180                185                190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
    195                200                205

```

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 104
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 104
agttacgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgtcct a 321

<210> 105
<211> 639
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 105
agttacgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgtcct aggtcagccc aaggctgccc cctcggtcac tctgttccc 360
ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat aagtgaattc 420
taccggggag ccgtgacagt ggcttgaag gcagatagca gccccgtcaa ggccgggagt 480
gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540

ctgacgcctg agcagtgga gtcacacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaagg 600
agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 639

<210> 106
<211> 639
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 106
agctacagc tgacccagcc cccagcgtg agcgtggccc caggccagac cgcaggatc 60
agctgcagcg gcgacaatat cggcaacagc tacgtgcact ggtatcagca gaagcccggc 120
caggcccccg tgctggtgat ctacaaggac aacgacaggc ccagcggcat ccccagaggg 180
ttcagcgga gcaactccgg caacaccgcc accctgacaa tcagcggcac ccaggccgag 240
gacgaggccg actactactg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gttcggcgga 300
gggaccaagc tgaccgtgct gggccagcct aaggtgccc ccagcgtgac cctgttcccc 360
cccagcagcg aggagctgca ggccaacaag gccaccctgg tgtgcctgat cagcgacttc 420
taccagggcg ccgtgaccgt ggccctggaag gccgacagca gccccgtgaa ggccggcggtg 480
gagaccacca ccccagcaa gcagagcaac aacaagtacg ccgccagcag ctacctgagc 540
ctgacccccg agcagtgga gagccacagg tcctacagct gccaggtgac ccacgagggc 600
agcaccgtgg aaaagaccgt ggcccacaac gagtgcagc 639

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 108
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 109
 <211> 446
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile 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 Leu 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val PHe
225 230 235 240

Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 110
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 110
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcttttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 111
<211> 1338
<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 111

```

gaggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gtcccgata ttctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct      120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct      180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcgataaaa gcattagcac cgcgtatctt      240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat      300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag      360
ggtccatcgg tcttccccct ggcaacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc      420
ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtcgtg gaactcaggc      480
gccctgacca gcggcgtgca cacttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc      540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctc catctgcaac      600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac      660
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cggggggacc gtcagtcttc      720
cttttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc      780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc      840
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cagttaccgg      900
gtggtcagcg tcttcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc      960
aaggctctca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg     1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac     1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg     1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac     1200
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac     1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc     1320

```

tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 112

<211> 1338

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 112

gagggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc cgggtgagag cctgaagatc 60

agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgcg gcagatgcc 120

ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gacccccagg acagctacac cgagtacagc 180

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgcctacctg 240

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300

ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gagcccgta ccggtgcctg gaacagcggg 480

gcctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540

ctgtccagcg tggtgacagt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660

aagaccaca cctgcccccc ctgcccagcc ccggaagctg caggcggccc ttccgtgttc 720

ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgacagca ggaacccga ggtgacctgc 780

gtgggtgggtg acgtgagcca cgaggacca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg 900

gtgggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960

aaggtctcca acaaggccct gcctgcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020

cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080

```

caggtgtccc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccagtgct ggacagcgac 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac 1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtcac ccggaag 1338

```

```

<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 113

```

```

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
1           5           10           15

```

Gly

```

<210> 114
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 114

```

```

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

```

```

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
                20                25                30

```

```

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

```

```

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln

```



```

50              55              60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65              70              75              80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85              90              95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100            105            110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
20            25            30

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
50            55            60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65              70              75              80

```

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile 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 Leu 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val PHe
225 230 235 240

Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

```

<210> 116
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 116
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcccttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtgat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 117
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 117
gaggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcccttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtgat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ctccaccaag 360
ggtccatcgg tcttccccct ggcacccctc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420
ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgt gaactcaggc 480
gcctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 660

```

```

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagcag cggggggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggteacatgc 780
gtgggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cactaccgg 900
gtggtcagcg tcttcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960
aagggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgctgt ggactccgac 1200
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtcttc cgggtaaa 1338

```

```

<210> 118
<211> 1338
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 118
gaggtgcagc tgggtgcagag cggagccgag gtgaaaaagc ccggtgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gcagcggcta cagcttcacc aactacatca gctgggtgct gcagatgcc 120
ggcaagggcc tggagtggat gggcatcatc gaccccgagg acagccatac cgagtacagc 180
cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gccgacaaga gcatcagcac cgctacctg 240
cagtggagca gcctgaagc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag atacgagtac 300
ggcggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtgaccg tcagctcagc tagcaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca cctccggcgg cacagccgcc 420

```

```

ctgggctgcc tggagaagga ctacttcccc gagcccgga ccgtgtcctg gaacagcgga 480
gccctgacca gcggcggtgca caccctcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgtccagcg tggtagacagt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac 660
aagaccaca cctgcccccc ctgcccagcc ccggaagctg caggcgggcc ttccgtgttc 720
ctgttcccc ccaagcccaa ggacaccctg atgatcagca ggaccccgga ggtgacctgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaggaccca gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cactacagg 900
gtggtgtccg tgctgacctg gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc 960
aaggtctcca acaaggccct gcctgcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc 1020
cagccacggg agccccaggt gtacaccctg ccccttctc gggaggagat gaccaagaac 1080
cagggtgtcc tgacctgtct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg 1140
gagagcaacg gccagcccgga gaacaactac aagaccaccc cccagtgct ggacagcgac 1200
ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1260
gtgttcagct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagagcctg 1320
agcctgtcac ccggcaag 1338

```

```

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 119

```

```

Asn Ile Gly Pro PHe PHe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe Gln
1           5           10           15

```

Gly

<210> 120
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 120

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

<210> 121
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 121

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro Phe Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
85 90 95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 123
<211> 442
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr PHe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Gly Pro PHe PHe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	PHe	180	185	190
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	195	200	205
Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	210	215	220
Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	PHe	Leu	PHe	Pro	Pro	225	230	235
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	245	250	255
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	PHe	Asn	Trp	260	265	270
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	275	280	285
Glu	Gln	PHe	Asn	Ser	Thr	PHe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	290	295	300
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	305	310	315
Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	325	330	335
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	340	345	350
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	PHe	Tyr	355	360	365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser PHe PHe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val PHe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 124
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu

```

65              70              75              80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
      85              90              95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
      100             105             110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
      115             120             125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
      130             135             140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
      145             150             155             160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
      165             170             175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
      180             185             190

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
      210

<210> 125
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 125
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg      60

```

```

agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300
ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

```

```

<210> 126
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 126
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
cagggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaategtc cctcaggcat cccggaacgc 180
ttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg acctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgtga ggtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

```

```

<210> 127
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 127
caggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcaat atcggtccgt tttttggcat tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300

```

```

ccttatatttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc ttccaccaag 360
ggccccagcg tgttccccct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgcc 420
ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gagccccgtga ccgtgagctg gaacagcgga 480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtagacct gccagcagc aacttcggca ccagaccta cacctgcaac 600
gtggaccaca agccccagca caccaaggtg gacaagaccg tggagcggaa gtgctgcgtg 660
gagtgcctcc cctgccctgc ccttcctgtg gccggacct ccgtgttcct gtcccccccc 720
aagcccaagg acacctgat gatcagccgg acccccagg tgacctgctg ggtggtggac 780
gtgagccacg aggaccccg ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 840
aacccaaga ccaagccccg ggaggaacag ttcaacagca ccttcgggt ggtgtccgtg 900
ctgaccgtgg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaagaat acaagtgcaa ggtgtccaac 960
aagggcctgc ctgccccat cgagaaaacc atcagcaaga caaagggcca gccagggaa 1020
ccccaggtgt acacctgccc cccagccgg gaggaatga ccaagaacca ggtgtccctg 1080
acctgtctgg tgaagggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaacggc 1140
cagcccagaga acaactacaa gaccaccccc ccatgctgg acagcgacgg cagcttcttc 1200
ctgtacagca agctgacagt ggacaagagc cgggtggcagc agggcaacgt gttcagctgc 1260
agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga agagcctgag cctgtcccc 1320
ggcaaa 1326

```

```

<210> 128
<211> 642
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 128
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60

```

tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatgatgat tctaategtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatggtt ctactgctga ggtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 360
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc 420
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgaggccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcacc agaagctaca gctgccaggt caccgatgaa 600
gggagcaccg tggagaagac agtggccctc acagaatgtt ca 642

<210> 129
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 129
caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtgaagaagc cgggtcctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg cctccggcgg caccctctcc tcctacgcca tctcctgggt gcggcaggcc 120
cccggccagg gcctggagtg gatgggcaac atcgccccct tcttcggcat cgccaactac 180
gccagaagt tccagggccg ggtgaccatc accgccgacg agtccacctc caccgcctac 240
atggagctgt cctccctgcg gtcgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgggacacc 300
cctactctcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgtcctccgc ctccaccaag 360
ggccccctcg tgtccccct ggccccctgc tcccggteca cctccgagtc caccgcgcgc 420
ctgggtctgc tgggtgaagga ctacttccc gagcccgta cgtgtcctg gaactccggc 480
gccctgacct ccggcgtgca caccctcccc gccgtgctgc agtctccgg cctgtactcc 540
ctgtcctccg tggtgaccgt gccctctcc aacttcggca cccagacctc cactgcaac 600

```

gtggaccaca agccctccaa caccaagggtg gacaagaccg tggagcggaa gtgctgcgtg      660
gagtgtcccc cctgccccgc cccccccgtg gccggcccct cegtgttcct gtccccccc      720
aagcccaagg acaccctgat gatctcccg acccccgagg tgacctgcgt ggtggtggac      780
gtgtcccacg aggaccccg ggtgcagtc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac      840
aacgccaaga ccaagccccg ggaggagcag ttcaactcca ccttcgggt ggtgtccgtg      900
ctgacctgtg tgcaccagga ctggtgaac ggcaaggagt acaagtcaa ggtgtccaac      960
aagggcctgc ccgccccat cgagaagacc atctccaaga ccaaggcca gccccgggag     1020
ccccagggtg acaccctgcc cccctcccg gaggatga ccaagaacca ggtgtccctg     1080
acctgcctgg tgaagggtt ctaccctcc gacatgcgcg tggagtggga gtccaacggc     1140
cagcccgaga acaactacaa gaccacccc cccatgctgg actccgacgg ctctttcttc     1200
ctgtactcca agctgacctg ggacaagtc cggtaggcagc agggcaactg gttctcctgc     1260
tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga agtcctgtc cctgtcccc     1320
ggcaag                                           1326

```

<210> 130

<211> 642

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 130

```

gacatcgagc tgaccagcc cccctccgtg tccgtggccc ccggccagac cgcccggatc      60
tctgtctccg gcgactccat ccccaactac tacgtgtact ggtaccagca gaagcccggc     120
caggcccccg tgetggtgat ctacgacgac tccaaccggc cctccggcat ccccgagcgg     180
ttctccggt ccaactccgg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag     240
gacgaggccg actactactg ccagacctac gacgacggt ccaccgccga ggtgttcggc     300
ggcggcacca agctgacctg gctgggccag cctaaggctg ccccagcgt gacctgttc     360

```



```

ccccccagca gcgaggagct gcaggccaac aaggccaccc tgggtgtgct gatcagcgac 420
ttctaccagc gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 480
gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 540
agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 600
ggcagcaccg tggaaaagac cgtggcccca accgagtgca gc 642

```

```

<210> 131
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 131

```

Ser Tyr Trp Ile Ser
1          5

```

```

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 132

```

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

```

Gly

```

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 133

```

Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr
1          5

```

<210> 134
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Val Gly Val Tyr Asn PHe Val Ser
 1 5 10 15

<210> 135
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135

Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 136
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136

Gln Ser PHe Asp Gly PHe Gly Ile Asp Met Val
 1 5 10

<210> 137
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 137

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser PHe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 112
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

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

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

Tyr Asn PHe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

Leu Met Ile Tyr Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
50 55 60

PHe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

PHe Gly Ile Asp Met Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 139
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 139

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Lys Thr Asn Tyr Ser Pro Ser PHe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Ser Tyr Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 140
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (217)..(217)

<223> X може позначати CS або A

<400> 140

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

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

Tyr Asn PHe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

Leu Met Ile Tyr Tyr Val Asp Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg
50 55 60

PHe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

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

PHe Gly Ile Asp Met 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 Xaa
210 215

<210> 141
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 141
cagggtgcaat tgggttcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg atgatagcaa gaccaattat 180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgccgata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgtcgttct 300
tattatccta tggattattg ggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 142
<211> 336
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 142
gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttgtt ggtgtttata atttgtgtc ttgttaccag 120

```

cagcatcccg ggaaggcgcc gaaacttatg atttattatg ttgataatcg tccctcaggc 180
gtgagcaacc gtttttagcgg atccaaaagc ggcaacaccg cgagcctgac cattagcggc 240
ctgcaagcgg aagacgaagc ggattattat tgccagtctt ttgatggttt tggattatgat 300
atgggtgtttg gcggcggcac gaagttaacc gttctt 336

```

```

<210> 143
<211> 658
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TCGGAATTC

```

```

<400> 143
cagggtgcaat tggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga tttcttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgg atgatagcaa gaccaattat 180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcagagcat acggccatgt attattgcgc gcgtcgttct 300
tattatccta tggattattg gggccaaggc accctgggta cggttagctc agcgtcgacc 360
aaagggtcaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420
gcctctgggt gcctgggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480
ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540
agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600
aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

```

```

<210> 144
<211> 649

```


<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (649)..(649)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

<400> 144
gatatcgac tgacccagcc agcttcagtg agcgggtcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggt ggtgtttata attttgtgtc ttggtaccag 120
cagcatcccg ggaaggcgcc gaaacttatg atttattatg ttgataatcg tccctcaggc 180
gtgagcaacc gttttagcgg atccaaaagc ggcaacacgc cgagcctgac cattagcggc 240
ctgcaagcgg aagacgaagc ggattattat tgccagtctt ttgatgggtt tggatttgat 300
atgggtgttg gcggcggcac gaagttaacc gttcttggcc agccgaaagc cgcaccgagt 360
gtgacgctgt ttccgccgag cagcgaagaa ttgcaggcga acaaagcgac cctgggtgtgc 420
ctgattagcg acttttatcc gggagccgtg acagtggcct ggaaggcaga tagcagcccc 480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcgggc 540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tgggaagtccc acagaagcta cagctgccag 600
gtcacgcatg agggggagcac cgtggaaaaa accgttgccg cgactgagn 649

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Ser Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 146
<211> 17

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

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

Gly

<210> 147
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Ser Lys Tyr Gly Ser PHe Asp Tyr
1 5

<210> 148
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

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

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 150
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150

Gln Ser Tyr Asp Asp Gly Gln Asp Asn Glu Val
 1 5 10

<210> 151
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 151

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Lys Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp 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 Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg PHe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Gln Asp Asn Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 153
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (220)..(220)

<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 153

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Lys Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 154
<211> 216
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (216)..(216)
<223> X може позначати CS або A

<400> 154

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp 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 Asn Val Asn Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg PHe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

```

65              70              75              80

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

Gln Asp Asn Glu 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 Xaa
      210              215

<210> 155
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 155
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60

```

```

agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttgcttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atctatccgg gtgatagcga taccaattat 180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttctaag 300
tatggttctt ttgattattg gggccaaggc acctggtga cggttagctc a 351

```

```

<210> 156
<211> 333
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 156
gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccggaagg aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta attctcgtec ctcaggcggt 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atgatggta ggataatgag 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt ctt 333

```

```

<210> 157
<211> 658
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

```

```

<400> 157
cagggtgcaat tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattgga ttgcttgggt gcgccagatg 120

```



```

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atctatccgg gtgatagcga taccaattat 180
tctccgagct ttcagggccca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttctaag 300
tatgggtctt ttgattattg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agcgtcgacc 360
aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctcgg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420
gccctgggct gccctggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480
ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcgggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540
agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600
aacgtgaacc ataaaccgag caacacaaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

```

```

<210> 158
<211> 646
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (646)..(646)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

```

```

<400> 158
gatatcgac tgaccagcc agcttcagt agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa acttatgatt tataatgtta attctcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgga gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg atgatggta ggataatgag 300
gtgtttggcg gcggcacgaa gttaaccgtt cttggccagc cgaaagccgc accgagtgtg 360
acgtgtttc cgccgagcag cgaagaattg caggcgaaca aagcgaccct ggtgtgcctg 420

```

```

attagcgact tttatccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600
acgcatgagg ggagcacctg ggaaaaaacc gttgcgccga ctgagn 646

```

```

<210> 159
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 159

```

Ser Tyr Ala Met His
1 5

```

```

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 160

```

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

```

Gly

```

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 161

```

Glu Ser Trp PHe Leu Asp Leu
1 5

```

<210> 162
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 162

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

<210> 163
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 163

Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 164
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 164

Gln Gln Tyr Tyr Asp PHe Ser Asp Thr
 1 5

<210> 165
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 165

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly PHe Thr PHe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg PHe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Trp PHe Leu Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 166
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

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 Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg PHe Ser Gly

```

50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp PHe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80

Glu Asp PHe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp PHe Ser Asp
85          90          95

Thr PHe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100        105

<210> 167
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 167

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly PHe Thr PHe Thr Ser Tyr
20          25          30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35          40          45

