



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106354

(13) C2

(51) МПК

C07K 16/08 (2006.01)

A61K 39/42 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 00565	(72) Винахідник(и):	Ланцавеккія Антоніо (CH), Маканьо Анналіса (CH)
(22) Дата подання заявки:	15.07.2009	(73) Власник(и):	ІНСТІТУТ ФО РІСЕРЧ ІН БАЙОМЕДСІН, Via Vela 6, CH-6500 Bellinzona, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	26.08.2014	(74) Представник:	Дубинський Михайло Ілліч, реєстр. №70
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/081,334	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	GERNA GIUSEPPE ET AL. Human cytomegalovirus serum neutralizing antibodies block virus infection of endothelial/epithelial cells, but not fibroblasts, early during primary infection. // THE JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY APR 2008. - vol.89, no. Pt 4. - April 2008 (2008-04). - P.853-865 WO 2007/146024 A2; 21.12.2007 WO 2008/084410 A2; 17.07.2008 MACAGNO ANNALISA ET AL. Isolation of Human Monoclonal Antibodies That Potently Neutralize Human Cytomegalovirus Infection by Targeting Different Epitopes on the gH/gL/UL128-131A Complex // JOURNAL OF VIROLOGY. - vol. 84, no. 2. - January 2010 (2010-01). - P.1005-1013 MACH M. ET AL. Complex formation by human cytomegalovirus glycoproteins M (gpUL100) and N (gpUL73) // JOURNAL OF VIROLOGY. - vol. 74, no. 24. - December 2000 (2000-12). - P.11881-11892
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.07.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.04.2011, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.08.2014, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2009/006641, 15.07.2009		

## (54) АНТИТІЛА, ЩО НЕЙТРАЛІЗУЮТЬ ЦИТОМЕГАЛОВІРУС ЛЮДИНИ, ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

## (57) Реферат:

Винахід стосується нейтралізуючих антитіл та фрагментів цих антитіл, які виявляють високу ефективність нейтралізації hCMV, де зазначені антитіла та фрагменти антитіл є специфічними по відношенню до одного або комбінації двох чи більше продуктів гена UL hCMV. Винахід також стосується композицій із вказаними антитілами, застосування даних антитіл при виготовленні лікарських засобів, способів інгібування інфекції hCMV. На додаток до цього, винахід стосується виділеної молекули нуклеїнової кислоти, вектору та виділеної клітини.

UA 106354 C2



Дана заявка претендує на пріоритет тимчасової заявки США № 61/081334, поданої 16 липня 2008 р., опис якої цілком включений сюди за посиланням.

Відомий рівень техніки

Цитомегаловірус людини (лЦМВ) є широко розповсюдженим патогеном, який може викликати важку патологію у дорослих людей із пригніченим імунітетом та при інфікуванні плода, і пов'язаний із хронічними захворюваннями, такими як атеросклероз. лЦМВ інфікує безліч типів клітин, включаючи фібробласти, ендотеліальні, епітеліальні та гематопоетичні клітини [1]. Ослаблені штами лЦМВ, що розводять *in vitro*, розроблювані як вакцини-кандидати, втратили тропізм до ендотеліальних клітин, зберігши здатність інфікувати фібробласти [2]. Вважається, що клітинний тропізм лЦМВ контролюють два вірусні глікопротеїнових комплекси. Комплекс глікопротеїнів, таких як gH, gL та gO, очевидно, є необхідним для інфікування фібробластів, в той час як комплекс gH, gL та білків, кодованих генами UL131-UL128, бере участь в інфікуванні ендотеліальних клітин, епітеліальних клітин та дендритних клітин [2-8].

Вже налагоджений промисловий випуск гіперімунних глобулінів для профілактики цитомегаловірусної хвороби людей (лЦМВ disease), асоційованої із трансплантацією, і одержані останнім часом дані вказують, що вони мають терапевтичний ефект для вагітних жінок [9]. Такий терапевтичний підхід обмежений низькою кількістю нейтралізуючого антитіла, що може бути перенесена, і тому було б дуже бажано одержати антитіла людини (такі як моноклональні антитіла людини) з високою нейтралізуючою здатністю. Хоча деякі антитіла до gH, gB та генних продуктів UL128 та UL130 продемонстрували *in vitro* нейтралізуючу активність [7, 10, 11], а антитіло до gH оцінювалося шляхом проведення клінічних випробувань (які були припинені через відсутність терапевтичних ефектів) нейтралізуюча здатність виділених дотепер антитіл є скромною. Нейтралізація цими антитілами спостерігалася при концентрації антитіл в інтервалі значень від 0,5 до 20 мкг/мл. Крім того, сучасні методи типово вимірюють нейтралізуючу здатність анти-лЦМВ антитіл з використанням фібробластів як клітин-мішеней. Однак відомо, що лЦМВ також викликає патологію шляхом інфікування інших типів клітин, таких як ендотеліальні, епітеліальні клітини та лейкоцити. Відомі антитіла до UL128 та UL130 виявляють дуже низьку здатність до нейтралізації інфікування ендотеліальних клітин [7] і, по-видимому, не існує ніяких моноклональних антитіл, здатних з високою ефективністю нейтралізувати інфікування не-фібробластних клітин-мішеней.

Таким чином, існує потреба в антитілах, які нейтралізують інфекцію лЦМВ, зокрема, інфекцію лЦМВ не-фібробластних клітин-мішеней з високою ефективністю, а також у виявленні мішеней (мішеней), з якими зв'язуються такі антитіла.

Суть винаходу

Винахід оснований, частково, на відкритті нових антитіл, які нейтралізують інфекцію лЦМВ з високою ефективністю, а також нових епітопів, з якими зв'язуються антитіла за винаходом. Відповідно, в одному аспекті, винахід передбачає антитіло та його антигензв'язуючі фрагменти, що виявляють високу активність нейтралізації лЦМВ.

В одному варіанті здійснення винаходу, винахід передбачає моноклональне антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом білка UL128 лЦМВ, причому антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом, утвореним білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, або білками UL130 та UL131A лЦМВ, причому антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять щонайменше одну послідовність ділянки, яка визначає комплементарність ("CDR"), що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності з будь-яким одним з SEQ ID NO: 188-193, 204, 205, 210, 174-177, 149, 178, 65-70, 81-86, 97-102, 129-134, 145-150, 113, 161-164, 1-6, 17-22, 33-38, 49-54, або 114-118, причому антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає CDR1 важкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 188, 174, 65, 81, 97, 129, 145, 113, 1, 17, 33 та 49; CDR2 важкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 189, 204, 175, 66, 82, 98, 130, 146, 161, 2, 2, 18, 34, 50 та 114; та CDR3 важкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 190, 205, 210, 176, 67, 83, 99, 131, 147, 162, 3, 19, 35, 51 та 115, причому антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ. У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, що містять CDR1 легкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 191, 177, 68, 84, 100, 132, 148, 163, 4, 20, 36, 52 та 116; CDR2 легкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 192, 149, 69, 85, 101, 133, 5, 21, 37, 53 та 117; та CDR3 легкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 193, 178, 70,

86, 102, 134, 150, 164, 6, 22, 38, 54 та 118, причому антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, де антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 200, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 201; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 200, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 213; або варіабельну ділянку важкої ланцюги, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 208, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 201; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 208, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 213; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 212, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 201; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 212, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 213; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 184, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 185; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 77, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 78; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 93, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 94; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 109, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 110; або варіабельну ділянку важкої ланцюги, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 141, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 142; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 157, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 158; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 170, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 171; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 14; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 29, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 30; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 45, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 46; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 61, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 62; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 125, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 126, і де антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У додатковому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які нейтралізують інфекцію ендотеліальних клітин, епітеліальних клітин, клітин сітківки, мієлоїдних клітин, дендритних клітин, фібробластів, або мезенхимних стромальних клітин клінічним ізолятом лЦМВ, де концентрація антитіла, необхідна для 90 % нейтралізації лЦМВ, становить 1,2 мкг/мл чи менше. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які нейтралізують інфекцію ендотеліальних клітин, епітеліальних клітин, клітин сітківки, мієлоїдних клітин, дендритних клітин, фібробластів, або мезенхимних стромальних клітин клінічним ізолятом лЦМВ, де концентрація антитіла, необхідна для 90 % нейтралізації лЦМВ, становить 10 мкг/мл чи менше, і де антитіло не є MSL-109 або 8F9.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які містять щонайменше одну CDR послідовність, що має щонайменше 95 % ідентичності послідовності з будь-яким одним з SEQ ID NO: 216-221, 232-235, 149, 236, 246-251, 278-283, 296-301, 312, 316-321, 332, 336-341, 352, 360, 361 або 262-267, де антитіло нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які містять CDR1 важкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 216, 232, 246, 278, 296, 316, 336, 352, 360 та 262; CDR2 важкого ланцюга, вибраний з групи, що

складається з SEQ ID NO: 217, 233, 247, 279, 297, 312, 317, 337 та 263; та CDR3 важкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 218, 234, 248, 280, 298, 318, 332, 338 та 264, де антитіло нейтралізує інфекцію ЛЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які містять CDR1 легкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 219, 235, 249, 281, 299, 319, 339 та 265; CDR2 легкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 220, 149, 250, 282, 300, 320, 340 та 266; та CDR3 легкого ланцюга, вибраний з групи, що складається з SEQ ID NO: 221, 236, 251, 283, 301, 321, 341, 361 та 267, де антитіло нейтралізує інфекцію ЛЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, де антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 228, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 229; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 242, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 243; або варіабельну ділянку важкої ланцюги, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 258, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 259; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 290, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 291; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 294, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 291; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 308, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 309; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 314, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 309; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 328, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 329; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 334, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 329; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 348, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 349; або варіабельну ділянку важкої ланцюги, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 357, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 291; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 367, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 368; або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 274, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 275, і де антитіло нейтралізує інфекцію ЛЦМВ.

Винахід далі передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, продуктовані іморталізованим клоном В-клітин 8I21, 2C12, 8C15, 4N10, 11B12, 3G16, 4H9, 6B4, 10C6 або 6L3, депонованим в Advanced Biotechnology Center (ABC), Largo Rossana Benzi 10, 16132 Genoa (Italy), відповідно до Будапештського договору, 9 липня 2008 р. (під номерами доступу PD 08005, PD 08007, PD 08006, PD 08009, PD 08011, PD 08012, PD 08013, PD 08004, PD 08014 та PD 08010, відповідно), та іморталізованим клоном В-клітин 7H3, депонованим 16 липня 2008 р. під номером доступу PD 08017. Антитіла та їх антигензв'язуючі фрагменти, з такою ж амінокислотою послідовністю, як експресовані вищезгаданими депонованими іморталізованими В-клітинами, також вважаються такими, що входять до обсягу винаходу.

В іншому аспекті, винахід передбачає молекулу нуклеїнової кислоти, яка містить полінуклеотид, що кодує антитіло або фрагмент антитіла за винаходом, які нейтралізують інфекцію ЛЦМВ. У ще одному аспекті, винахід передбачає клітину, що експресує антитіло за винаходом. У ще одному аспекті, винахід передбачає виділений або очищений імуногенний поліпептид, що містить епітоп, який зв'язується з антитілом за винаходом.

Винахід далі передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент, молекулу нуклеїнової кислоти за винаходом або імуногенний поліпептид за винаходом, та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій. Винахід також передбачає фармацевтичну композицію, що містить перше антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент та друге антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, де перше антитіло є антитілом за винаходом, і друге антитіло є антитілом, яке нейтралізує інфекцію ЛЦМВ.

Використання антитіла за винаходом або його антигензв'язуючого фрагмента, нуклеїнової

кислоти за винаходом, імуногенного поліпептиду за винаходом або фармацевтичної композиції за винаходом (i) у виробництві лікарського засобу для лікування інфекції лЦМВ, (ii) у вакцині, або (iii) при діагностиці інфекції лЦМВ також вважається таким, що входить до обсягу винаходу. Далі, використання антитіла за винаходом або його антигензв'язуючого фрагмента для контролю якості анти-лЦМВ вакцин шляхом перевірки присутності в антигені зазначеної вакцини специфічного епітопа із правильною конформацією також вважається таким, що входить до обсягу винаходу.

У наступному аспекті, винахід передбачає епітоп, який специфічно зв'язується з будь-яким антитілом за винаходом або його антигензв'язуючим фрагментом, для використання (i) у терапії, (ii) у виробництві лікарського засобу для лікування інфекції лЦМВ, (iii) як вакцини, або (iv) при скринінгу лігандів, здатних нейтралізувати інфекцію лЦМВ.

Короткий опис креслень

Фігура 1 зображує фарбування клітин НЕК293Т, трансфекованих генами лЦМВ UL128, UL130, UL131A, gH та gL, окремо або в різних комбінаціях, типовими моноклональними антитілами (15D8, 2C12 та 8I21).

Фігура 2 зображує експерименти з перехресної конкурентності, у яких клітини НЕК293Т, трансфековані геном лЦМВ gH (A) або gB (B), спочатку інкубують з неміченим антитілом-конкурентом, а потім офарблюють біотинильованим анти-gH або анти-gB антитілом.