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50          55          60

Lys Gly Arg PHe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80

```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Trp PHe Leu Asp Leu 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 Leu 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 Xaa
210 215

<210> 168
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (214)..(214)

<223> X може позначати C або A

<400> 168

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 Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg PHe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp PHe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp PHe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp PHe Ser Asp
85 90 95

Thr PHe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val PHe Ile PHe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn PHe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
PHe Asn Arg Gly Glu Xaa		
210		
<210>	169	
<211>	348	
<212>	ДНК	
<213>	Homo sapiens	
<400>	169	
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60	
agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc	120	
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttctt ctggtagctc tacctattat	180	
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat	240	
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtct	300	
tggtttcttg atctttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca	348	
<210>	170	
<211>	321	
<212>	ДНК	
<213>	Homo sapiens	
<400>	170	
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcca gcgtgggtga tcgtgtgacc	60	
attacctgca gagcgagcca gtctatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca	120	
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatctt gcttcttctt tgcaaaagcg ggtcccgtcc	180	


```

cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt tttctgatac ctttgccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

```

```

<210> 171
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, TAATTC або TCGAATTC

```

```

<400> 171
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcgcc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttctt ctggtagctc tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgagtct 300
tggtttcttg atctttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgacaaaa 360
ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420
ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480
gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540
ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctgagacctt tatttgcaac 600
gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

```

```

<210> 172
<211> 640
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> n може позначати TGC або GCC

<400> 172
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
attacctgca gagcgagcca gtctatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatctt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgctc 180
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattatgatt ttctgatac ctttgccag 300
ggtagcaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gctgctccga gcgtgtttat tttccgccg 360
agcgatgaac aactgaaaag cggcacggcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420
ccgcgtgaag cgaaagtcca gtggaaagta gacaacgcgc tgcaaagcgg caacagccag 480
gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctatt ctctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtga ccatcaaggt 600
ctgagcagcc cggtgactaa atcttttaat cgtggcgagn 640

<210> 173
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Asn Tyr Gly Met His
1 5

<210> 174
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 174

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

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Ser Trp Leu PHe Gly Tyr Pro Asp Ile PHe Asp Tyr
1 5 10

<210> 176

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

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

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Ser Ser Tyr Asp Lys PHe Gln Thr Val
1 5

<210> 179
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly PHe Thr PHe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ser Tyr Ala Gly Ser PHe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg PHe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ser Trp Leu PHe Gly Tyr Pro Asp Ile PHe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 109

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp 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 Asp Val Asn 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 Asp Lys PHe
             85             90             95

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

<210> 181
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (223)..(223)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 181

```

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	PHe	Thr	PHe	Ser	Asn	Tyr	20	25	30	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Val	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser	PHe	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	50	55	60	
Gly	Arg	PHe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	85	90	95	
Arg	Ser	Trp	Leu	PHe	Gly	Tyr	Pro	Asp	Ile	PHe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	115	120	125	
PHe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	130	135	140	
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	PHe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	145	150	155	160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	PHe	Pro	Ala	Val	165	170	175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	180	185	190	

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 182
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> X може позначати CS або A

<400> 182

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp 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 Asp Val Asn 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 Asp Lys PHe
85 90 95

Gln Thr 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 Xaa
210

<210> 183
<211> 360
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 183
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt tcttatgctg gtagctttac caattatgcg 180
gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttcttggctt 300

tttggttatc ctgatatttt tgattattgg ggccaaggca ccctgggtgac ggtagctca 360

<210> 184

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 184

gatatcgcac tgacccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60

tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg gggtataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120

catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tatgatgta ataatcgcc ctcaggcgtg 180

agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgacct tagcggcctg 240

caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg ataagttca gactgtgttt 300

ggcggcgga cgaagttaac cgttctt 327

<210> 185

<211> 667

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (667)..(667)

<223> n може позначати TGC, TAATTC або TGCGAATTC

<400> 185

caggtgcaat tggaggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccgatt tacctttctt aattatggta tgcattgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcgtt tcttatgctg gtagctttac caattatgcg 180

gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttcttggctt 300

```

tttggttata ctgatatttt tgattattgg ggccaaggca ccctgggtgac ggtagctca 360
gcgtcgacca aaggtccaag cgtgtttccg ctggctccga gcagcaaaag caccagcggc 420
ggcacggctg ccctgggctg cctgggtaaa gattatttcc cggaaccagt caccgtgagc 480
tggaacagcg gggcgctgac cagcggcgtg cataccttcc cggcggtgct gcaaagcagc 540
ggcctgtata gcctgagcag cgttgtgacc gtgccgagca gcagcttagg cactcagacc 600
tatatttgca acgtgaacca taaaccgagc aacaccaaag tggataaaaa agtggaaaccg 660
aaaagcn 667

```

```

<210> 186
<211> 640
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

```

```

<400> 186
gatatcgac tgaccacgcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatgttggg ggttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgccgaa acttatgatt tatgatgtta ataatcgtcc ctccggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc tcttcttatg ataagtttca gactgtgttt 300
ggcggcggca cgaagttaac cgttcttggc cagcgaag cgcaccgag tgtgacgctg 360
tttcgccga gcagcgaaga attgcaggcg aacaaagcga ccctgggtgtg cctgattagc 420
gacttttata cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtaaggcg 480
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540

```

ctgagcctga cgcttgagca gtggaagtc cacagaagct acagctgcc ggtcacgcat 600
gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagn 640

<210> 187
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser PHe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 189

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (219)..(219)

<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 189

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	PHe	Ser	Ser	Tyr	20	25	30	
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Gly	Ile	Gly	Pro	PHe	PHe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	PHe	50	55	60	
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Asp	Thr	Pro	Tyr	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	Leu	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 Xaa
210 215

<210> 190
<211> 213
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X може позначати CS або A

<400> 190

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser PHe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 191
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 191
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagtg gatgggcgg atcggtccgt tttttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300
ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 192
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 192
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtacg gogattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaategtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtctttt gattcttctc ttaatgctga ggtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 193
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

<400> 193
cagggtgcaat tggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgcca tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcgggtcgt tttttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300


```

ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgacaaa 360
ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420
ctgggctgcc tggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480
gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540
ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac 600
gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tgggaaccgaa aagcn 655

```

```

<210> 194
<211> 637
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

```

```

<400> 194
gatatcgaac tgaccacgcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctat tcctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg acctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttt gattcttctc ttaatgctga ggtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tgggtgtcct gattagcgac 420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcgga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgag 600

```

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgccgcg actgagn

637

<210> 195
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 195

Ser Tyr Tyr Ile Ser
 1 5

<210> 196
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196

Gly Ile Ile Pro Ile PHe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 197
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197

Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gly
 1 5 10 15

Ala Ala Tyr

<210> 198
 <211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

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

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Gln Gln Leu Asp Ser PHe Pro Ala Thr
1 5

<210> 201
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr PHe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile PHe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val
100 105 110

Tyr Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

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 Trp
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg PHe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp PHe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp PHe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Ser PHe Pro Ala
85 90 95

Thr PHe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 203
<211> 231
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (231)..(231)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 203

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr PHe Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile PHe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Trp His Val His Gln Pro Tyr Lys Ser Gly Val
100 105 110

Tyr Gly Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160

PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220

Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
225 230

<210> 204
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (214)..(214)

<223> X може позначати C або A

<400> 204

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 Trp
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg PHe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp PHe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp PHe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Ser PHe Pro Ala
 85 90 95

Thr PHe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val PHe Ile PHe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn PHe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

PHe Asn Arg Gly Glu Xaa
210

<210> 205
<211> 384
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 205
cagggtgcaat tgggttcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tottattata tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgt atcattccga tttttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgag 300
atttggcatg ttcacagcc ttataagtct ggtgtttatg gtgtgtctta ttggggccaa 360
ggcacccctgg tgacgggttag ctca 384

<210> 206
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 206
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60


```

attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctga attggtacca gcagaaacca 120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cttgattctt ttccctgtac ctttgccag 300
ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

```

```

<210> 207
<211> 691
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (691)..(691)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

```

```

<400> 207
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt 60
agctgcaaag cctccggagg cacttttct tcttattata tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcgg atcattccga ttttggcac tgcgaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgag 300
atttggcatg ttcacagcc ttataagtct ggtgtttatg gtgtgtctta ttggggccaa 360
ggcaccttg tgacgggttag ctacgcgtcg accaaaggtc caagcgtgtt tccgctggct 420
ccgagcagca aaagcaccag cggcggcacg gctgccctgg gctgcctggt taaagattat 480
ttcccggaac cagtcaccgt gagctggaac agcggggcgc tgaccagcgg cgtgcatacc 540
tttccggcgg tgctgcaaag cagcggcctg tatagcctga gcagcgttgt gaccgtgccg 600
agcagcagct taggcactca gacctatatt tgcaacgtga accataaacc gagcaacacc 660
aaagtggata aaaaagtgga accgaaaagc n 691

```

<210> 208
 <211> 640
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (640)..(640)
 <223> n може позначати TGC або GCC

<400> 208
 gatattccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagegagcca gggattttct aattggctga attggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggc acttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cgacttatta ttgccagcag cttgattctt ttctgctac ctttgccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacggcg gctgctccga gcgtgtttat tttccgccg 360
 agcgatgaac aactgaaaag cggcacggcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420
 ccgcgtgaag cgaaagtcca gtggaaagta gacaacgcgc tgcaaagcgg caacagccag 480
 gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctatt ctctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgc ccatcaaggt 600
 ctgagcagcc cggtgactaa atcttttaaat cgtggcgagn 640

<210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 209

Gln Ser Trp Thr Asp Ser Pro Asn Thr Leu Val
 1 5 10

<210> 210
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 210

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser His Thr Thr Tyr Ser Pro Ser PHe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 211
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 211

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Asp Ser Pro Asn Thr
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 212

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (220)..(220)

<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 212

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

Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	PHe	Thr	Ser	Tyr	20	25	30	
Tyr	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Ile	Ile	Asp	Pro	Ser	Asp	Ser	His	Thr	Thr	Tyr	Ser	Pro	Ser	PHe	50	55	60	
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Tyr	Met	Met	Arg	Gly	PHe	Asp	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	PHe	Pro	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	130	135	140	
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	PHe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	145	150	155	160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	PHe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175	
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190	
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn				

```

195                               200                               205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210                               215                               220

<210> 213
<211> 213
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X може позначати CS або A

<400> 213

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20                               25                               30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35                               40                               45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50                               55                               60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65                               70                               75                               80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Thr Asp Ser Pro Asn Thr
85                               90                               95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100                              105                              110

```

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 214
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 214
caggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180
tctccgagct ttcagggcca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat 240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

<210> 215

<211> 324

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 215

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120

caggcgccag ttcttgatg ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180

tttagcgat ccaacagcg caacaccgc accctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240

gacgaagcg attattattg ccagtcttg actgattctc ctaatactct tgtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 216

<211> 658

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (658)..(658)

<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

<400> 216

cagggtcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgaaag cctgaaaatt 60

agctgcaaag gttccggata ttctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg 120

cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt atcgatccgt ctgatagcca taccacttat 180

tctccagct ttcaggcca ggtgaccatt agcgcgata aaagcattag caccgcgtat 240

cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgt acggccatgt attattgcgc gcgttatatg 300

atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggtagctc agcgtcgacc 360


```

aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420
gccttgggct gcctgggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480
ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcgggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540
agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatattgc 600
aacgtgaacc ataaaccgag caacaccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

```

```

<210> 217
<211> 637
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

```

```

<400> 217
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtattat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga 240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttg actgattctc ctaatactct tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag ccgaaagccg caccgagtg gacgctgttt 360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tgggtgtcct gattagcgac 420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgag 600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

```

<210> 218
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 218

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
 50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 219
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 219

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 220
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 220

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr

	20		25		30
Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly					
	35		40		45
Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Arg Tyr Ser Pro Ser PHe Gln					
	50		55		60
Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu					
65		70		75	80
Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala					
	85		90		95
Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile 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 Leu 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 Xaa
210 215

<210> 221
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (211)..(211)
<223> X може позначати CS або A

<400> 221

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Tyr Asp Ile Glu Ser Tyr Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205

Thr Glu Xaa
210

<210> 222
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 222
cagggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cgggcgaaa cctgaaaatt 60
agctgcaaag gtccggata ttcctttact aattatatatt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtgat gggcattatc gatecggatg atagctatac ccgttattct 180
ccgagcttcc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gctgaaaagc gagcgatagc gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

```

<210> 223
<211> 318
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 223
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacacggg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaacggg attattattg cggctacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300
acgaagttaa ccgttctt 318

```

```

<210> 224
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

```

```

<400> 224
cagggtgcaat tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatc gatccggatg atagctatac ccgttatctt 180
ccgagctttc agggacaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtgggtttg atatttggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaa 360
ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420

```

```
ctgggctgcc tggtaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480
gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540
ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagacctt tatttgcaac 600
gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655
```

```
<210> 225
<211> 631
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (631)..(631)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC
```

```
<400> 225
gatatcgaac tgaccagcc gccttcagt agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg cgttacttat gatattgagt cttatgtgtt tggcggcggc 300
acgaagttaa ccgttcttgg ccagccgaaa gccgcaccga gtgtgacgt gtttcgcccg 360
agcagcgaag aattgcaggc gaacaaagcg accctggtgt gcctgattag cgacttttat 420
ccgggagcgg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag 480
accaccacac cctccaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg 540
acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaggggagc 600
accgtggaaa aaaccgttgc gccgactgag n 631
```

```
<210> 226
<211> 16
```



```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

His Ile PHe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1           5           10           15

<210> 227
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile PHe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
           50           55           60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn 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 Gly Pro Tyr Gly PHe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
           100          105          110

Val Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 228
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 228

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr 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 Asp Asp 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 Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
 85 90 95

Ser Ile Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 229
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (220)..(220)

<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 229

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile PHe Ser Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn 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 Gly Pro Tyr Gly PHe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
210 215 220

<210> 230
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> X може позначати CS або A

<400> 230

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr 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 Asp Asp 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 Gln Ser Tyr Asp Ser Gln
85 90 95

Ser Ile 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 Xaa
210

<210> 231
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 231
cagggtgcaat tgaagaaag cggcccgcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
acctgtacct ttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120

```

cagccgcctg ggaagccct cgagtggctg gtcataatct tttctgatga tgataagtat 180
tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240
gtgctgacta tgaccaacat ggaccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgtggt 300
ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctgggtg cggttagctc a 351

```

```

<210> 232
<211> 327
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 232
gatatcgac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tattgtgttt 300
ggcggcgga cgaagttaac cgttctt 327

```

```

<210> 233
<211> 658
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TCGAATTC

```

```

<400> 233
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccgcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
acctgtacct ttccggatt tagcctgtct acttctggtg gtggtgtgtc ttggattcgc 120
cagccgcctg ggaagccct cgagtggctg gtcataatct tttctgatga tgataagtat 180

```

```
tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240
gtgctgacta tgaccaacat ggaccggtg gatacgcca cctattattg cgcgcgtggt 300
ccttatggtt ttgattcttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc 360
aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct 420
gccttgggct gcctgggtaa agattatttc cgggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480
ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt cggcggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540
agcctgagca gcgttgtagc cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600
aacgtgaacc ataaaccgag caacacaaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658
```

```
<210> 234
<211> 640
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (640)..(640)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC
```

```
<400> 234
gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
tcgtgtacgg gtactagcag cgatattggt acttataatt atgtgtcttg gtaccagcag 120
catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tatgatgatt ctaatcgtcc ctcaggcgtg 180
agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgca gcctgaccat tagcggcctg 240
caagcggaag acgaagcgga ttattattgc cagtcttatg attctcagtc tatttgtttt 300
ggcggcgga cgaagttaac cgttcttggc cagccgaaag ccgcaccgag tgtgacgctg 360
tttcgcgga gcagcgaaga attgcaggcg acaaagcga ccttggtgtg cctgattagc 420
gacttttata cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtaaggcg 480
```

```

ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgaggc cagcagctat 540
ctgagcctga cgctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgccca ggtcacgcat 600
gaggggagca ccgtggaaaa aaccgttgcg ccgactgagn 640

```

```

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 235

```

```

Thr Ser Gly Met Ser Val Gly
1 5

```

```

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 236

```

```

Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Thr
1 5 10 15

```

```

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 237

```

```

Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly PHe Asp Asn
1 5 10

```

```

<210> 238
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 238

```


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

<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Arg Asn Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser Met Val
1 5

<210> 241
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

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

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

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn 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 Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly PHe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 242
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala 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

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

Ile Tyr Arg Asn Asp Lys 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 Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser
85 90 95

Met Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 243
<211> 224
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (224)..(224)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 243

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

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

Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Asp Trp Asp Glu Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn 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 Tyr Asn Trp Tyr Asn Pro Pro Gly PHe Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

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

Val PHe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
 210 215 220

<210> 244
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (213)..(213)
 <223> X може позначати CS або A

<400> 244

Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala 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
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu			
	35	40	45
Ile Tyr Arg Asn Asp Lys 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 Thr Gly Leu Gln			
	65	70	75
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Ser			
	85	90	95
Met Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys			
	100	105	110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln			
	115	120	125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly			
	130	135	140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly			
	145	150	155
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala			
	165	170	175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser			
	180	185	190