Фігура 3 зображує фарбування клітин НЕК293Т, що експресують ген UL128 VR1814 дикого типу або пан-мутований (pan-mutated) ген UL128, моноклональним антитілом 15D8 людини та неконкурентним анти-UL128 мишачим моноклональним антитілом. Пан-мутований ген UL128 містить заміщення послідовності VR1814 дикого типу відомими варіантами, описаними для інших клінічних ізолятів та лабораторних штамів лЦМВ.

Детальний опис винаходу

Винахід оснований, частково, на відкритті нових антитіл, які нейтралізують інфекцію лЦМВ з високою ефективністю, а також нових епітопів, з якими зв'язуються антитіла за винаходом. Такі антитіла є бажаними, оскільки для нейтралізації певної кількості вірусу будуть потрібні лише низькі їх концентрації. Це сприяє досягненню високих рівнів захисту при введенні менших кількостей антитіл. Відповідно, в одному аспекті, винахід передбачає нейтралізуюче антитіло та його антигензв'язуючі фрагменти, що володіють високою ефективністю нейтралізації інфекції лЦМВ. Моноклональні антитіла людини та іморталізовані клони В-клітин, що секретують такі антитіла, також включені до обсягу винаходу.

У використовуваному тут значенні, терміни "фрагмент," "антигензв'язуючий фрагмент" та "фрагмент антитіла" використовуються взаємозамінно для позначення будь-якого фрагмента антитіла за винаходом, який зберігає антигензв'язуючу активність антитіл. Типові приклади фрагментів антитіл включають, без обмежень, одноланцюгове антитіло, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv або scFv.

У використовуваному тут значенні, термін "висока ефективність" використовується для опису антитіла за винаходом або його антигензв'язуючого фрагмента, які нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, (тобто, концентрація антитіла, необхідна для 90 % нейтралізації клінічного ізоляту лЦМВ, становить приблизно 2 мкг/мл чи менше, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1 або 1,05 мкг/мл чи менше). В одному варіанті здійснення, антитіло за даним винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент мають IC<sub>90</sub>, що дорівнює 1 мкг/мл чи менше (тобто, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,05, 0,01 мкг/мл чи менше). В іншому варіанті здійснення, антитіло за даним винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент має IC<sub>90</sub>, що дорівнює 0,16 мкг/мл чи менше (тобто, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002 мкг/мл чи менше). В іншому варіанті здійснення, антитіло може нейтралізувати інфекцію лЦМВ при концентрації, рівній 0,016 мкг/мл чи менше (тобто, при 0,015, 0,013, 0,01, 0,008, 0,005, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше). Це означає, що дуже низькі концентрації антитіла необхідні для 90 % нейтралізації клінічного ізоляту лЦМВ in vitro у порівнянні з концентрацією відомих антитіл, таких як MSL-109, 8F9 або 3E3, необхідною для нейтралізації такого ж титру лЦМВ. Ефективність може бути виміряна за допомогою стандартного аналізу нейтралізації, відомого фахівцям.

В одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло, наприклад, моноклональне антитіло або моноклональне антитіло людини або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом білка UL128 лЦМВ, та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом, утвореним білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом, утвореним білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом, утвореним білками UL130 та UL131A лЦМВ, та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом білка gH лЦМВ та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом білка gB лЦМВ та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які зв'язуються з епітопом, утвореним білками gM та gN лЦМВ та нейтралізують інфекцію лЦМВ з IC<sub>90</sub> менше приблизно 2 мкг/мл, наприклад, 1,9, 1,8, 1,75, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,25, 1,2, 1,15, 1,1, 1,05, 1, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,15, 0,125, 0,1, 0,075, 0,05, 0,025, 0,02, 0,015, 0,0125, 0,01, 0,0075, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0005 мкг/мл чи менше.

Антитіла за винаходом

Винахід передбачає антитіла, що виявляють особливо високу ефективність нейтралізації лЦМВ. У використуваному тут значенні, "антитіло, що нейтралізує", є антитілом, яке запобігає, знижує, затримує або перешкоджає здатності патогену, наприклад, лЦМВ, ініціювати та/або підтримувати інфекцію у хазяїні. Антитіла за винаходом та їх антигензв'язуючі фрагменти здатні нейтралізувати інфекцію лЦМВ декількох видів клітин. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом нейтралізує інфекцію епітеліальних клітин, клітин сітківки, ендотеліальних клітин, мієлоїдних клітин та дендритних клітин. Антитіла за винаходом можуть також нейтралізувати інфекцію лЦМВ фібробластів та мезенхимних стромальних клітин. Такі антитіла можуть бути використані як профілактичні або терапевтичні агенти у відповідних рецептурах композицій або як діагностичні засоби, як описано тут.

Антитіла за винаходом можуть бути моноклональними антитілами, антитілами людини або рекомбінантними антитілами. В одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом є моноклональними антитілами, наприклад, моноклональними антитілами людини. Винахід також передбачає фрагменти антитіл за винаходом, зокрема, фрагменти, які зберігають антигензв'язуючу активність антитіл та нейтралізують інфекцію лЦМВ. Хоча опис, включаючи формулу винаходу, може, у деяких місцях, прямо вказувати на фрагмент(и) антитіла, варіант(и) та/або похідне (похідні) антитіл, слід розуміти, що термін "антитіло" або "антитіло за винаходом" включає всі категорії антитіл, а саме, фрагмент(и) антитіла, варіант(и) та похідне (похідні) антитіл.

В одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом та їх антигензв'язуючі фрагменти зв'язуються з одним чи декількома білками лЦМВ. Антитіла за винаходом можуть зв'язуватися з епітопом, утвореним одним білком лЦМВ або комбінацією двох чи більше білків лЦМВ. Типові приклади білків лЦМВ включають, без обмежень, продукти вірусних генів UL55 (глікопротеїн оболонки B, "gB"), UL75 (глікопротеїн оболонки H, "gH"), UL100 (глікопротеїн M, "gM"), UL73 (глікопротеїн N, "gN"), UL115 (глікопротеїн L, "gL"), UL74 (глікопротеїн O, "gO"), UL128

(глікопротеїн UL128, "UL128"), UL130 (глікопротеїн UL130, "UL130") або UL131A (глікопротеїн UL131A, "UL131A"). В одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом зв'язуються з епітопом, утвореним одним білком лЦМВ. В іншому варіанті здійснення, антитіла зв'язуються з епітопом, утвореним комбінацією 2, 3 чи більше білків лЦМВ.

5 У типовому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з епітопом білка UL128 лЦМВ або з епітопом, утвореним білками UL130 та UL131A лЦМВ, або з епітопом, утвореним білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, або з епітопом, утвореним білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, або з епітопом білка gH лЦМВ або білка gV лЦМВ, або с епітопом, утвореним білками gM та gN лЦМВ.

10 В одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з епітопом UL128. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з епітопом, утвореним UL130 та UL131A. У використовуваному тут значенні, епітоп, утворений UL130 та UL131A, означає, що епітоп може бути утворений обома білками UL130 та UL131A або може бути утворений одним із двох білків, причому присутність іншого білка є необхідною для зв'язування антитіла. У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з епітопом, утвореним UL128, UL130 та UL131A. У використовуваному тут значенні, епітоп, утворений UL128, UL130 та UL131A, означає, що епітоп може бути утворений усіма трьома білками (UL128, UL130 та UL131A) або може бути утворений одним білком чи декількома білками, причому присутність іншого білка (білків) є необхідною для зв'язування антитіла. У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з епітопом, утвореним gH, gL, UL128 та UL130. У використовуваному тут значенні, епітоп, утворений gH, gL, UL128 та UL130, означає, що епітоп може бути утворений усіма чотирма білками (gH, gL, UL128 та UL130) або може бути утворений одним білком чи декількома із чотирьох білків, причому присутність іншого білка (білків) є необхідною для зв'язування антитіла. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає антитіло або фрагмент антитіла, які зв'язуються з епітопом, утвореним gM та gN. У використовуваному тут значенні, епітоп, утворений gM та gN означає, що епітоп може бути утворений обома gM та gN або може бути утворений одним із двох білків, причому присутність іншого білка є необхідною для зв'язування антитіла.

30 Були визначені послідовності важких ланцюгів та легких ланцюгів декількох типових прикладів антитіл за винаходом, кожне з яких містить три CDR у важкому ланцюзі та три CDR у легкому ланцюзі. Положення амінокислот CDR визначалися відповідно до системи нумерації IMGT [12, 13, 14]. Послідовності CDR, важких ланцюгів, легких ланцюгів, а також послідовностей молекул нуклеїнових кислот, що кодують CDR, важкі ланцюги, легкі ланцюги, розкриті в переліку послідовностей. Таблиця 1 вказує SEQ ID NO. для послідовностей шести CDR типових прикладів антитіл за винаходом. Таблиці 2 та 3 вказують SEQ ID NO для послідовностей важких та легких ланцюгів, відповідно, типових прикладів антитіл за винаходом, і Таблиця 4 вказує SEQ ID NO для послідовностей молекул нуклеїнових кислот, що кодують CDR, важкі ланцюги та легкі ланцюги антитіл.

Таблиця 1

Антитіло	SEQ ID NO. CDRH1, CDRH3, CDRH3	SEQ ID NO. CDRL1, CDRL2, CDRL3
15D8	188, 189, 190	191, 192, 193
15D8 варіант 1	188, 204, 205	191, 192, 193
15D8 варіант 2	188, 189, 210	191, 192, 193
4N10	1, 2, 3	4, 5, 6
10F7	17, 18, 19	20, 21, 22
10P3	33, 34, 35	36, 37, 38
4I22	49, 50, 51	52, 53, 54
8L13	113, 114, 115	116, 117, 118
2C12	65, 66, 67	68, 69, 70
8C15	81, 82, 83	84, 85, 86
9I6	97, 98, 99	100, 101, 102
7B13	129, 130, 131	132, 133, 134
8J16	145, 146, 147	148, 149, 150
8I21	174, 175, 176	177, 149, 178
7I13	113, 161, 162	163, 149, 164



Продовження таблиці 1

Антитіло	SEQ ID NO. CDRH1, CDRH3, CDRH3	SEQ ID NO. CDRL1, CDRL2, CDRL3
7H3	316, 317, 318	319, 320, 321
7H3 варіант 1	316, 317, 332	319, 320, 321
6B4	336, 337, 338	339, 340, 341
5F1	278, 279, 280	281, 282, 283
10C6	352, 279, 280	281, 282, 283
4H9	296, 297, 298	299, 300, 301
4H9 варіант 1	296, 312, 298	299, 300, 301
11B12	232, 233, 234	235, 149, 236
13H11	216, 217, 218	219, 220, 221
3G16	246, 247, 248	249, 250, 251
2B11	360, 279, 280	281, 282, 361
6L3	262, 263, 264	265, 266, 267

Таблиця 2

Антитіло	SEQ ID NO. важких ланцюгів
15D8	200
15D8 варіант 1	208
15D8 варіант 2	212
4N10	13
10F7	29
10P3	45
4I22	61
8L13	125
2C12	77
8C15	93
9I6	109
7B13	141
8J16	157
8I21	184
7I13	170
7H3	328
7H3 варіант 1	334
6B4	348
5F1	290
5F1 варіант 1	294
10C6	357
4H9	308
4H9 варіант 1	314
11B12	242
13H11	228
3G16	258
2B11	367
6L3	274

Таблиця 3

Антитіло	SEQ ID NO. легких ланцюгів
15D8	201
15D8 варіант 1	201
15D8 варіант 2	213
4N10	14
10F7	30
10P3	46
4I22	62
8L13	126
2C12	78
8C15	94
9I6	110
7B13	142
8J16	158
8I21	185
7I13	171
7H3	329
7H3 варіант 1	329
6B4	349
5F1	291
5F1 варіант 1	291
10C6	291
4H9	309
4H9 варіант 1	309
11B12	243
13H11	229
3G16	259
2B11	368
6L3	275

Таблиця 4

Анти-тіло	SEQ ID NO. нуклеїнових кислот, що кодують CDR, важких ланцюгів, легких ланцюгів та варіантів (CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3 та варіанти; важкий ланцюг та варіанти; і легкі ланцюги та варіанти)
15D8	194-199 та 206, 207, 211; 202 та 209, 214; 203 та 215
4N10	7-12; 15; 16
10F7	23-28; 31; 32
10P3	39-44; 47; 48
4I22	55-60; 63; 64
8L13	119-124; 127; 128
2C12	71-76; 79; 80
8C15	87-92; 95; 96
9I6	103-108, 111, 112
7B13	135-140; 143; 144
8J16	151-156; 159; 160
8I21	179-182, 155, 183; 186; 187
7I13	165, 166, 167, 168, 155, 169; 172; 173
7H3	322-327 та 333; 330 та 335; 331
6B4	342-347; 350; 351
5F1	284-289; 292 та 295; 293
10C6	353-355, 287, 288, 356; 358; 359
4H9	302-307 та 313; 310 та 315; 311
11B12	237-240, 155, 241; 244; 245
13H11	222-227; 230; 231
3G16	252-257; 260; 261
2B11	362-364; 287, 365, 366; 369; 370
6L3	268-273; 276; 277

В одному варіанті здійснення, антитіла або фрагменти антитіл за винаходом містять один чи декілька важких або легких ланцюгів CDR типових прикладів антитіл за винаходом. У типовому

варіанті здійснення, антитіла або фрагменти антитіл за винаходом містять амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 188-193, 204-205, 210, 1-6, 17-22, 33-38, 49-54, 113-118, 65-70, 81-86, 97-102, 129-134, 145-150, 174-178 та 161-164.