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

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 245
<211> 363
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 245
caggtgcaat tgaagaaag cggcccgcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgacctg 60
acctgtacct ttcccgatt tagcctgtct acttctggta tgtctgtggg ttggattcgc 120
cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga ggataagtct 180
tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240
gtgctgacta tgaccaacat ggaccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat 300
aattggtata atcctcctgg ttttgataat tggggccaag gcaacctggt gacgggttagc 360
tca 363

<210> 246
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 246
gatatcgtgc tgaccagcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggtg ccagcagttg 120
ccggggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaatgata agcgtccctc aggcgtgccg 180
gatcgtttta gcgcatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tctgctgatt cttcttctat ggtgtttggc 300

ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

<210> 247
<211> 670
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (670)..(670)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

<400> 247
caggtgcaat tgaaagaaag cggcccggcc ctggtgaaac cgacccaaac cctgaccctg 60
acctgtacct ttccggatt tagcctgtct acttctggta tgtctgtggg ttggattcgc 120
cagccgcctg ggaaagccct cgagtggctg gctcttatcg attgggatga ggataagtct 180
tatagcacca gcctgaaaac gcgtctgacc attagcaaag atacttcgaa aaatcaggtg 240
gtgctgacta tgaccaacat ggaccgggtg gatacggcca cctattattg cgcgcgttat 300
aattggtata atctctctgg ttttgataat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 360
tcagcgtcga ccaaaggctc aagcgtgttt ccgctggctc cgagcagcaa aagcaccagc 420
ggcggcacgg ctgcccctggg ctgcctgggt aaagattatt tcccggaaac agtcaccgtg 480
agctggaaca gcggggcgct gaccagcggc gtgcatacct ttccggcggt gctgcaaagc 540
agcggcctgt atagcctgag cagcgttgtg accgtgccga gcagcagctt aggcactcag 600
acctatatatt gcaacgtgaa ccataaacg agcaacacca aagtggataa aaaagtggaa 660
ccgaaaagcn 670

<210> 248
<211> 637
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

<400> 248
gatatcgtgc tgaccacgcc gccttcagtg agtggcgcac caggtcagcg tgtgaccatc 60
tcgtgtagcg gcagcagcag caacattggt tctaattatg tgtcttggtt ccagcagttg 120
cccgggacgg cgccgaaact tctgatttat cgtaatgata agcgtccctc aggcgtgccg 180
gacggtttta gcggatccaa aagcggcacc agcgcgagcc ttgcgattac gggcctgcaa 240
agcgaagacg aagcggatta ttattgccag tctgctgatt cttcttctat ggtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag ccgaaagccg caccgagtg gacgctgttt 360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tgggtgtcct gattagcgac 420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcacc agaagctaca gctgccaggt cagcatgag 600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

```

```

<210> 249
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X може позначати C, EF або CEF

```

```

<400> 249

```

```

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

```



```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr PHe Ser Ser Tyr
      20              25              30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35              40              45

Gly Asn Ile Gly Pro PHe PHe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys PHe
      50              55              60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65              70              75              80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95

Ala Arg Asp Thr Pro Tyr 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 Leu 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 Xaa
210 215

<210> 250
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

<400> 250
caggtgcaat tgggtcagtc tggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cctccggagg cactttttct tcttatgcc tttcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggcagg gtctcgagt gatgggcaat atcgggtccgt tttttggcat tgcaattac 180
gcgcagaagt ttcagggccg ggtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgatact 300
ccttattttg attattgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgacaaa 360
ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cagggtgcc 420
ctgggctgcc tggttaaga ttatttccc gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480
gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540
ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctgagaccta tatttgcaac 600
gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 251
<211> 213
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (213)..(213)

<223> X може позначати CS або A

<400> 251

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

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Asp Gly Ser Thr Ala
85 90 95

Glu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 252
<211> 637
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

<400> 252
gatatcgaac tgaccacgcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctat tctaattat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgatgat tctaactgac cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacacggg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gatgatgggt ctactgctga ggtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tgggtgtgcct gattagcgac 420
tttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aagcgagata gcagccccgt caaggcggga 480

```

gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg      540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac  agaagctaca gctgccaggt cacgcatgag      600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn                                637

```

```

<210> 253
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 253

```

```

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

```

```

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
              20              25              30

```

```

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

```

```

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser PHe
              50              55              60

```

```

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

```

```

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
              85              90              95

```

```

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
              100              105              110

```

```

Val Thr Val Ser Ser
              115

```

<210> 254
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (220)..(220)
 <223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 254

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Gln Thr Ala Tyr Ser Pro Ser PHe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

```

130              135              140

Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145              150              155              160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser
              165              170              175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
              180              185              190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
              195              200              205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
              210              215              220

<210> 255
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 255
caggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg      120
cctgggaagg gtctcgagtg gatgggcatt attgaccta ctgattctca gactgcttat      180
tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggaata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg      300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a              351

<210> 256
<211> 658
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n може позначати TGC, GAATC або TCGAATTC

<400> 256
cagggtgcaat tgggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg      120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgacctca ctgattctca gactgcttat      180
tctccttctt ttcagggtca ggtgaccatt agcgcggaata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg      300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc      360
aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggtccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct      420
gccctgggct gcctgggtaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc      480
ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcgggtgc tgcaaagcag cggcctgtat      540
agcctgagca gcgttgtagc cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc      600
aacgtgaacc ataaaccgag caacacccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn      658

<210> 257
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
20              25              30

```


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

Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser PHe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 258
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (220)..(220)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 258

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Ile Ile Asp Pro Thr Asp Ser Tyr Thr Val Tyr Ser Pro Ser PHe		
50	55	60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Tyr Met Met Arg Gly PHe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val PHe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr PHe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
160		
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr PHe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa		
210	215	220

```

<210> 259
<211> 351
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 259
cagggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg      120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgatecta ctgattctta tactgtttat      180
tctccttctt ttcaggggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg      300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a                351

```

```

<210> 260
<211> 658
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (658)..(658)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TCGAATTC

```

```

<400> 260
cagggtgcaat tggttcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60
agctgcaaag gttccggata ttcctttact tcttattata ttggttgggt gcgccagatg      120
cctgggaagg gtctcgagt gatgggcatt attgatecta ctgattctta tactgtttat      180
tctccttctt ttcaggggtca ggtgaccatt agcgcggata aaagcattag caccgcgtat      240
cttcaatgga gcagcctgaa agcgagcgat acggccatgt attattgcgc gcgttatatg      300
atgcgtggtt ttgatcattg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agcgtcgacc      360
aaaggtccaa gcgtgtttcc gctggctccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcacggct      420

```

```

gccttgggct gcctgggttaa agattatttc ccggaaccag tcaccgtgag ctggaacagc 480
ggggcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcgggtgc tgcaaagcag cggcctgtat 540
agcctgagca gcgttgtgac cgtgccgagc agcagcttag gcactcagac ctatatttgc 600
aacgtgaacc ataaaccgag caacacccaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagcn 658

```

```

<210> 261
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 261

```

```

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

```

```

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
          20          25          30

```

```

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
          35          40          45

```

```

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
          50          55          60

```

```

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65           70           75          80

```

```

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
          85          90          95

```

```

Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105

```

```

<210> 262
<211> 212

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (212)..(212)
<223> X може позначати CS або A

<400> 262

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Thr Gly Glu Ser Gly
85 90 95

Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205

Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 263
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 263
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactggtg agtctgggtg gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct t 321

<210> 264
<211> 634
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (634)..(634)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

<400> 264
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg acctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatactgggtg agtctggtgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccagccg aaagccgcac cgagtgtgac gctgtttccg 360
ccgagcagcg aagaattgca ggcgaacaaa gcgaccctgg tgtgcctgat tagcgacttt 420
tatccgggag ccgtgacagt ggctggaag gcagatagca gccccgtaa ggcgggagtg 480
gagaccacca caccctcaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540
ctgacgcctg agcagtggaag gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgagggg 600
agcacctggg aaaaaaccgt tgcgcgact gagg 634

```

```

<210> 265
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 265

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
                20             25             30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
                35             40             45

```

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 266
<211> 213
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (213)..(213)
<223> X може позначати CS або A

<400> 266

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Trp Asp Ile Leu Pro His Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

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

Ala Pro Thr Glu Xaa
210

<210> 267
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

<400> 267
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggctc tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tctt 324

```

```

<210> 268
<211> 637
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

```

```

<400> 268
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tgggtattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttgg gatattcttc ctcatggctc tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tgggtgtcct gattagcgac 420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgag 600

```

gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn

637

<210> 269
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 270
<211> 213
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (213)..(213)

<223> X може позначати CS або A

<400> 270

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Ser Leu Gly Asp Tyr Tyr Ala
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Asp Ser Pro Thr Gly
85 90 95

Leu Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

```

                                165                170                175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
                                180                185                190

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

Ala Pro Thr Glu Xaa
                                210

<210> 271
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 271
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc      60

tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaaccggg      120

caggcgccag ttcttgatgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga      240

gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc      300

ggcggcacga agttaaccgt tctt      324

<210> 272
<211> 637
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (637)..(637)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

<400> 272

```

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgca caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgattctct tggtgattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttgg actgattctc ctactggtct tgtgtttggc 300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag ccgaaagccg caccgagtgt gacgctgttt 360
ccgccgagca gcgaagaatt gcaggcgaac aaagcgaccc tgggtgtcct gattagcgac 420
ttttatccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 480
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgag 600
gggagcaccg tggaaaaaac cgttgcgccg actgagn 637

```

```

<210> 273
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 273

```

```

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

```

```

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
          20          25          30

```

```

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

```

```

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
          50          55          60

```

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 274
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 274

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu

```

65              70              75              80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
      85              90              95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile 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 Leu 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 Xaa
      210             215

<210> 275
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 275
cagggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60

```



```

agctgcaaag gttccggata ttcccttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attccttatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatcct 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtgggtttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

```

```

<210> 276
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TCGAATTC

```

```

<400> 276
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttcccttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgatg attccttatac tgagtattct 180
ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatcct 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtgggtttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaa 360
ggtccaagcg tggtttccgt ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc 420
ctgggctgcc tgggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg 480
gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc 540
ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagacctt tatttgcaac 600
gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaaccgaa aagcn 655

```

<210> 277

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser PHe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser PHe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 278

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (219)..(219)

<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 278

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Gln Asp Ser Tyr Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile 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 Leu 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 Xaa
210 215

<210> 279
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 279
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcaaaag cctgaaaatt 60
agctgcaaag gttccggata ttctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct 120
gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct 180
cctctttttc agggtcagggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt 240
caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat 300
ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 280
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, GAATTC, TGCGAATTC

```

<400> 280
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60

agctgcaaag gttccggata ttctttact aattatattt ctggggtgcg ccagatgcct      120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctcagg attcttatac tgagtattct      180

ccttcttttc agggtcaggt caccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt      240

caatggagca gcttgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat      300

ggtgggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgaccaa      360

ggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc      420

ctgggctgcc tgggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca ccgtgagctg gaacagcggg      480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagc      540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagacctt tatttgcaac      600

gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn          655

```

```

<210> 281
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 281

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
                50             55             60

```

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 282
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (219)..(219)
<223> X може позначати C, EF або CEF

<400> 282

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

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

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

Ile Ile Asp Pro Glu Asp Ser His Thr Glu Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
50 55 60

Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Glu Tyr Gly Gly PHe Asp Ile 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 Leu 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 Xaa
210 215

<210> 283

<211> 348

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

```

<400> 283
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60

agctgcaaag gttccgata ttctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct      120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct      180

ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt      240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat      300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca                    348

```

```

<210> 284
<211> 655
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (655)..(655)
<223> n може позначати TGC, GAATTC або TGCGAATTC

```

```

<400> 284
caggtgcaat tgggtcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgaaag cctgaaaatt      60

agctgcaaag gttccgata ttctttact aattatattt cttgggtgcg ccagatgcct      120

gggaagggtc tcgagtggat gggcattatt gatcctgagg attctcatac tgagtattct      180

ccttcttttc agggtcaggt gaccattagc gcggataaaa gcattagcac cgcgtatctt      240

caatggagca gcctgaaagc gagcgatacg gccatgtatt attgcgcgcg ttatgagtat      300

ggtggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc gtcgacaaa      360

gggtccaagcg tgtttccgct ggctccgagc agcaaaagca ccagcggcgg cacggctgcc      420

ctgggctgcc tgggttaaaga ttatttcccg gaaccagtca cgtgagctg gaacagcggg      480

gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg gcggtgctgc aaagcagcgg cctgtatagg      540

ctgagcagcg ttgtgaccgt gccgagcagc agcttaggca ctcagaccta tatttgcaac      600

```


gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg gataaaaaag tggaaccgaa aagcn 655

<210> 285
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 286
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (211)..(211)

<223> X може позначати CS або A

<400> 286

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Gly Ser Glu Asp Gln Val
85 90 95

PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser

```

                                165                170                175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
                                180                185                190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
                                195                200                205

Thr Glu Xaa
                                210

<210> 287
<211> 318
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 287
gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgca caggtcagac cgcgcgtatc      60

tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg    120

caggcgccag ttcttgatgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240

gacgaagcgg attattattg cgctacttgg ggttctgagg atcaggtgtt tggcggcggc    300

acgaagttaa cggttctt                                     318

<210> 288
<211> 631
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (631)..(631)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

<400> 288

```

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgtatc   60
tcgtgtagcg gcgataatat tggttaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg   120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc   180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcy accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa   240
gacgaagcgg attattattg cgctacttgg gggtctgagg atcaggtgtt tggcggcgcc   300
acgaagttaa ccgttcttgg ccagccgaaa gccgcaccga gtgtgacgct gtttccgccg   360
agcagcgaag aattgcaggc gaacaaagcg accctgggtg gcctgattag cgacttttat   420
ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggca gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag   480
accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg   540
acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaggggagc   600
accgtggaaa aaaccgttgc gccgactgag n                                   631

```

```

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 289

```

```

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

```

```

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

```

```

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
                35             40             45

```

```

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg PHe Ser Gly Ser
                50             55             60

```

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr
85 90 95

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

<210> 290
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (212)..(212)
<223> X може позначати CS або A

<400> 290

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Lys Asp Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ile Glu Pro Thr Tyr

	85		90		95	
Val PHe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala						
	100		105		110	
Ala Pro Ser Val Thr Leu PHe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala						
	115		120		125	
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp PHe Tyr Pro Gly Ala						
	130		135		140	
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val						
145		150		155		160
Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser						
	165		170		175	
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr						
	180		185		190	
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala						
	195		200		205	
Pro Thr Glu Xaa						
	210					
<210> 291						
<211> 321						
<212> DHK						
<213> Homo sapiens						
<400> 291						
gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc						60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaatctc tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg						120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggeat cccggaacgc						180

```

tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct t 321

```

```

<210> 292
<211> 634
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (634)..(634)
<223> n може позначати TGCAGC або GCC

```

```

<400> 292
gatatcgaac tgaccagccc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggtaattct tatgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttataaggat aatgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ctctacttgg gatattgagc ctacttatgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccagccg aaagccgcac cgagtgtgac gctgtttccg 360
ccgagcagcg aagaattgca ggcgaacaaa gcgaccctgg tgtgcctgat tagcgacttt 420
tatccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gcccgcgtcaa ggcgggagtg 480
gagaccacca caccctcaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 540
ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgagggg 600
agcacctgtg aaaaaaccgt tgcccgact gagn 634

```

```

<210> 293
<211> 228
<212> PRT

```

<213> Homo sapiens

<400> 293

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val PHe Leu PHe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys PHe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

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

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly PHe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser PHe PHe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val PHe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 294
<211> 103
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
<222> (103)..(103)
<223> Хаа може позначати будь-яку амінокислоту, що зустрічається в природних умовах
<400> 294

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

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

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

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

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Xaa
100

<210> 295
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

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> 296
<211> 1676
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys PHe Leu Ile PHe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile PHe Arg
20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
35 40 45

Ala PHe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys PHe
50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys PHe Gln
65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His PHe Ser
100 105 110

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly PHe Leu PHe Ile
 115 120 125
 His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
 130 135 140
 Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
 145 150 155 160
 Leu Thr PHe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
 165 170 175
 Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser PHe Pro Asp PHe Lys Ile Pro Ser
 180 185 190
 Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
 195 200 205
 PHe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr PHe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
 210 215 220
 Pro His PHe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn PHe Ile Gly Tyr
 225 230 235 240
 Lys Asn PHe Lys Asn PHe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr PHe Tyr
 245 250 255
 Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr PHe Gly Ile Arg
 260 265 270
 Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
 275 280 285
 Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr PHe Asp Ser Glu

290	295	300
Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn		
305	310	315 320
Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly PHe		
325	330	335
Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr		
340	345	350
Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu PHe Leu Lys Pro Gly Ile Pro		
355	360	365
Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly		
370	375	380
Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu		
385	390	395 400
Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly		
405	410	415
Val Ala Ser PHe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu		
420	425	430
PHe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala		
435	440	445
Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr		
450	455	460
Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu		
465	470	475 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
485 490 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His PHe
500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys PHe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val PHe
610 615 620

Gln PHe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val PHe His Leu Ala Gly Leu Thr PHe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile

```

660              665              670
Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675              680              685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
690              695              700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705              710              715              720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala PHe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725              730              735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
740              745              750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755              760              765