В іншому варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність однієї чи декількох з SEQ ID NO: 188-190, 204, 205, 210, 1-3, 17-19, 33-35, 49-51, 113-115, 65-67, 81-83, 97-99, 129-131, 145-147, 174-176, 161 або 162. Наприклад, антитіла за винаходом містять важкий ланцюг, що містить SEQ ID NO: 188 як CDRH1, SEQ ID NO: 189 як CDRH2, SEQ ID NO: 190 як CDRH3; SEQ ID NO: 188 як CDRH1, SEQ ID NO: 204 як CDRH2, SEQ ID NO: 205 як CDRH3; SEQ ID NO: 188 як CDRH1, SEQ ID NO: 189 як CDRH2, SEQ ID NO: 210 як CDRH3; SEQ ID NO: 1 як CDRH1, SEQ ID NO: 2 як CDRH2, SEQ ID NO: 3 як CDRH3; SEQ ID NO: 17 як CDRH1, SEQ ID NO: 18 як CDRH2, SEQ ID NO: 19 як CDRH3; SEQ ID NO: 33 як CDRH1, SEQ ID NO: 34 як CDRH2, SEQ ID NO: 35 як CDRH3; SEQ ID NO: 49 як CDRH1, SEQ ID NO: 50 як CDRH2, SEQ ID NO: 51 як CDRH3; SEQ ID NO: 113 як CDRH1, SEQ ID NO: 114 як CDRH2, SEQ ID NO: 115 як CDRH3; SEQ ID NO: 65 як CDRH1, SEQ ID NO: 66 як CDRH2, SEQ ID NO: 67 як CDRH3; SEQ ID NO: 81 як CDRH1, SEQ ID NO: 82 як CDRH2, SEQ ID NO: 83 як CDRH3; SEQ ID NO: 97 як CDRH1, SEQ ID NO: 98 як CDRH2, SEQ ID NO: 99 як CDRH3; SEQ ID NO: 129 як CDRH1, SEQ ID NO: 130 як CDRH2, SEQ ID NO: 131 як CDRH3; SEQ ID NO: 145 як CDRH1, SEQ ID NO: 146 як CDRH2, SEQ ID NO: 147 як CDRH3; SEQ ID NO: 174 як CDRH1, SEQ ID NO: 175 як CDRH2, SEQ ID NO: 176 як CDRH3; та SEQ ID NO: 113 як CDRH1, SEQ ID NO: 161 як CDRH2, SEQ ID NO: 162 як CDRH3.

У ще одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять легкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність однієї чи декількох з SEQ ID NO: 191-193, 4-6, 20-22, 36-38, 52-54, 116-118, 68-70, 84-86, 100-102, 132-134, 148-150, 177, 178, 163 або 164. Наприклад, антитіла за винаходом містять легкий ланцюг, що містить SEQ ID NO: 191 як CDRL1, SEQ ID NO: 192 як CDRL2; SEQ ID NO: 193 як CDRL3; SEQ ID NO: 4 як CDRL1, SEQ ID NO: 5 як CDRL2 та SEQ ID NO: 6 як CDRL3; SEQ ID NO: 20 як CDRL1, SEQ ID NO: 21 як CDRL2, SEQ ID NO: 22 як CDRL3; SEQ ID NO: 36 як CDRL1, SEQ ID NO: 37 як CDRL2, SEQ ID NO: 38 як CDRL3; SEQ ID NO: 52 як CDRL1, SEQ ID NO: 53 як CDRL2, SEQ ID NO: 54 як CDRL3; SEQ ID NO: 116 як CDRL1, SEQ ID NO: 117 як CDRL2, SEQ ID NO: 118 як CDRL3; SEQ ID NO: 68 як CDRL1, SEQ ID NO: 69 як CDRL2, SEQ ID NO: 70 як CDRL3; SEQ ID NO: 84 як CDRL1, SEQ ID NO: 85 як CDRL2, SEQ ID NO: 86 як CDRL3; SEQ ID NO: 100 як CDRL1, SEQ ID NO: 101 як CDRL2, SEQ ID NO: 102 як CDRL3; SEQ ID NO: 132 як CDRL1, SEQ ID NO: 133 як CDRL2, SEQ ID NO: 134 як CDRL3; SEQ ID NO: 148 як CDRL1, SEQ ID NO: 149 як CDRL2, SEQ ID NO: 150 як CDRL3; SEQ ID NO: 177 як CDRL1, SEQ ID NO: 149 як CDRL2, SEQ ID NO: 178 як CDRL3; SEQ ID NO: 163 як CDRL1, SEQ ID NO: 149 як CDRL2 та SEQ ID NO: 164 як CDRL3.

У ще одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять важкий ланцюг з амінокислотною послідовністю, щонайменше на 70 % ідентичною SEQ ID NO: 200, 208, 212, 13, 29, 45, 61, 125, 77, 93, 109, 141, 157, 184 або 170, та нейтралізують інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом білка UL128 лЦМВ та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 % ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 200, 208 або 212, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 200, 208 або 212, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками UL130 та UL131A лЦМВ, та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або по меншій мері на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61 або 125, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61 або 125, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 77, 93, 109, 141, 157 або 170, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 77, 93, 109, 141, 157 або 170, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У додатковому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 184, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 184, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять легкий ланцюг з амінокислотною послідовністю, щонайменше на 70 % ідентичною SEQ ID NO: 201, 213, 14, 30, 46, 62, 126, 78, 94, 110, 142, 158, 185 або 171, та нейтралізують інфекцію лЦМВ.

В одному варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом білка UL128 лЦМВ, та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 201 або 213, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 201 або 213, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В одному варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками UL130 та UL131A лЦМВ, та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або по меншій мері на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62 або 126, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62 або 126, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 78, 94, 110, 142, 158 або 171, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 78, 94, 110, 142, 158 або 171, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У додатковому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 185, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 185, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіла або фрагменти антитіл за винаходом містять один чи декілька важких або легких ланцюгів CDR типових прикладів антитіл за винаходом. У типовому варіанті здійснення, антитіла або фрагменти антитіл за винаходом містять амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 316-321, 332, 336-341, 278-283, 352, 296-301, 312, 232-236, 149, 216-221, 246-251, 360, 361 та 262-267, та нейтралізують інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять важкий ланцюг, що містить амінокислотну послідовність однієї чи декількох з SEQ ID NO: 316-318, 332, 336-338, 278-280, 352, 296-298, 312, 232-234, 216-218, 246-248, 360, 361 та 262-264. Наприклад, антитіла за винаходом містять важкий ланцюг, що містить SEQ ID NO: 316 як CDRH1, SEQ ID NO: 317 як CDRH2, SEQ ID NO: 318 як CDRH3; SEQ ID NO: 316 як CDRH1, SEQ ID NO: 317 як CDRH2 та SEQ ID NO: 332 як CDRH3; SEQ ID NO: 336 як CDRH1, SEQ ID NO: 337 як CDRH2, SEQ ID NO: 338 як CDRH3; SEQ ID NO: 278 як CDRH1, SEQ ID NO: 279 як CDRH2, SEQ ID NO: 280 як CDRH3; SEQ ID NO: 352 як CDRH1, SEQ ID NO: 279 як CDRH2, SEQ ID NO: 280 як CDRH3; SEQ ID NO: 296 як CDRH1, SEQ ID NO: 297 як CDRH2, SEQ ID NO: 298 як CDRH3; SEQ ID NO: 296 як CDRH1, SEQ ID NO: 312 як CDRH2, SEQ ID NO: 298 як CDRH3; SEQ ID NO: 232 як CDRH1, SEQ ID NO: 233 як CDRH2, SEQ ID NO: 234 як CDRH3; SEQ ID NO: 216 як CDRH1, SEQ ID NO: 217 як CDRH2, SEQ ID NO: 218 як CDRH3; SEQ ID NO: 246 як CDRH1, SEQ ID NO: 247 як CDRH2, SEQ ID NO: 248 як CDRH3; та SEQ ID NO: 360 як CDRH1, SEQ ID NO: 279 як CDRH2, SEQ ID NO: 280 як CDRH3; та SEQ ID NO: 262 як CDRH1, SEQ ID NO: 263 як CDRH2, SEQ ID NO: 264 як CDRH3.

У ще одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять легкий ланцюг, що містить

амінокислотну послідовність однієї чи декількох з SEQ ID NO: 319-321, 339-341, 281-283, 299-301, 149, 235, 236, 219-221, 249-251, 265-267. Наприклад, антитіла за винаходом містять легкий ланцюг, що містить SEQ ID NO: 319 як CDRL1, SEQ ID NO: 320 як CDRL2, SEQ ID NO: 321 як CDRL3; SEQ ID NO: 339 як CDRL1, SEQ ID NO: 340 як CDRL2, SEQ ID NO: 341 як CDRL3; SEQ ID NO: 281 як CDRL1, SEQ ID NO: 282 як CDRL2, SEQ ID NO: 283 як CDRL3; SEQ ID NO: 299 як CDRL1, SEQ ID NO: 300 як CDRL2, SEQ ID NO: 301 як CDRL3; SEQ ID NO: 235 як CDRL1, SEQ ID NO: 149 як CDRL2, SEQ ID NO: 236 як CDRL3; SEQ ID NO: 219 як CDRL1, SEQ ID NO: 220 як CDRL2, SEQ ID NO: 221 як CDRL3; SEQ ID NO: 249 як CDRL1, SEQ ID NO: 250 як CDRL2, SEQ ID NO: 251 як CDRL3; та SEQ ID NO: 281 як CDRL1, SEQ ID NO: 282 як CDRL2, SEQ ID NO: 361 як CDRL3; та SEQ ID NO: 265 як CDRL1, SEQ ID NO: 266 як CDRL2, SEQ ID NO: 267 як CDRL3.

У додатковому варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять важкий ланцюг з амінокислотною послідовністю, щонайменше на 70 % ідентичною SEQ ID NO: 328, 334, 348, 290, 294, 357, 308, 314, 242, 228, 258, 367 або 274, та нейтралізують інфекцію лЦМВ.

В одному варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом білка gB лЦМВ та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 328, 334, 348, 290, 294, 308, 357, 314 або 367, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 328, 334, 348, 290, 294, 308, 357, 314 або 367, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом білка gH лЦМВ та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 242, 228 або 258, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 242, 228 або 258, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками gM та gN лЦМВ, та містить важкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 274, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає важкий ланцюг, що має послідовність, описану в SEQ ID NO: 274, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

У ще одному варіанті здійснення, антитіла за винаходом містять легкий ланцюг з амінокислотною послідовністю, щонайменше на 70 % ідентичною SEQ ID NO: 329, 349, 291, 309, 243, 229, 259, 368 або 275, та нейтралізують інфекцію лЦМВ.

В одному варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом білка gB лЦМВ та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 329, 349, 291, 309 або 368, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 329, 349, 291, 309 або 368, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом білка gH лЦМВ та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 243, 229 або 259, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 243, 229 або 259, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В іншому варіанті здійснення, антитіло зв'язується з епітопом, утвореним білками gM та gN лЦМВ, та містить легкий ланцюг, що має амінокислотну послідовність, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 98 %, або щонайменше на 99 %, ідентичну амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 275, та нейтралізує інфекцію лЦМВ. В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом передбачає легкий ланцюг, що має послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 275, та нейтралізує інфекцію лЦМВ.

В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом не є MSL-109, 8F9, 3E3 або R551A. В

іншому варіанті здійснення, антитіло за винаходом не є 1F11, 2F4, 5A2 або 6G4, розкритими в заявках США №№ 11/969104 та 12/174568.

Типові приклади антитіл за винаходом включають, без обмежень, 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 2B11, 11B12, 13H11, 3G16 та 6L3.

Варіанти 15D8, які нейтралізують інфекцію лЦМБ, складаються з варіанта важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 208 ("15D8 варіант 1") та SEQ ID NO: 212 ("15D8 варіант 2"), та легкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 213 (15D8 варіант 2). Послідовності нуклеїнової кислоти, що кодують варіанти важкого ланцюга, описані в SEQ ID NO: 209 (15D8 варіант 1) та SEQ ID NO: 214 (15D8 варіант 2). Нуклеїнова кислота, що кодує варіант легкого ланцюга, описана в SEQ ID NO: 215 (15D8 варіант 2). Таким чином, антитіла, що містять 15D8 варіанти важкого ланцюга (SEQ ID NO: 208, 212) та варіант легкого ланцюга (SEQ ID NO: 213), які нейтралізують інфекцію лЦМБ, включені до обсягу винаходу.

У використовуваному тут значенні, термін "15D8" використовується для позначення будь-якого та/або всіх варіантів 15D8, які нейтралізують інфекцію лЦМБ, наприклад, з важкими ланцюгами, що відповідають SEQ ID NO: 208 та 212, та легкими ланцюгами, що відповідають SEQ ID NO: 213.