PHe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770              775              780

Gln Leu Gln PHe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785              790              795              800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
805              810              815

Ala Lys Val PHe Lys Asp Val PHe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820              825              830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835              840              845

```


Arg Thr Ser Gly Met Gln PHe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
885 890 895

Thr PHe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn PHe
900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp PHe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu PHe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val PHe Tyr Val PHe His
1010 1015 1020

Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile PHe His Ser Asp Pro

1025	1030	1035
Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met		
1040	1045	1050
Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val		
1055	1060	1065
Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala PHe Ala Leu		
1070	1075	1080
Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn		
1085	1090	1095
Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu		
1100	1105	1110
Asp Asn Gly Ser PHe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys		
1115	1120	1125
Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr		
1130	1135	1140
Leu Thr Ala PHe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala PHe Asp Ile		
1145	1150	1155
Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn		
1160	1165	1170
PHe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr PHe Thr Leu		
1175	1180	1185
Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro		
1190	1195	1200

Gln PHe	Arg Ser Ile Val Ser	Ala Leu Lys Arg Glu	Ala Leu Val
1205	1210	1215	
Lys Gly	Asn Pro Pro Ile Tyr	Arg PHe Trp Lys Asp	Asn Leu Gln
1220	1225	1230	
His Lys	Asp Ser Ser Val Pro	Asn Thr Gly Thr Ala	Arg Met Val
1235	1240	1245	
Glu Thr	Thr Ala Tyr Ala Leu	Leu Thr Ser Leu Asn	Leu Lys Asp
1250	1255	1260	
Ile Asn	Tyr Val Asn Pro Val	Ile Lys Trp Leu Ser	Glu Glu Gln
1265	1270	1275	
Arg Tyr	Gly Gly Gly PHe Tyr	Ser Thr Gln Asp Thr	Ile Asn Ala
1280	1285	1290	
Ile Glu	Gly Leu Thr Glu Tyr	Ser Leu Leu Val Lys	Gln Leu Arg
1295	1300	1305	
Leu Ser	Met Asp Ile Asp Val	Ser Tyr Lys His Lys	Gly Ala Leu
1310	1315	1320	
His Asn	Tyr Lys Met Thr Asp	Lys Asn PHe Leu Gly	Arg Pro Val
1325	1330	1335	
Glu Val	Leu Leu Asn Asp Asp	Leu Ile Val Ser Thr	Gly PHe Gly
1340	1345	1350	
Ser Gly	Leu Ala Thr Val His	Val Thr Thr Val Val	His Lys Thr
1355	1360	1365	
Ser Thr	Ser Glu Glu Val Cys	Ser PHe Tyr Leu Lys	Ile Asp Thr

1370	1375	1380
Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp		
1385	1390	1395
Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu		
1400	1405	1410
Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu		
1415	1420	1425
Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val		
1430	1435	1440
Glu Gly Val Asp Gln Leu PHe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly		
1445	1450	1455
His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp PHe Leu		
1460	1465	1470
Cys Val Arg PHe Arg Ile PHe Glu Leu PHe Glu Val Gly PHe Leu		
1475	1480	1485
Ser Pro Ala Thr PHe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys		
1490	1495	1500
Gln Cys Thr Met PHe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys		
1505	1510	1515
Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly		
1520	1525	1530
Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg		
1535	1540	1545

Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val PHe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr PHe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn PHe Ser PHe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala PHe Leu Ala Asn Leu Asp Glu PHe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile PHe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

<210> 297

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys PHe Leu Ile PHe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

Trp	Gly	Gln	Glu	Gln	Thr	Tyr	Val	Ile	Ser	Ala	Pro	Lys	Ile	PHe	Arg
			20					25					30		
Val	Gly	Ala	Ser	Glu	Asn	Ile	Val	Ile	Gln	Val	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Glu
		35					40					45			
Ala	PHe	Asp	Ala	Thr	Ile	Ser	Ile	Lys	Ser	Tyr	Pro	Asp	Lys	Lys	PHe
		50					55				60				
Ser	Tyr	Ser	Ser	Gly	His	Val	His	Leu	Ser	Ser	Glu	Asn	Lys	PHe	Gln
65						70				75				80	
Asn	Ser	Ala	Val	Leu	Thr	Ile	Gln	Pro	Lys	Gln	Leu	Pro	Gly	Gly	Gln
					85				90				95		
Asn	Gln	Val	Ser	Tyr	Val	Tyr	Leu	Glu	Val	Val	Ser	Lys	His	PHe	Ser
			100					105					110		
Lys	Ser	Lys	Lys	Ile	Pro	Ile	Thr	Tyr	Asp	Asn	Gly	PHe	Leu	PHe	Ile
			115					120				125			
His	Thr	Asp	Lys	Pro	Val	Tyr	Thr	Pro	Asp	Gln	Ser	Val	Lys	Val	Arg
			130					135				140			
Val	Tyr	Ser	Leu	Asn	Asp	Asp	Leu	Lys	Pro	Ala	Lys	Arg	Glu	Thr	Val
145						150				155				160	
Leu	Thr	PHe	Ile	Asp	Pro	Glu	Gly	Ser	Glu	Ile	Asp	Met	Val	Glu	Glu
					165				170				175		
Ile	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Ile	Ser	PHe	Pro	Asp	PHe	Lys	Ile	Pro	Ser
					180				185				190		

```

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Gln Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
    195                      200                      205

PHe Ser Thr Thr Gly Thr Ala PHe PHe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
    210                      215                      220

Pro His PHe Ser Val Ser Val Glu Pro Glu Ser Asn PHe Ile Gly Tyr
    225                      230                      235                      240

Lys Asn PHe Lys Asn PHe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr PHe Tyr
                      245                      250                      255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr PHe Gly Ile Arg
                      260                      265                      270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
    275                      280                      285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr PHe Asp Ser Glu
    290                      295                      300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
    305                      310                      315                      320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly PHe
                      325                      330                      335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
                      340                      345                      350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu PHe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
                      355                      360                      365

Tyr Ser Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ala Leu Asp Gln Leu Val Gly
    370                      375                      380

```

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385 390 395 400

Thr Ser Asp Leu Glu Pro Arg Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
405 410 415

Val Ala Ser PHe Val Val Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
420 425 430

PHe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Asp Glu Asn Gln Ala
435 440 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
450 455 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465 470 475 480

Tyr Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
485 490 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His PHe
500 505 510

Gly Thr Arg Glu Lys Leu Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

Pro Asp Ala Asp Thr Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Val Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Thr Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Arg Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val PHe
610 615 620

Gln PHe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val PHe His Leu Ala Gly Leu Thr PHe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Ile Arg Pro Arg Arg Met Leu Gln Glu Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685

Lys Tyr Lys His Leu Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Val Arg
690 695 700

Ile Asn His Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Val
705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Val Lys Ala PHe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Asn Ser His Lys Asp Leu Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

PHe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln PHe Ala Leu Pro Asp Ser Val Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Ser Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Ile Lys
805 810 815

Ala Lys Val PHe Lys Asp Val PHe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Val Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln PHe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Asn His Leu Val
885 890 895

Thr PHe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu Gln Asn Ile Asn PHe
900 905 910

Ser Leu Glu Thr Ser PHe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Ser Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu PHe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
980 985 990

Ser Arg Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val PHe Tyr Val PHe His
1010 1015 1020

Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile PHe His Ser Asp Pro
1025 1030 1035

Leu Ile Glu Lys Arg Asn Leu Glu Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met
1040 1045 1050

Val Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val
1055 1060 1065

Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala PHe Ala Leu
1070 1075 1080

Arg Val Leu Gly Gln Val His Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn
1085 1090 1095

Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu
1100 1105 1110

Asp Asn	Gly Ser PHe Lys Glu	Asn Ser Gln Tyr Gln	Pro Ile Lys
1115	1120	1125	
Leu Gln	Gly Thr Leu Pro Val	Glu Ala Arg Glu Asn	Ser Leu Tyr
1130	1135	1140	
Leu Thr	Ala PHe Thr Val Ile	Gly Ile Arg Lys Ala	PHe Asp Ile
1145	1150	1155	
Cys Pro	Leu Val Lys Ile Asn	Thr Ala Leu Ile Lys	Ala Asp Thr
1160	1165	1170	
PHe Leu	Leu Glu Asn Thr Leu	Pro Ala Gln Ser Thr	PHe Thr Leu
1175	1180	1185	
Ala Ile	Ser Ala Tyr Ala Leu	Ser Leu Gly Asp Lys	Thr His Pro
1190	1195	1200	
Gln PHe	Arg Ser Ile Val Ser	Ala Leu Lys Arg Glu	Ala Leu Val
1205	1210	1215	
Lys Gly	Asn Pro Pro Ile Tyr	Arg PHe Trp Lys Asp	Ser Leu Gln
1220	1225	1230	
His Lys	Asp Ser Ser Val Pro	Asn Thr Gly Thr Ala	Arg Met Val
1235	1240	1245	
Glu Thr	Thr Ala Tyr Ala Leu	Leu Thr Ser Leu Asn	Leu Lys Asp
1250	1255	1260	
Ile Asn	Tyr Val Asn Pro Ile	Ile Lys Trp Leu Ser	Glu Glu Gln
1265	1270	1275	

Arg Tyr	Gly Gly Gly PHe Tyr	Ser Thr Gln Asp Thr	Ile Asn Ala
1280	1285	1290	
Ile Glu	Gly Leu Thr Glu Tyr	Ser Leu Leu Val Lys	Gln Leu Arg
1295	1300	1305	
Leu Asn	Met Asp Ile Asp Val	Ala Tyr Lys His Lys	Gly Pro Leu
1310	1315	1320	
His Asn	Tyr Lys Met Thr Asp	Lys Asn PHe Leu Gly	Arg Pro Val
1325	1330	1335	
Glu Val	Leu Leu Asn Asp Asp	Leu Val Val Ser Thr	Gly PHe Gly
1340	1345	1350	
Ser Gly	Leu Ala Thr Val His	Val Thr Thr Val Val	His Lys Thr
1355	1360	1365	
Ser Thr	Ser Glu Glu Val Cys	Ser PHe Tyr Leu Lys	Ile Asp Thr
1370	1375	1380	
Gln Asp	Ile Glu Ala Ser His	Tyr Arg Gly Tyr Gly	Asn Ser Asp
1385	1390	1395	
Tyr Lys	Arg Ile Val Ala Cys	Ala Ser Tyr Lys Pro	Ser Lys Glu
1400	1405	1410	
Glu Ser	Ser Ser Gly Ser Ser	His Ala Val Met Asp	Ile Ser Leu
1415	1420	1425	
Pro Thr	Gly Ile Asn Ala Asn	Glu Glu Asp Leu Lys	Ala Leu Val
1430	1435	1440	