Варіант 7H3, що нейтралізує інфекцію лЦМБ, складається з важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 334 ("7H3 варіант 1"). Послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує варіант важкого ланцюга, описана в SEQ ID NO: 335. Таким чином, антитіла, що містять варіант 7H3 важкого ланцюга (SEQ ID NO: 334), які нейтралізують інфекцію лЦМБ, включені до обсягу винаходу.

У використовуваному тут значенні, термін "7H3" використовується для позначення будь-якого та/або всіх варіантів 7H3, які нейтралізують інфекцію лЦМБ, наприклад, з важкими ланцюгами, що відповідають SEQ ID NO: 334.

Варіант 5F1, що нейтралізує інфекцію лЦМБ, складається з важкого ланцюга, що має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 294 ("5F1 варіант 1"). Послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує варіант важкого ланцюга, описана в SEQ ID NO: 295. Таким чином, антитіла, що містять варіант 5F1 важкого ланцюга (SEQ ID NO: 294), які нейтралізують інфекцію лЦМБ, включені до обсягу винаходу.

У використовуваному тут значенні, термін "5F1" використовується для позначення будь-якого та/або всіх варіантів 5F1, які нейтралізують інфекцію лЦМБ, наприклад, з важкими ланцюгами, що відповідають SEQ ID NO: 294.

Варіант 4H9, що нейтралізує інфекцію лЦМБ, складається з важкого ланцюга, який має амінокислотну послідовність, зазначену в SEQ ID NO: 314 ("4H9 варіант 1"). Послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує варіант важкого ланцюга, описана в SEQ ID NO: 315. Таким чином, антитіла, що містять варіант 4H9 важкого ланцюга (SEQ ID NO: 314), які нейтралізують інфекцію лЦМБ, включені до обсягу винаходу.

У використовуваному тут значенні, термін "4H9" використовується для позначення будь-якого та/або всіх варіантів 4H9, які нейтралізують інфекцію лЦМБ, наприклад, з важкими ланцюгами, що відповідають SEQ ID NO: 314.

В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 15D8, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна. В іншому варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 15D8 варіант 1, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна. В іншому варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 15D8 варіант 2, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна. У ще одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 8I21, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна.

У ще одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 4N10, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна. В іншому варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 10F7, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна. В іншому варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі CDR антитіла 10P3, зазначені в Таблиці 1, та нейтралізують інфекцію лЦМБ в організмі людини-хазяїна. В іншому варіанті здійснення, антитіло за винаходом або його антигензв'язуючий фрагмент містять усі



щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 % або щонайменше 99 % ідентичності з нуклеїновими кислотами, що кодують важкий або легкий ланцюг антитіла за винаходом. В іншому варіанті здійснення, послідовність нуклеїнової кислоти за винаходом має послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує важкий або легкий ланцюг CDR антитіла за винаходом. Наприклад, послідовність нуклеїнової кислоти відповідно до винаходу передбачає послідовність, яка щонайменше на 75 % ідентична послідовності нуклеїнової кислоти SEQ ID NO: 7-12, 15, 16, 23-28, 31, 32, 39-44, 47, 48, 55-60, 63, 64, 71-76, 79, 80, 87-92, 95, 96, 103-108, 111, 112, 119-124, 127, 128, 135-140, 143, 144, 151-156, 159, 160, 165-169, 172, 173, 179-183, 186, 187, 194-199, 202, 203, 206, 207, 209, 211, 214, 215, 222-227, 230, 231, 237-241, 244, 245, 252-257, 260, 261, 268-273, 276, 277, 284-289, 292, 293, 295, 302-307, 310, 311, 313, 315, 322-327, 330, 331, 333, 335, 342-347, 350, 351, 353-356, 358, 359, 362-364, 365, 366, 369 та 370. В одному варіанті здійснення, послідовність нуклеїнової кислоти відповідно до винаходу передбачає послідовність, яка щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %, щонайменше на 97 %, щонайменше на 98 % або щонайменше на 99 % ідентична послідовності нуклеїнової кислоти вищевказаних SEQ ID NO.

Внаслідок надмірності генетичного коду будуть існувати варіанти таких послідовностей, що кодують такі ж самі амінокислотні послідовності. Ці варіанти включені до обсягу винаходу.

Варіанти антитіл, які нейтралізують інфекцію лЦМВ, також включені до обсягу винаходу. Таким чином, варіанти послідовностей, перелічених у заявці, також включені до обсягу винаходу. Такі варіанти включають природні варіанти, що утворюються в результаті соматичних мутацій *in vivo* при імунній реакції або *in vitro* при культивуванні імутилізованих клонів В-клітин. Альтернативно, варіанти можуть виникнути внаслідок вираженості генетичного коду, як вказувалося вище, або можуть виникнути внаслідок помилок при транскрипції чи трансляції.

Додаткові варіанти послідовностей антитіл, що виявляють підвищену афінність та/або активність, можуть бути одержані з використанням методів, відомих фахівцям, та включені до обсягу винаходу. Наприклад, заміщення амінокислот можуть бути використані для одержання антитіл з додатково підвищеною афінністю. Альтернативно, оптимізація кодонів нуклеотидної послідовності може бути використана для підвищення ефективності трансляції в системах експресії для продукування антитіл. Далі, полінуклеотиди, що містять послідовність, оптимізовану по специфічності або нейтралізуючій активності антитіла шляхом застосування методу спрямованої еволюції до будь-яких послідовностей нуклеїнових кислот за винаходом, також входять до обсягу винаходу.

В одному варіанті здійснення варіанти послідовностей антитіл, які нейтралізують інфекцію лЦМВ, можуть мати 70 % чи більше (тобто, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % чи більше) ідентичності амінокислотних послідовностей з послідовностями, зазначеними в заявці. У деяких варіантах здійснення така ідентичність послідовностей обчислюється по відношенню до повної довжини референсної послідовності (тобто, послідовності, зазначеної в заявці). У деяких додаткових варіантах здійснення, відсоток ідентичності, що вказується тут, визначається за допомогою BLAST версії 2.1.3 з використанням параметрів за замовчуванням, встановлених NCBI (National Center for Biotechnology Information) [матриця Blosum 62; штраф за відкриття пробілу = 11 та штраф за продовження пробілу = 1].

Далі, до обсягу винаходу включені вектори, наприклад, експресійні вектори, що містять послідовність нуклеїнової кислоти відповідно до винаходу. Клітини, трансформовані такими векторами, також включені до обсягу винаходу. Приклади таких клітин включають, без обмежень, еукаріотичні клітини, наприклад, дріжджові клітини, тваринні клітини або рослинні клітини. В одному варіанті здійснення, клітини належать ссавцеві, наприклад, клітини людини, CHO, HEK293T, PER.C6, NS0, клітини мієломи або гібридами.