Glu Gly	Val Asp Gln Leu PHe	Thr Asp Tyr Gln Ile	Lys Asp Gly
1445	1450	1455	

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp PHe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg PHe Arg Ile PHe Glu Leu PHe Glu Val Gly PHe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr PHe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met PHe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Thr Cys Lys Cys Ile Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Lys Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Asn Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ile Ile Thr Ser Ile Thr Thr Glu Asn Val PHe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr PHe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn PHe Thr PHe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala PHe Leu Ala Asn Leu Asp Glu PHe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile PHe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що включає:
 - (i) CDR1 важкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 1; CDR2 важкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 2; та CDR3 важкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 3; і
 - (ii) CDR1 легкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 4; CDR2 легкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 5; та CDR3 легкого ланцюга, яка має послідовність SEQ ID NO: 6;
- 10 яке зв'язується/який зв'язується з білком C5 людини з K_D , що становить 10^{-10} М або менше.
2. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 1, яке/який включає варіабельну ділянку важкого ланцюга, послідовність якої ідентична щонайменше на 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або 99 % послідовності, представлений в SEQ ID NO: 7 або 187; та варіабельну ділянку легкого ланцюга, послідовність якої ідентична щонайменше на 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % або 99 % послідовності, представлений в SEQ ID NO: 8 або 188.
- 15 3. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 1 або п. 2, яке/який включає варіабельну ділянку важкого ланцюга, що має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 7 або 187; та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 8 або 188.
- 20 4. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, яке/який включає варіабельну ділянку важкого ланцюга, що має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 7 або 187; та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 8 або 188.
- 25 5. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з попередніх пунктів, яке/який включає важкий ланцюг, послідовність якого ідентична щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % послідовності, представлений в SEQ ID NO: 9 або 189; та легкий ланцюг, послідовність якого ідентична щонайменше на 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % послідовності, представлений в SEQ ID NO: 10 або 190.
- 30 6. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за п. 5, яке/який включає важкий ланцюг, що має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 9 або 189; та легкий ланцюг, що має послідовність, представлену в SEQ ID NO: 10 або 190.
7. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-6, що інгібує альтернативний шлях системи комплементу, при цьому значення IC_{50} за даними аналізу на гемолітичну активність *in vitro*, при використанні сироватки з дефіцитом людського C5, відновленої за допомогою 100 пМ людського C5, становить 20-200 пМ.
- 35 8. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-7, де антитіло являє собою людське, гуманізоване або химерне антитіло.
9. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-8, що належить до ізотипу IgG.
- 40 10. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-9 для застосування як лікарський засіб.
11. Виділене моноклональне антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-9 для застосування у лікуванні вікової дегенерації жовтої плями, астми, артриту, аутоімунного захворювання серця, розсіяного склерозу, запального захворювання кишечника, ушкоджень, викликаних ішемією-реперфузією, синдрому Барракера-Сімонса, системного
- 45

вовчаку, системного червоного вовчаку, псоріазу, хвороби Альцгеймера, гломерулонефриту або пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH).

12. Застосування виділеного моноклонального антитіла або його антигензв'язувального фрагменту за будь-яким з пп. 1-9 для одержання лікарського засобу.

5 13. Застосування виділеного моноклонального антитіла або його антигензв'язувального фрагменту за будь-яким з пп. 1-9 у лікуванні вікової дегенерації жовтої плями, астми, артриту, аутоімунного захворювання серця, розсіяного склерозу, запального захворювання кишечника, ушкоджень, викликаних ішемією-реперфузією, синдрому Барракера-Сімонса, системного вовчаку, системного червоного вовчаку, псоріазу, хвороби Альцгеймера, гломерулонефриту або пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH).

10 14. Фармацевтична композиція, що містить антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-9 і фармацевтично прийнятний носій.

15. Фармацевтична композиція за п. 14 для застосування як лікарський засіб.

16. Фармацевтична композиція за п. 14 для застосування у лікуванні вікової дегенерації жовтої плями, астми, артриту, аутоімунного захворювання серця, розсіяного склерозу, запального захворювання кишечника, ушкоджень, викликаних ішемією-реперфузією, синдрому Барракера-Сімонса, системного вовчаку, системного червоного вовчаку, псоріазу, хвороби Альцгеймера, гломерулонефриту або пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH).

17. Застосування фармацевтичної композиції за п. 14 для одержання лікарського засобу.

20 18. Застосування фармацевтичної композиції за п. 14 у лікуванні вікової дегенерації жовтої плями, астми, артриту, аутоімунного захворювання серця, розсіяного склерозу, запального захворювання кишечника, ушкоджень, викликаних ішемією-реперфузією, синдрому Барракера-Сімонса, системного вовчаку, системного червоною вовчаку, псоріазу, хвороби Альцгеймера, гломерулонефриту або пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH).

25 19. Виділена нуклеїнова кислота, що містить нуклеотидну послідовність, яка кодує антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент за будь-яким з пп. 1-9.

20. Нуклеїнова кислота за п. 19, що містить нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має варіабельну область важкого ланцюга, послідовність якого ідентична щонайменше на 95 % послідовності, представленій в SEQ ID NO: 7, або варіабельну область легкого ланцюга, послідовність якої ідентична щонайменше на 95 % послідовності, представленій в SEQ ID NO: 8.

21. Нуклеїнова кислота за п. 20, де нуклеотидна послідовність кодує поліпептид, що включає варіабельну область важкого ланцюга, послідовність якої представлена в SEQ ID NO: 11, та нуклеотидна послідовність кодує поліпептид, що включає варіабельну область легкого ланцюга, послідовність якої представлена в SEQ ID NO: 12.

22. Вектор, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 19-21.

23. Виділена клітина-хазяїн, що містить рекомбінантні ДНК-сегменти, що кодують важкий ланцюг та легкий ланцюг антитіла, як заявлено у будь-якому з пп. 1-9; причому зазначені ДНК-сегменти функціонально пов'язані з промотором і мають здатність експресуватися в зазначеній клітині-хазяїні.

24. Спосіб лікування вікової дегенерації жовтої плями, у якому індивідуумові, що потребує цього, вводять ефективну кількість композиції, що містить антитіло за будь-яким з пп. 1-9.

25. Спосіб за п. 24, у якому індивідуум являє собою людину.

26. Спосіб лікування захворювання, у якому індивідуумові, що потребує цього, вводять ефективну кількість композиції, що містить антитіло за будь-яким з пп. 1-9, де захворювання являє собою астму, артрит, аутоімунне захворювання серця, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, ушкодження, викликані ішемією-реперфузією, синдром Барракера-Сімонса, гемодіаліз, системний вовчак, системний червоний вовчак, псоріаз, трансплантацію, хворобу Альцгеймера, гломерулонефрит або мембранопроліферативний гломерулонефрит (MPGN II).

27. Спосіб лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії (PNH), у якому індивідуумові, що потребує цього, вводять ефективну кількість композиції, що містить антитіло за будь-яким з пп. 1-9.

28. Спосіб полегшення симптому, асоційованого зі штучним кровообігом, у якому індивідуумові, що потребує цього, вводять ефективну кількість композиції, що містить антитіло за будь-яким з пп. 1-9.

MOR08109	VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYALISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYCARDTPYFDYWGQGLTVTVSS	1-69	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYALISWVRQAPGQGLEWMGGIIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYCAR
MOR08109	VL	SYELTQPLSVSVLGGTARITCSGIIHIVMYQKPGQAPVLIYIDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3j	SYELTQPLSVSVLGGTARITCSGIIHIVMYQKPGQAPVLIYIDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3j	SYELTQPLSVSVLGGTARITCSGIIHIVMYQKPGQAPVLIYIDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAGQDEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL
MOR08110	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTIHWVRQMPGKGLEWMGIIIPDSITRYSPSPFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI	WGQGLTVTVSS	5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTIHWVRQMPGKGLEWMGIIIPDSITRYSPSPFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	-----
MOR08110	VL	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3r	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3r	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL
MOR08111	VH	VTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVSWIRQPPGKALEWLAIDIDDKKYSISLKRRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATATYYCAR	WGQGLTVTVSS	2-70	VTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGVSWIRQPPGKALEWLAIDIDDKKYSISLKRRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATATYYCAR	-----
MOR08111	VL	SALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDILGDIYAWYQHHPGKAPKLMYIDSNRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISGLQAEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	2a2	SALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDILGDIYAWYQHHPGKAPKLMYIDSNRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISGLQAEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	2a2	SALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDILGDIYAWYQHHPGKAPKLMYIDSNRPSGVSNRPSGSKSGNTASLTISGLQAEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL
MOR08113	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTIHWVRQMPGKGLEWMGIIIPDSITRYSPSPFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYEYGGFDI	WGQGLTVTVSS	5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTIHWVRQMPGKGLEWMGIIIPDSITRYSPSPFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	-----
MOR08113	VL	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3r	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3r	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL
MOR08114	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTIHWVRQMPGKGLEWMGIIIPDSITRYSPSPFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARYMMRGFDI	WGQGLTVTVSS	5-51	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTIHWVRQMPGKGLEWMGIIIPDSITRYSPSPFQQTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	-----
MOR08114	VL	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3r	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL	3r	SYELTQPPSVSVIPGQTALICSGDILGDIYAWYQKPGQAPVLIYIDSRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQADEADYYCQWDSSAEVFGGGTKLTVL

Fig. 1

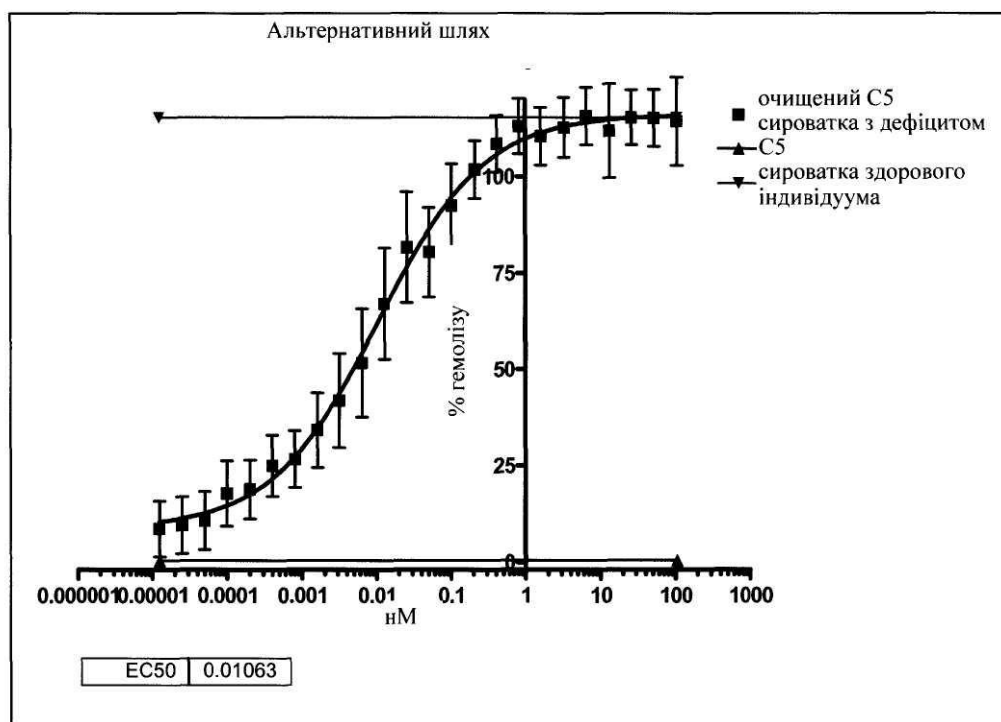
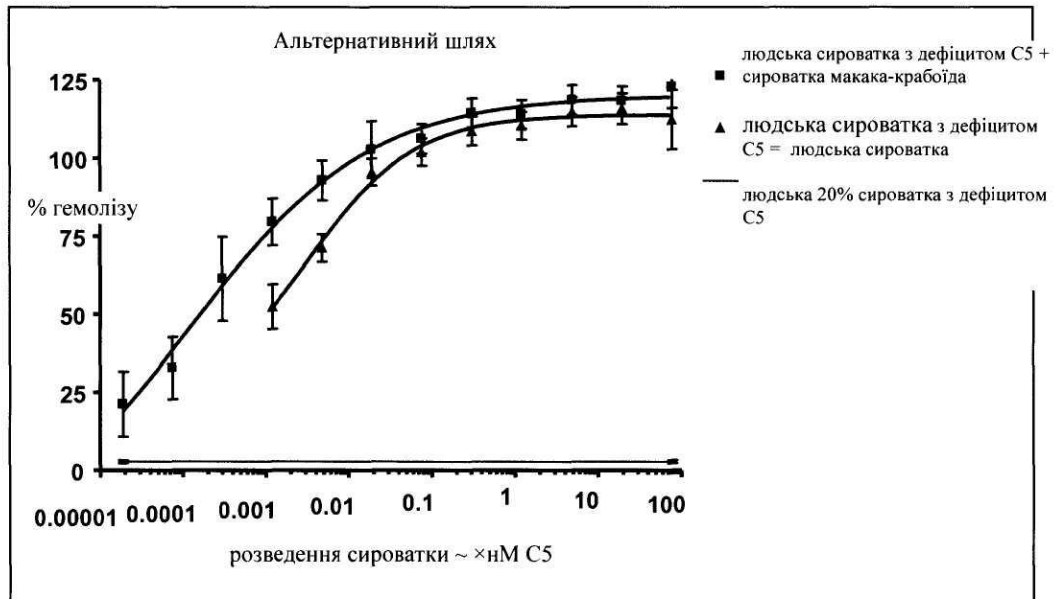
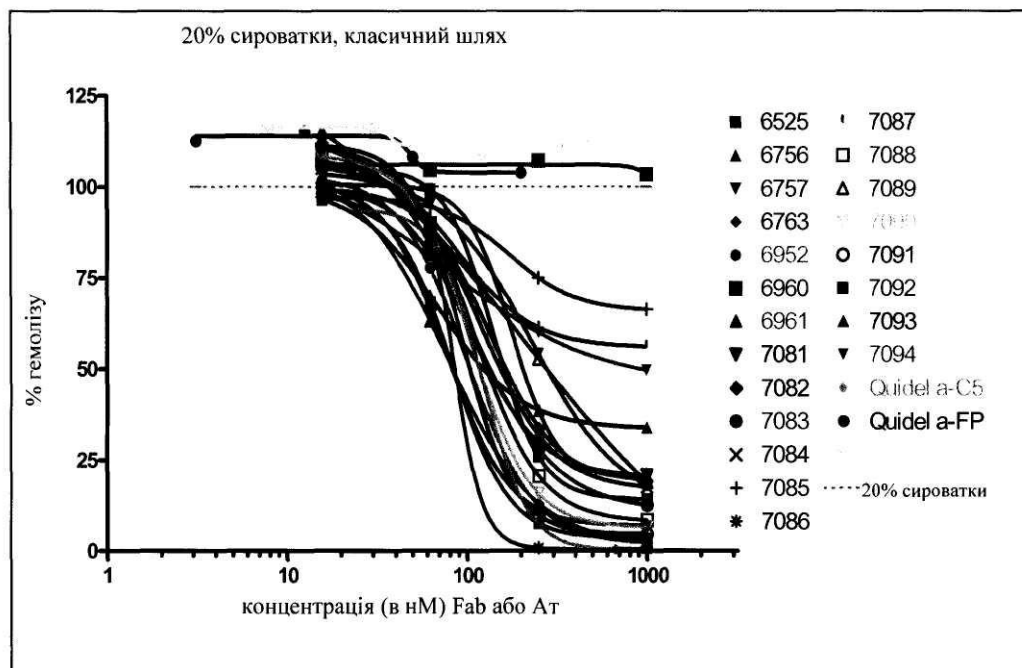


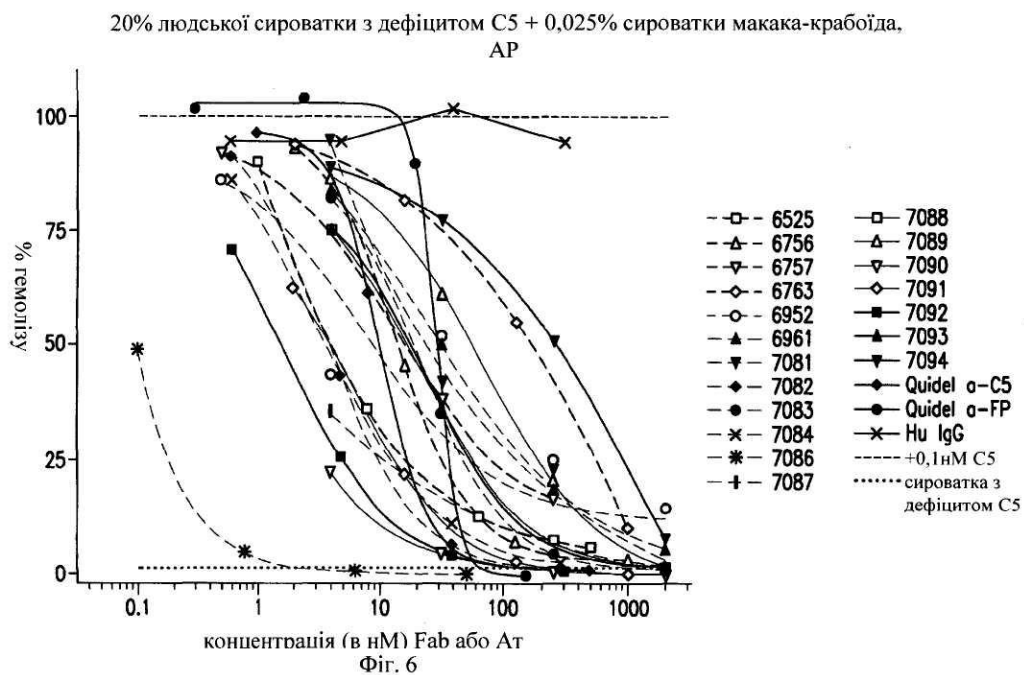
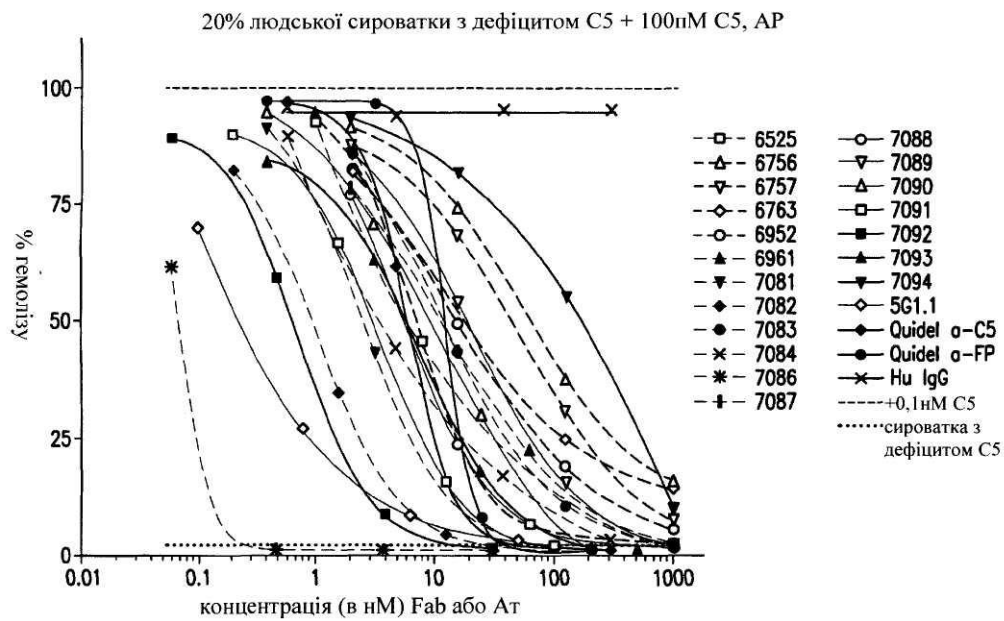
Fig. 2

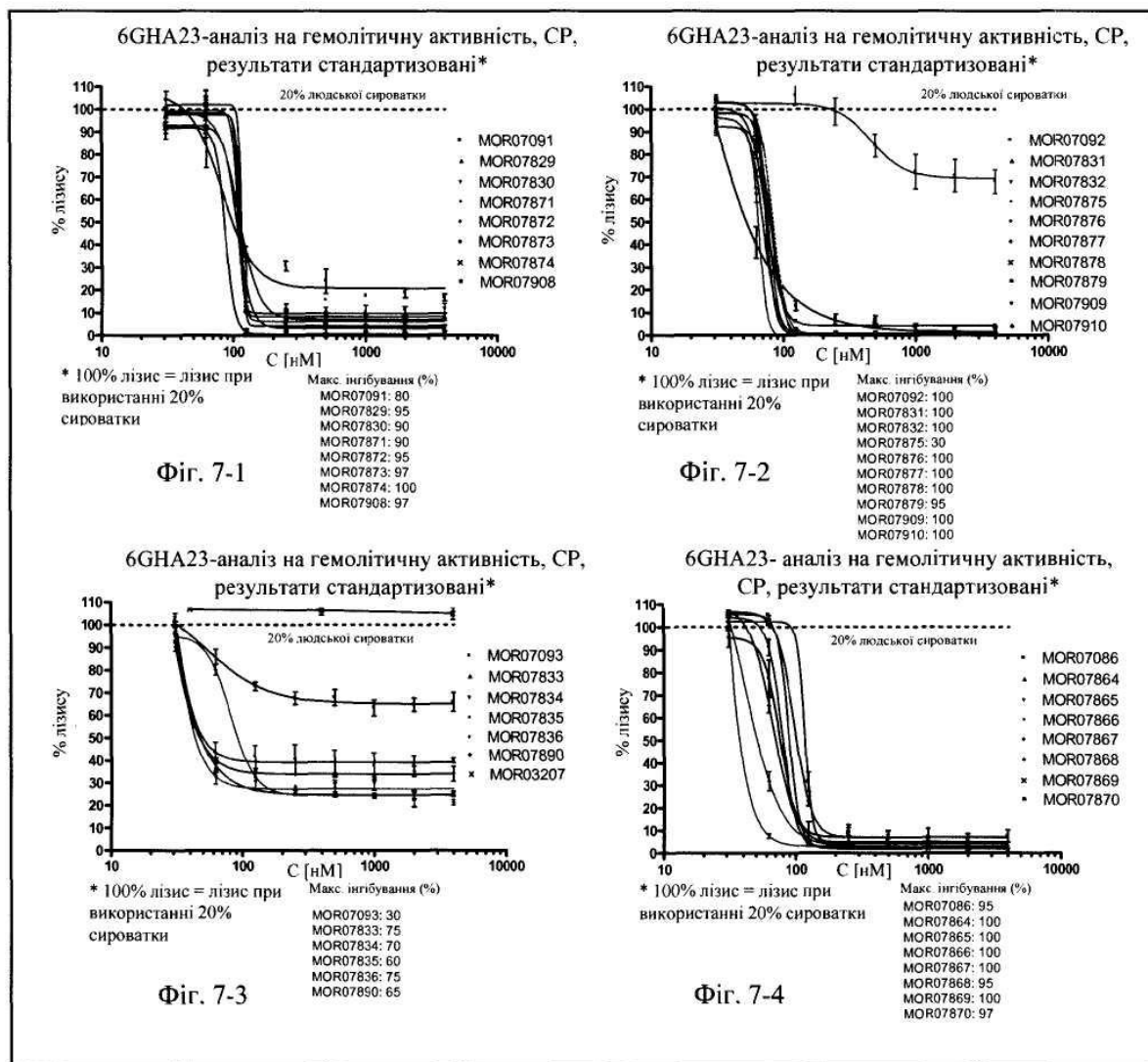


Фіг. 3

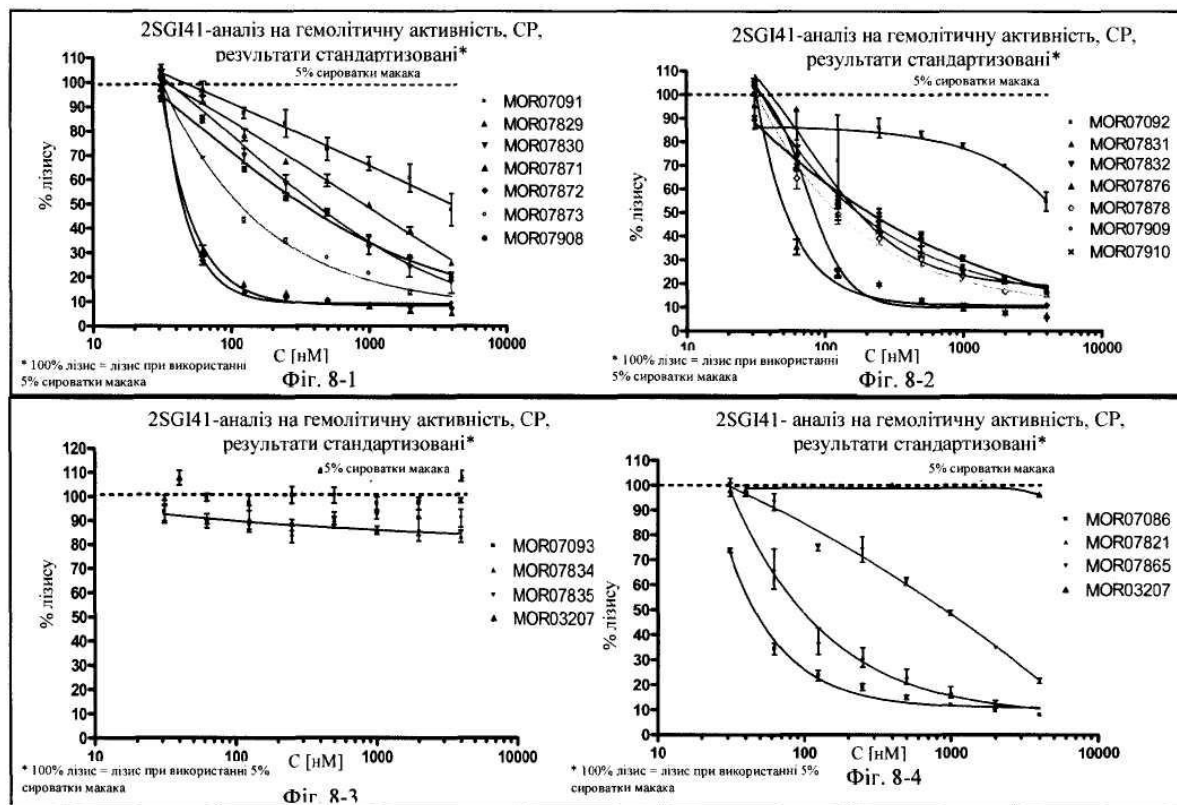


Фіг. 4

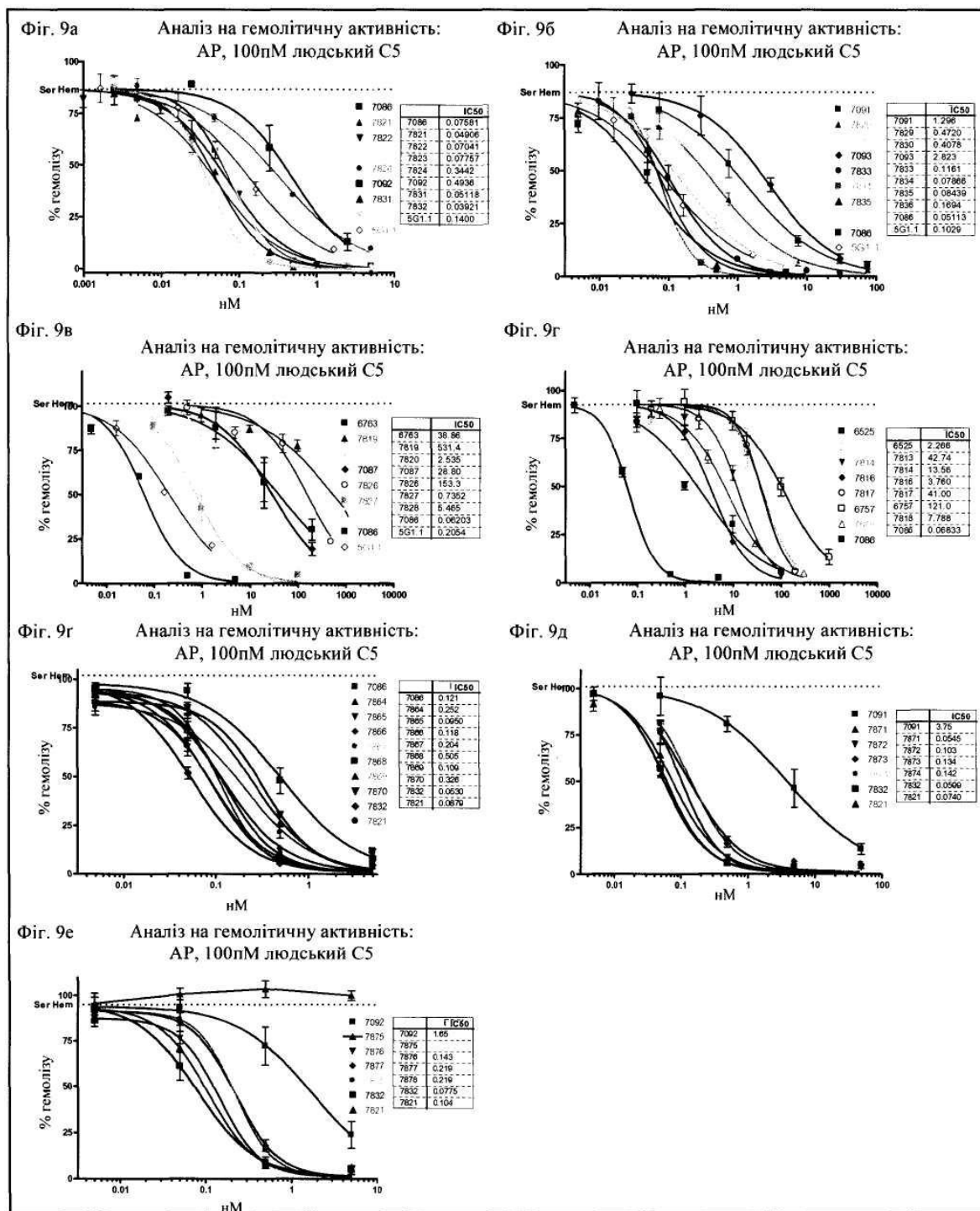




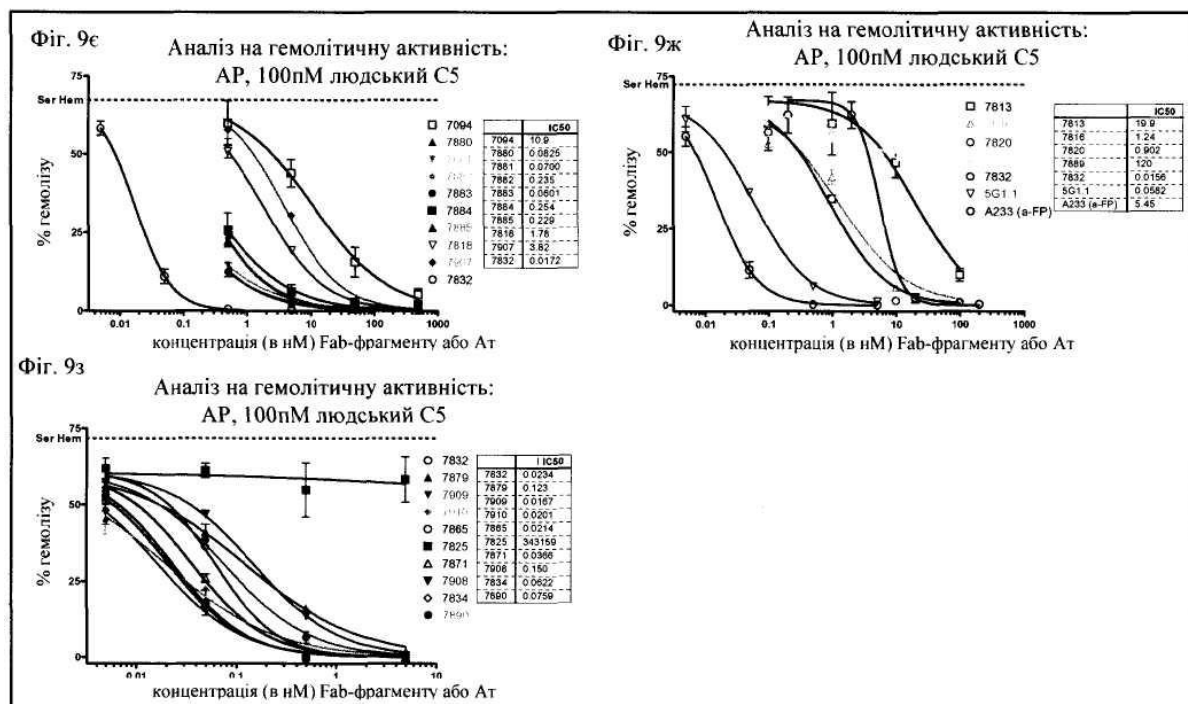
Фіг. 7



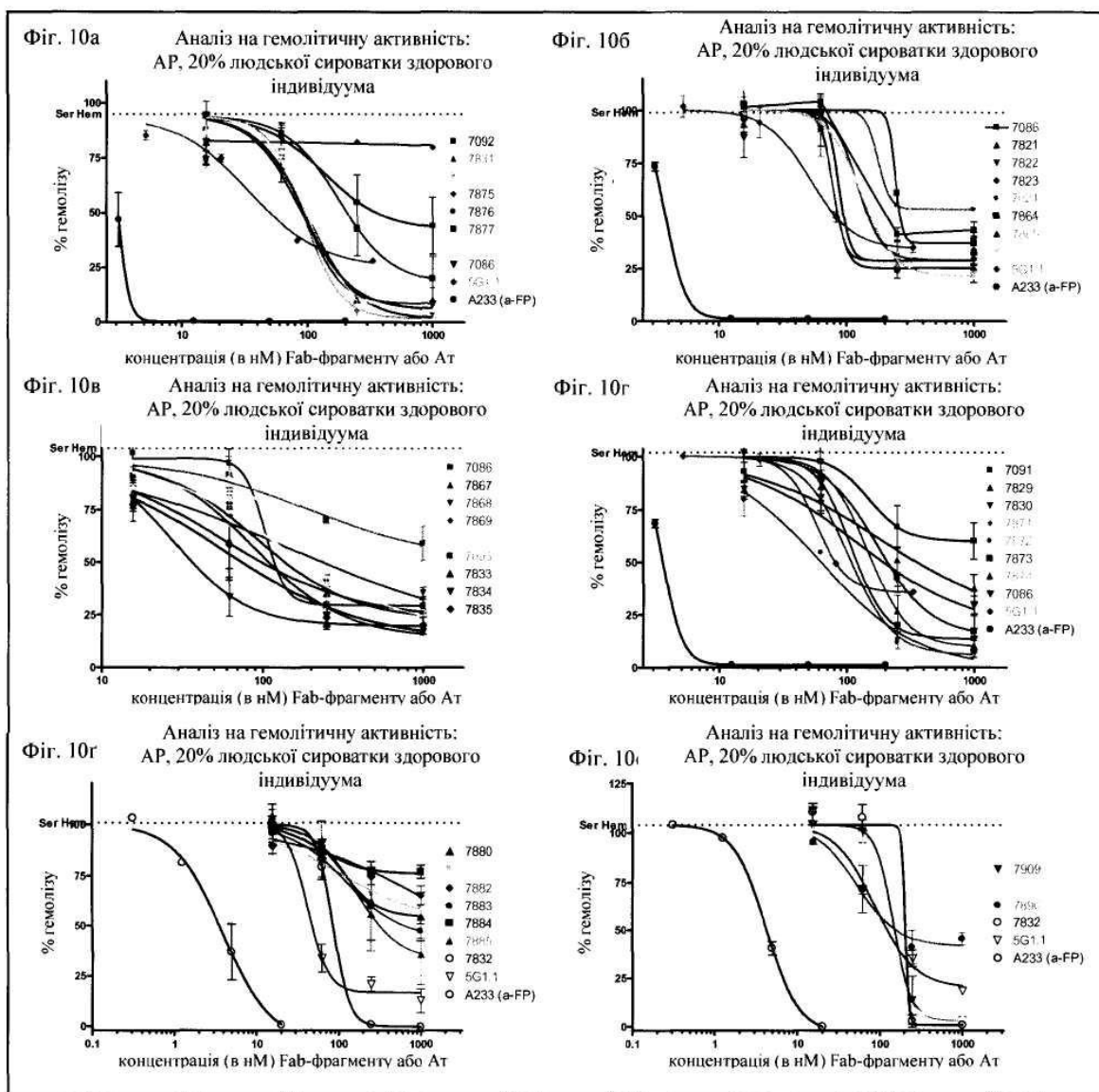
Фіг. 8



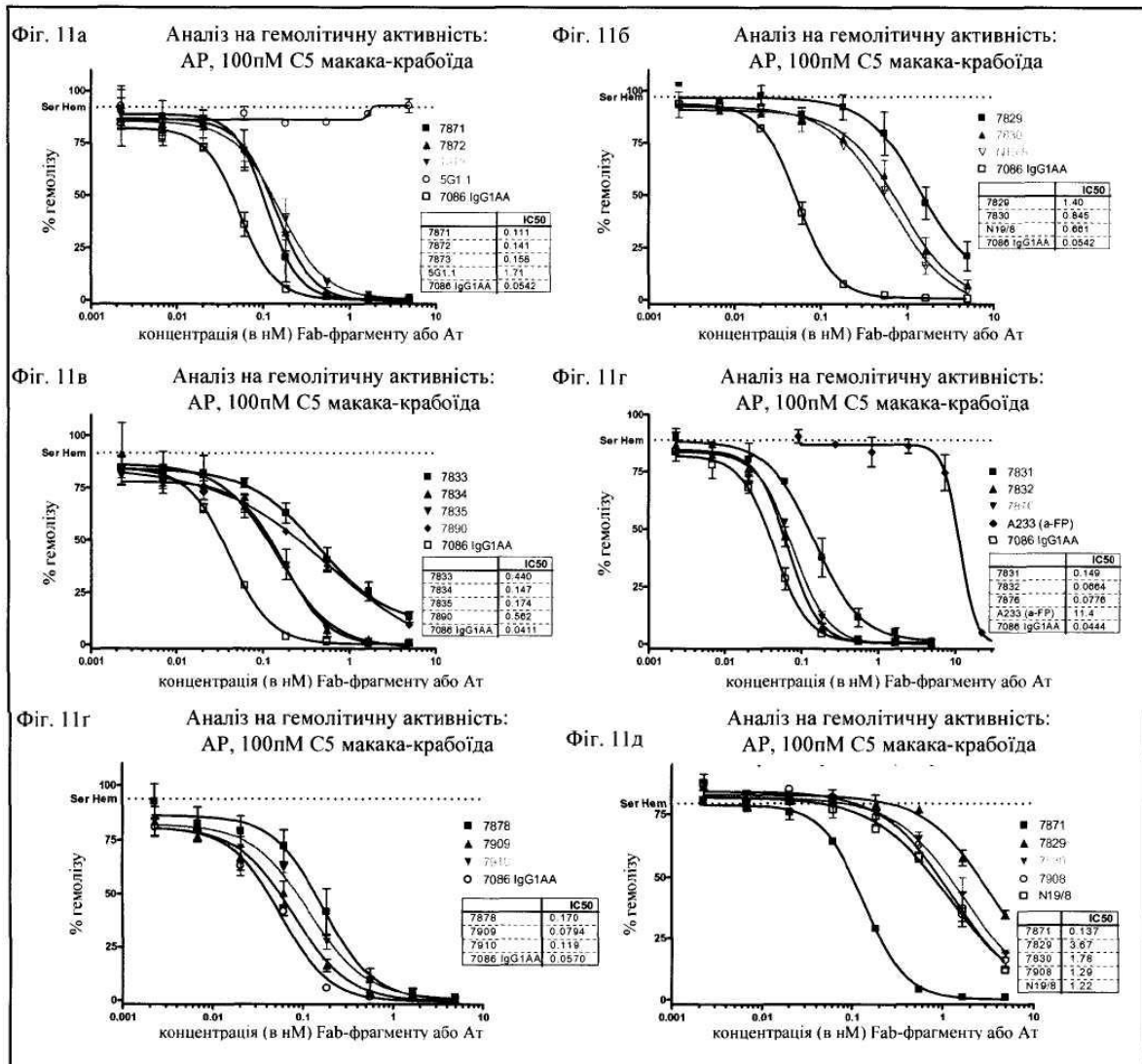
Фіг. 9



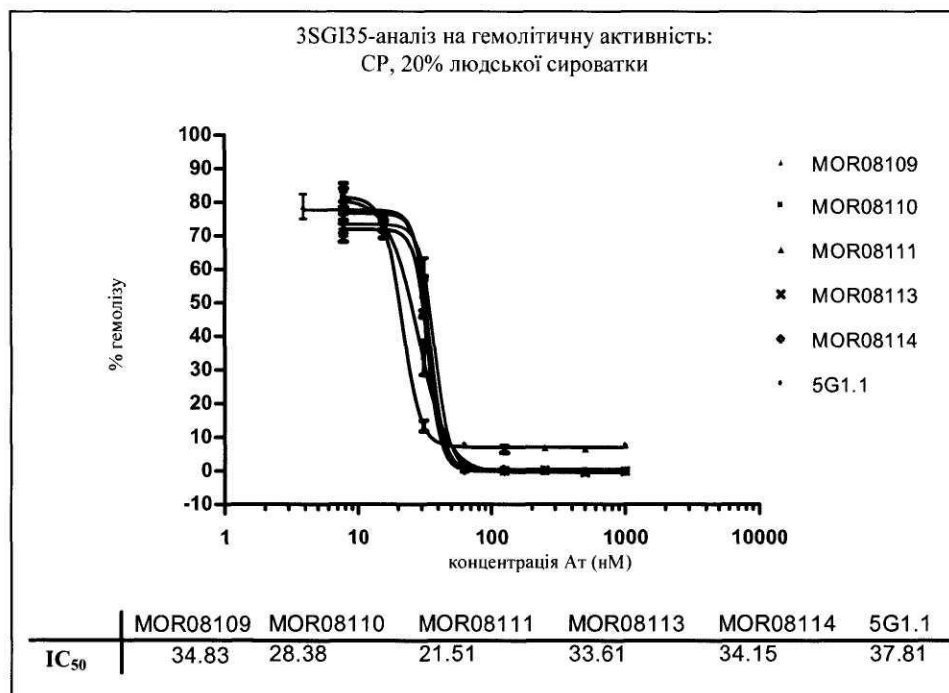
Фіг. 9 (продовження)



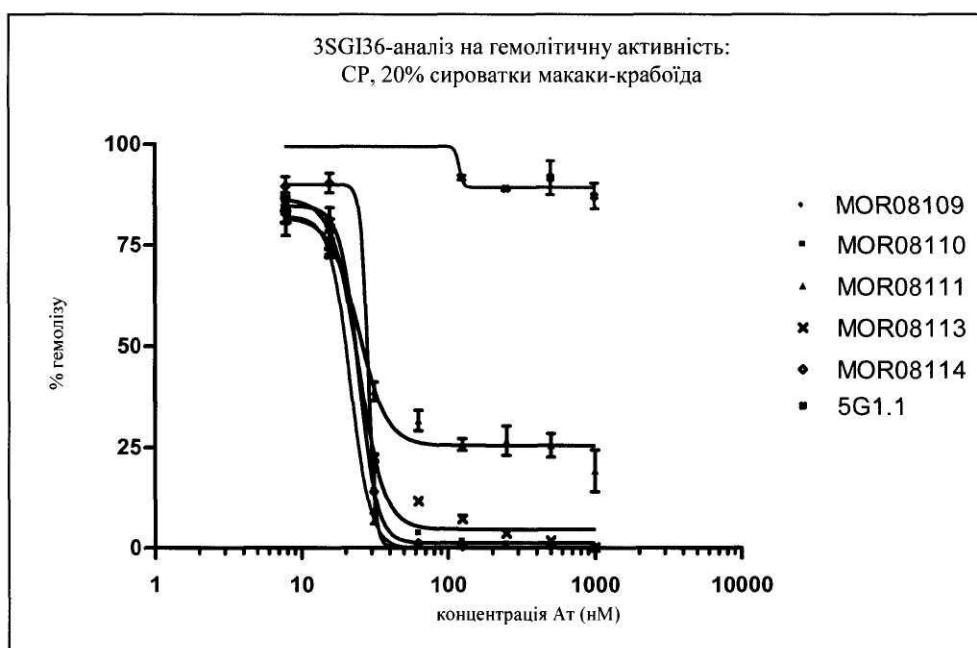
Фіг. 10



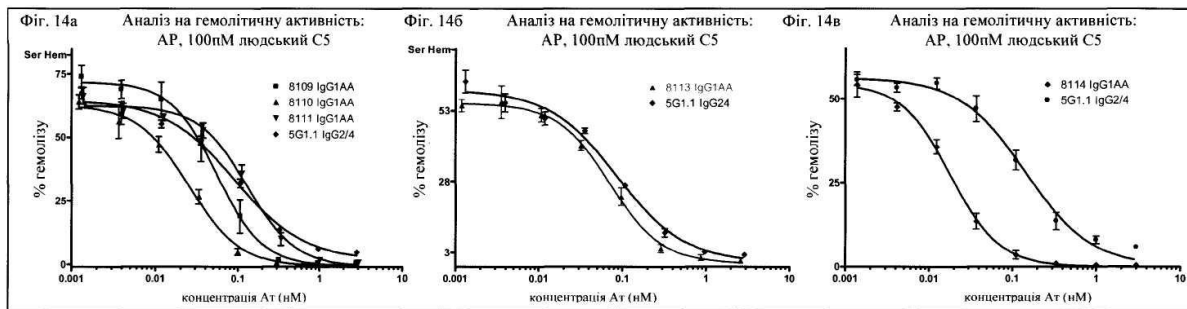
Фіг. 11



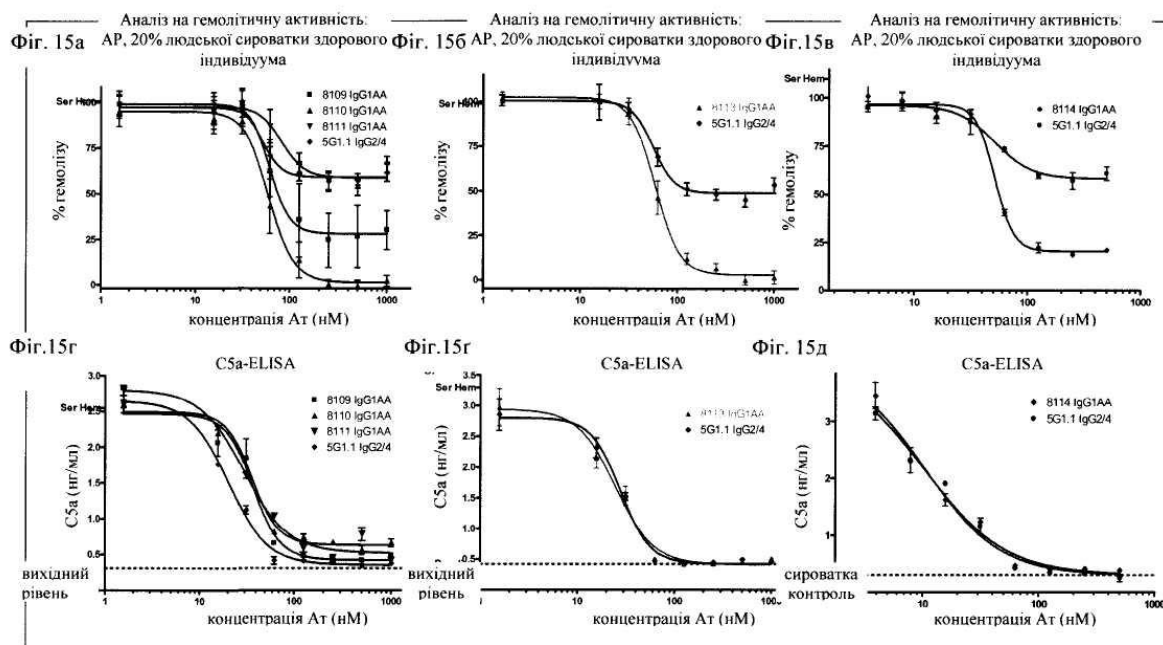
Фіг. 12



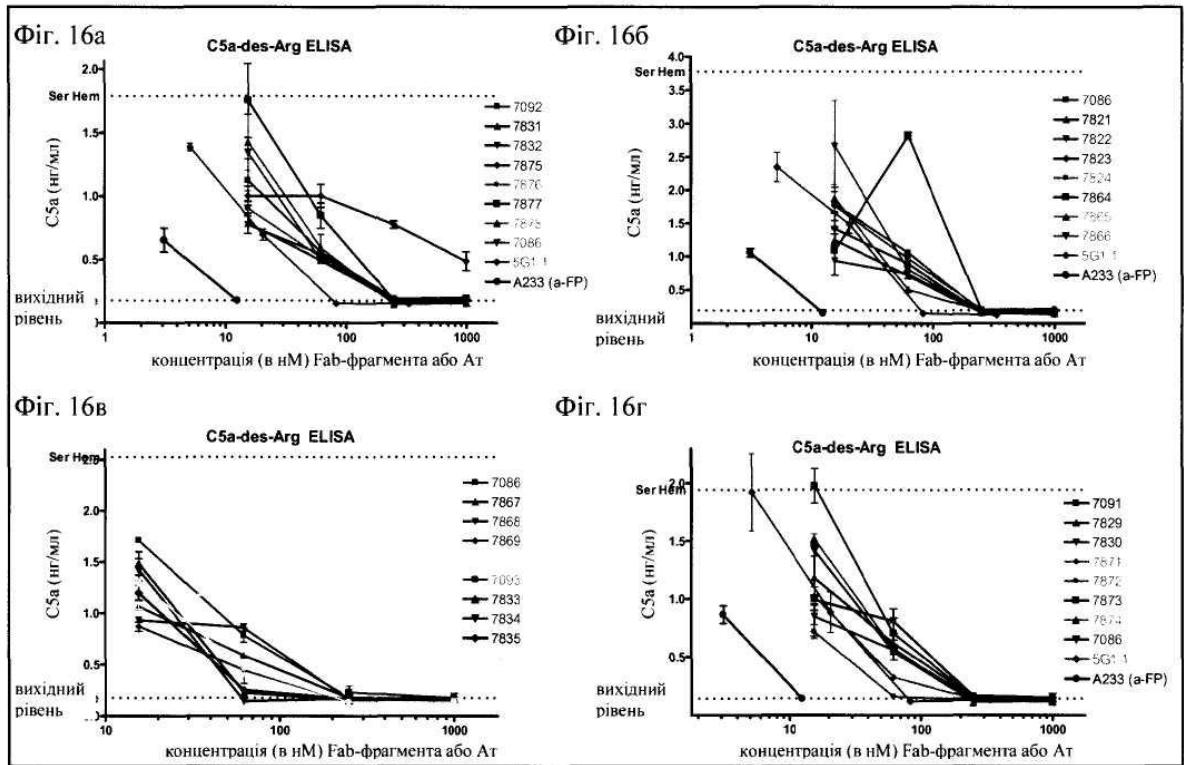
Фіг. 13



Фіг. 14

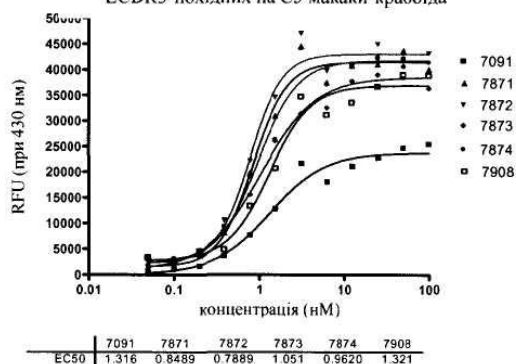


Фіг. 15

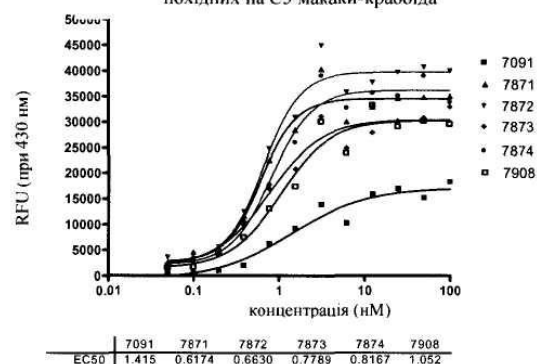


Фіг. 16

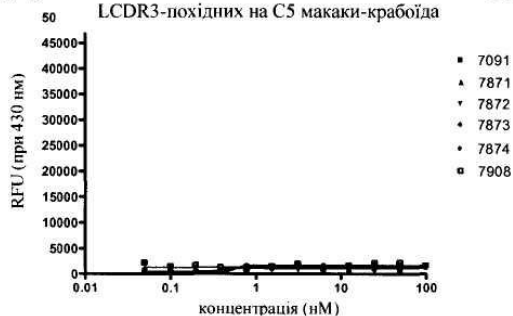
Фіг. 17-1 6GHA18_QC ELISA:
вплив антитіла MOR07091 + його HCDR2- і
LCDR3-похідних на C5 макаки-краббїда



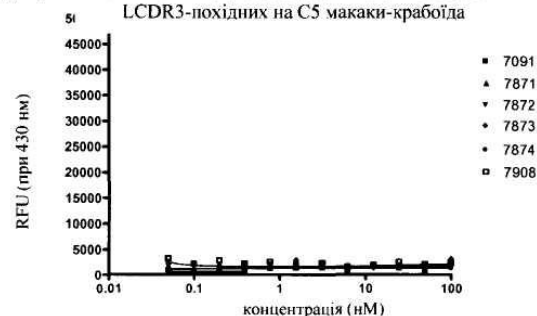
Фіг. 17-2 6GHA18_QC ELISA:
вплив антитіла MOR07091 + його HCDR2- і LCDR3-
похідних на C5 макаки-краббїда



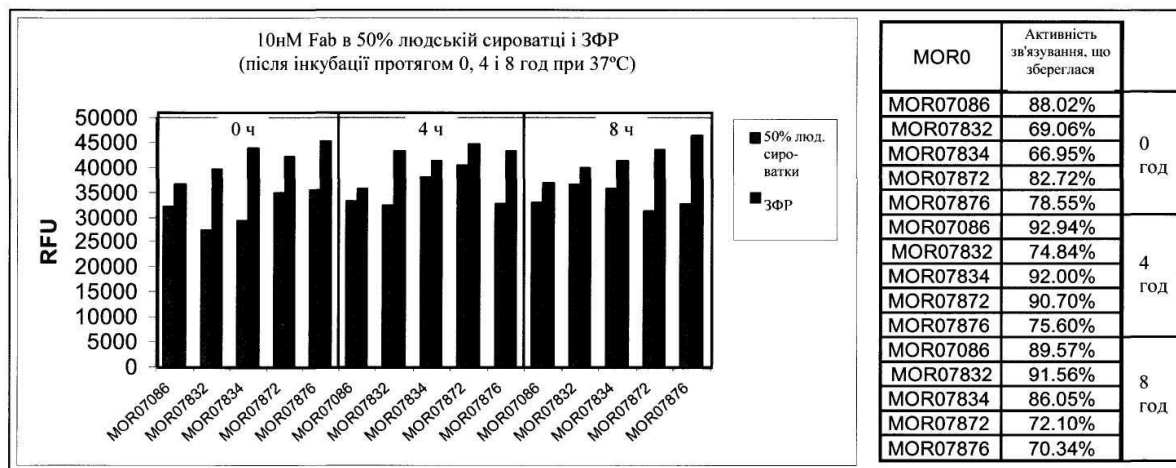
Фіг. 17-3 6GHA18_QC ELISA:
вплив антитіла MOR07091 + його HCDR2- і
LCDR3-похідних на C5 макаки-краббїда



Фіг. 17-4 6GHA18_QC ELISA:
вплив антитіла MOR07091 + його HCDR2- і
LCDR3-похідних на C5 макаки-краббїда



Фіг. 17

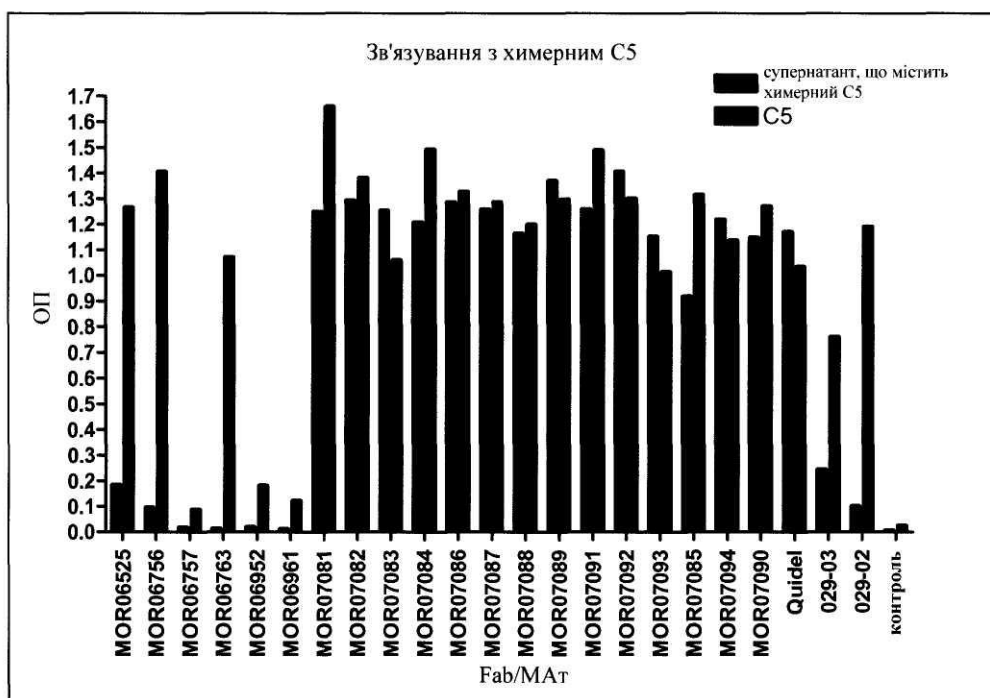


Фіг. 18

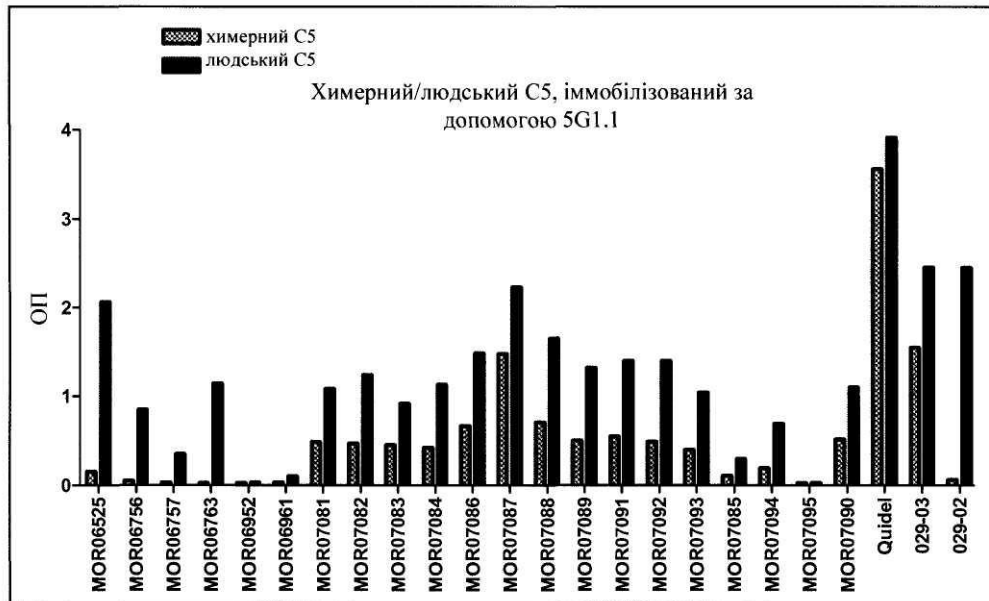
Рядки: немічені Fab (100-кратний надлишок)					Стовпці: біотинільовані Fab			
MOR0	7086	7832	7834	7871	7872	7873	7876	7878
7086	691	2597	853	1191	825	694	1002	495
7832	668	1186	404	586	3601	499	595	251
7834	618	1727	391	625	609	455	756	560
7871	426	1384	422	758	619	1009	392	451
7872	1553	3199	773	1486	944	882	842	781
7873	800	3342	965	1414	1491	922	1188	691
7876	892	2535	652	978	1366	1394	621	701
7878	850	2643	784	1228	2218	891	1180	643
100%	36816	37112	37340	43250	41651	33768	38078	37405

Конкуренція з ідентичним Fab Біотинільований Fab без конкуренції = рівень сигналу 100%

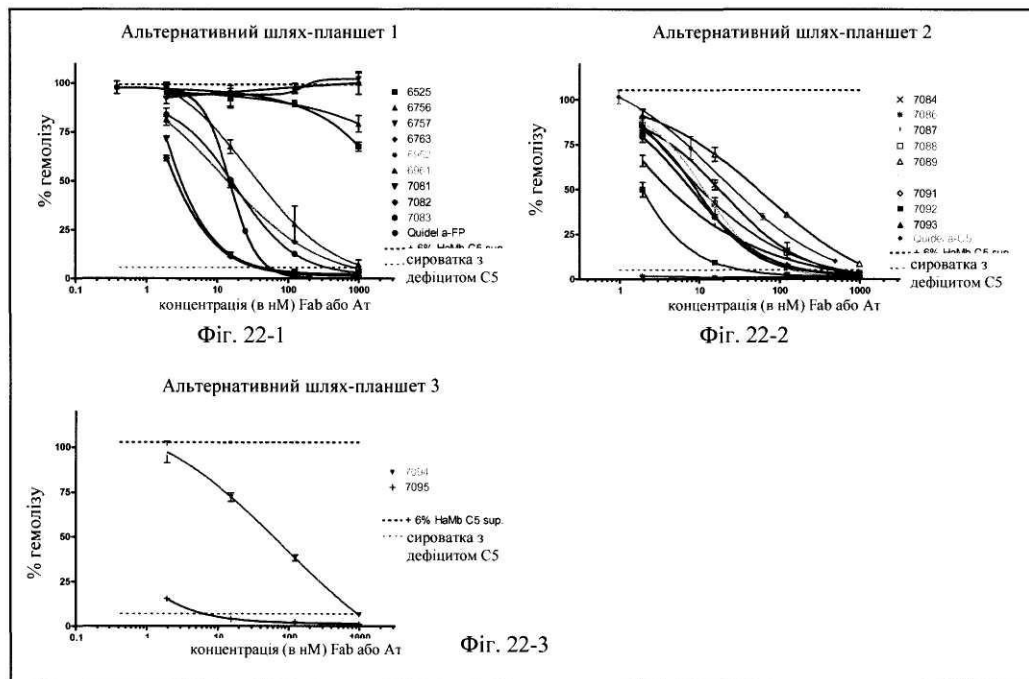
Фіг. 19



Фіг. 20



Фіг. 21



Фіг. 22

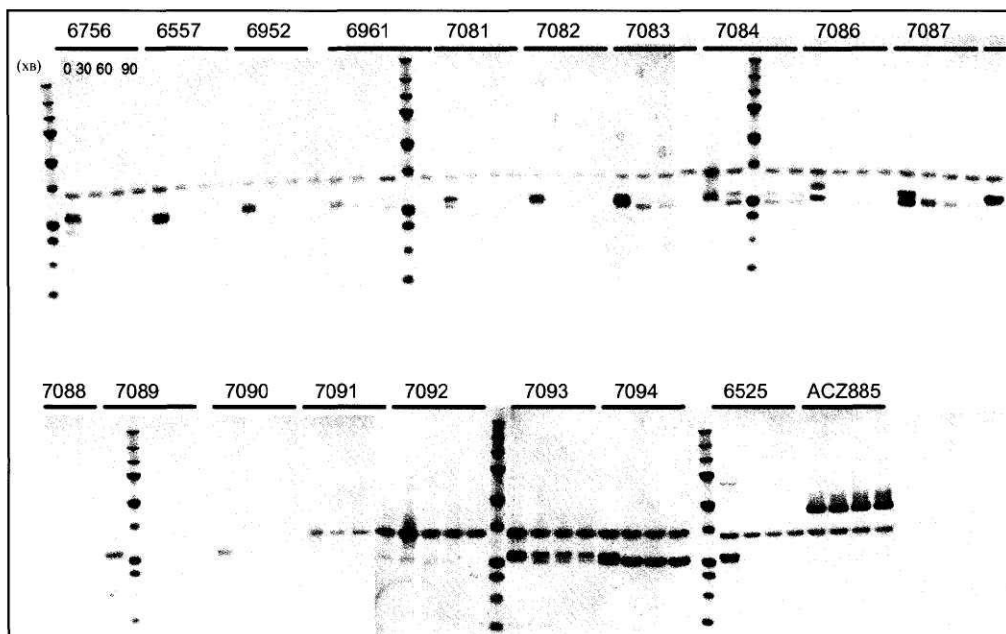


Fig. 23

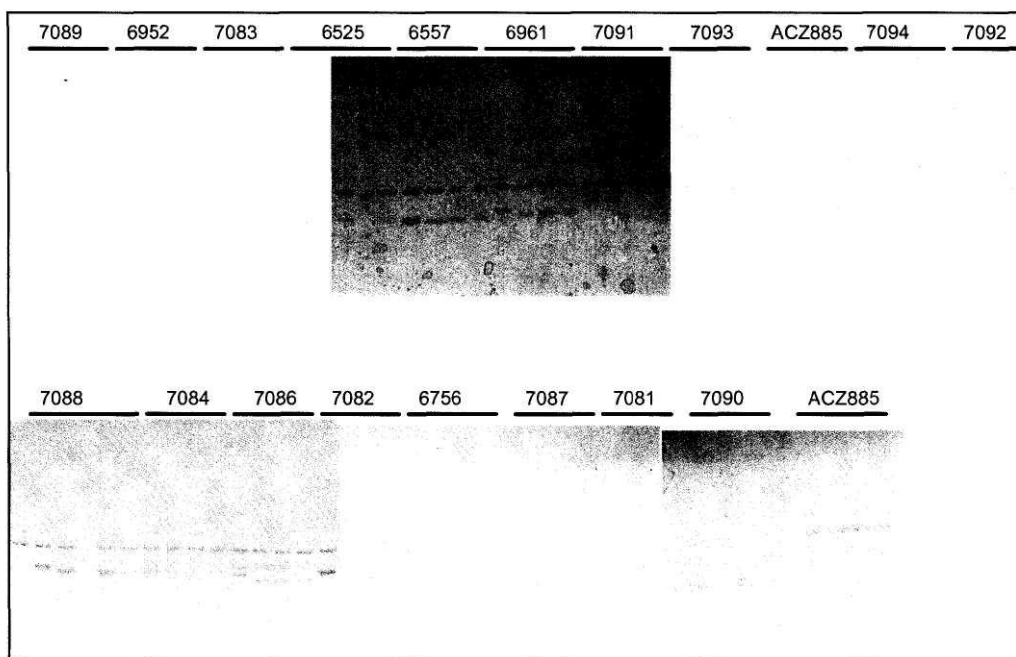
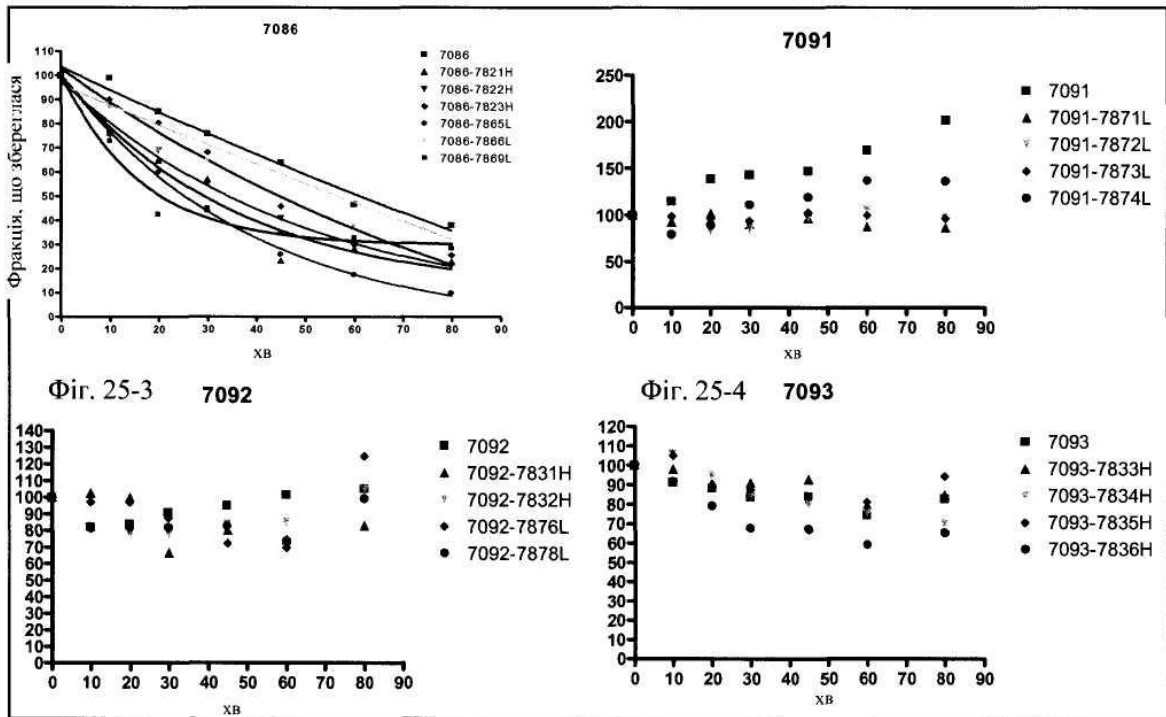


Fig. 24

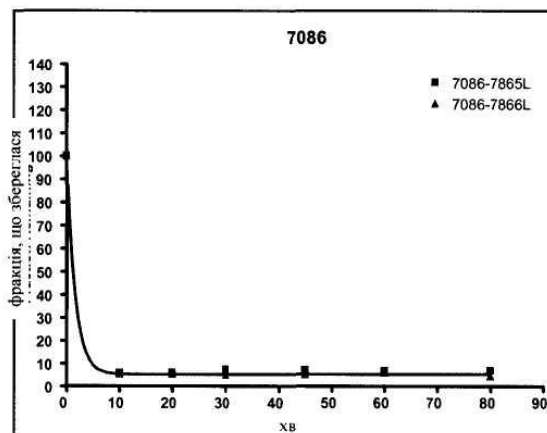
Фіг. 25-1

Фіг. 25-2

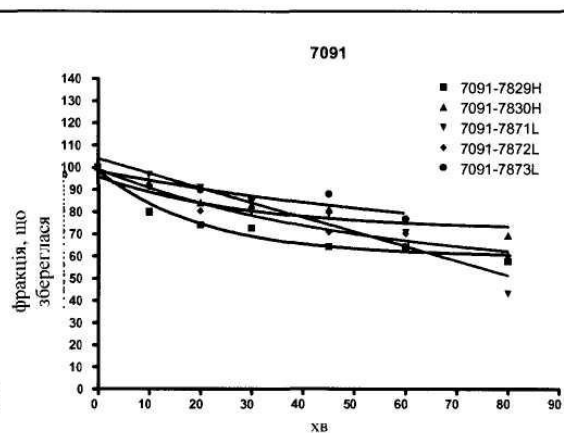


Фіг. 25

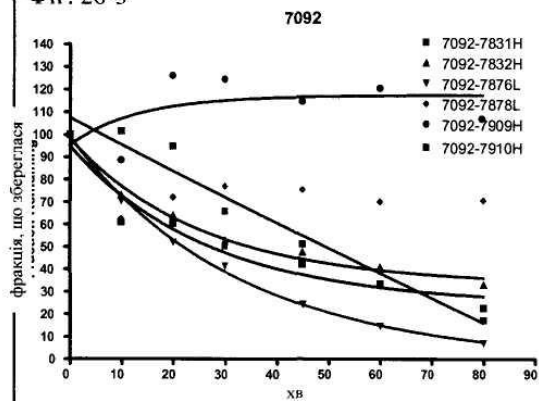
Фіг. 26-1



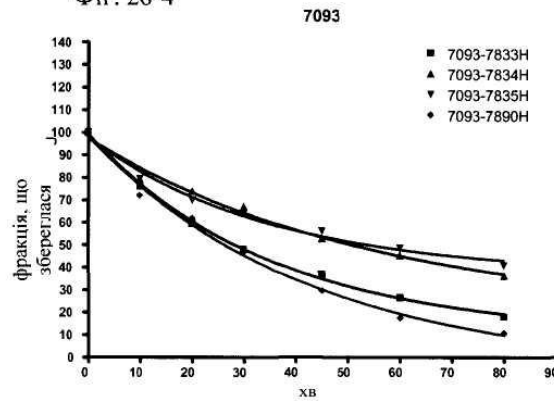
Фіг. 26-2



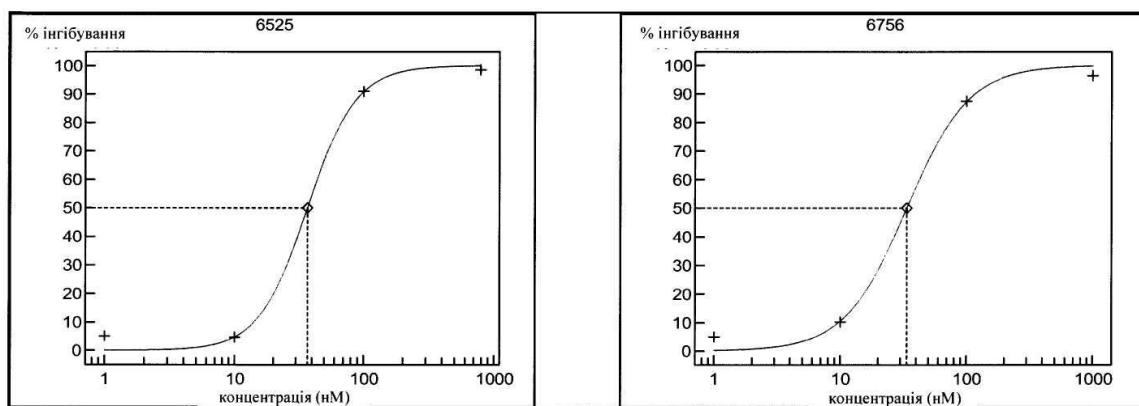
Фіг. 26-3



Фіг. 26-4



Фіг. 26



Фіг. 27

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601