Винахід також стосується моноклональних антитіл, які зв'язуються з епітопом, здатним зв'язувати антитіла за винаходом, включаючи, без обмежень, моноклональне антитіло, вибране із групи, що складається з 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 11B12, 13H11, 3G16, 2B11 та 6L3.

Моноклональні та рекомбінантні антитіла є особливо придатними для ідентифікації та очищення індивідуальних поліпептидів або інших антигенів, проти яких вони спрямовані. Антитіла за винаходом додатково корисні тим, що вони можуть бути використані як реагенти для імунологічних аналізів, радіоімунологічних аналізів (RIA) або твердофазових імуоферментних аналізів (ELISA). Для такого застосування, антитіла можуть бути мічені аналітично детектованим реагентом, таким як радіоізотоп, флуоресцентна молекула або фермент. Антитіла також можуть бути використані для молекулярної ідентифікації та характеристики (картування епітопів) антигенів.

Антитіла за винаходом можуть бути зчеплені з лікарським препаратом для доставки до



місця лікування або зчеплені з детектованою міткою для полегшення візуалізації ділянки, що містить клітини, які представляють інтерес, такі як клітини, інфіковані лЦМВ. Методи зчеплення антитіл з лікарськими засобами та детектованими мітками добре відомі фахівцям, так само як і методи візуалізації з використанням детектованих міток. Мічені антитіла можуть бути використані для проведення різних аналізів з використанням різноманітних міток. Детектуванню утворення комплексу антитіло-антиген між антитілом за винаходом, та епітопом, що представляє інтерес (епітоп лЦМВ), може сприяти приєднання детектованої речовини до антитіла. Придатні засоби детектування включають використання міток, таких як радіонукліди, ферменти, коферменти, люмінофори, хемілюмінофори, хромогени, субстрати або кофактори ферментів, інгібітори ферментів, комплекси простетичних груп, вільні радикали, частинки, барвники і т.п. Приклади придатних ферментів включають пероксидазу хрому, лужну фосфатазу,  $\beta$ -галактозидазу або ацетилхолінестеразу; приклади придатних комплексів простетичних груп включають стрептавідин/біотин та авідин/біотин; приклади придатних флуоресцентних матеріалів включають умбеліферон, флуоресцеїн, флуоресцеїнізотіоціанат, родамін, дихлортриазиніламінофлуоресцеїн, дансил хлорид або фікоеритрин; прикладом люмінесцентного матеріалу є люмінол; приклади біологічних матеріалів включають люциферазу, люциферин та екворин; і приклади придатних радіоактивних матеріалів включають  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  або  $^3\text{H}$ . Такі мічені реагенти можуть бути використані в різних добре відомих аналізах, таких як радіоімунологічні аналізи, ферментні імунологічні аналізи, наприклад, ELISA, флуоресцентні імунологічні аналізи і т.п. Дів., наприклад, роботи [15-18].

Антитіло за винаходом може бути кон'юговано з терапевтичним фрагментом, таким як цитотоксин, терапевтичний агент або іон радіоактивного металу або радіоізотоп. Приклади радіоізотопів включають, без обмежень, I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212, Bi-213, Pd-109, Tc-99, In-111 і т.п. Такі кон'югати антитіл можуть бути використані для модифікації певної біологічної реакції; фрагмент лікарського засобу не слід розуміти як обмежений класичними хімічними терапевтичними агентами. Наприклад, фрагмент лікарського засобу може бути білком або поліпептидом, що виявляють бажану біологічну активність. Такі білки можуть включати, наприклад, токсин, такий як абрин, рицин А, екзотоксин *Pseudomonas* або дифтерійний токсин.

Методики кон'югації таких терапевтичних фрагментів з антитілами добре відомі. Дів., наприклад, Arnon et al. (1985) "Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy," у *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, ed. Reisfeld et al. (Alan R. Liss, Inc.), pp. 243-256; ed. Hellstrom et al. (1987) "Antibodies for Drug Delivery," у *Controlled Drug Delivery*, ed. Robinson et al. (2d ed; Marcel Dekker, Inc.), pp. 623-653; Thorpe (1985) "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review," у *Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications*, ed. Pinchera et al. pp. 475-506 (Editrice Kurtis, Milano, Italy, 1985); "Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy," у *Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy*, ed. Baldwin et al. (Academic Press, New York, 1985), pp. 303-316; та Thorpe et al. (1982) *Immunol. Rev.* 62:119-158.

Альтернативно, антитіло може бути кон'юговано з іншим антитілом з утворенням гетерокон'югата антитіл, як описано в роботі [19]. На додаток до цього, можуть бути використані лінкери між мітками та антитілами за винаходом [20]. Антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти можуть бути безпосередньо мічені радіоактивним йодом, індієм, ітрієм або іншими радіоактивними частинками, відомими фахівцям [21]. Лікування може складатися з комбінації лікування кон'югованими та некон'югованими антитілами, які вводяться одночасно або послідовно [22, 23].

Антитіла за винаходом також можуть бути зв'язані із твердою основою.

Додатково, антитіла за винаходом або функціональні фрагменти таких антитіл можуть бути хімічно модифіковані шляхом утворення ковалентних зв'язків з полімером, наприклад, для збільшення їх періоду напіввиведення із циркуляції, наприклад. Приклади полімерів та способів їх приєднання до пептидів наведені в роботах [24-27]. У деяких варіантах здійснення полімери можуть бути вибрані з поліоксєтилованих поліолів та поліоксєтиленгліколю (ПЕГ). ПЕГ є розчинним у воді при кімнатній температурі та має загальну формулу:  $\text{R}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{O}-\text{R}$ , де R може позначати водень або захисну групу, таку як алкільна або алканольна група. В одному варіанті здійснення, захисна група може містити від 1 до 8 атомів вуглецю. У додатковому варіанті здійснення, захисна група є метилом. Символ n позначає додатне ціле число. В одному варіанті здійснення, n має значення в інтервалі від 1 до 1000. В іншому варіанті здійснення, n має значення в інтервалі від 2 до 500. В одному варіанті здійснення, ПЕГ має середню молекулярну вагу від 1000 до 40000. У додатковому варіанті здійснення, ПЕГ має молекулярну вагу від 2000 до 20000. У ще одному варіанті здійснення ПЕГ має молекулярну вагу від 3000 до

12000. В одному варіанті здійснення ПЕГ містить щонайменше одну гідроксильну групу. В іншому варіанті здійснення ПЕГ містить термінальну гідроксильну групу. У ще одному варіанті здійснення вона є термінальною гідроксильною групою, яка активується для реакції з вільною аміногрупою інгібітора. Однак, слід розуміти, що тип та кількість реакційноздатних груп може змінюватися для забезпечення утворення ковалентних зв'язків ПЕГ/антитіло за даним винаходом.

Водорозчинні поліоксєтилізовані полііоли також є придатними за даним винаходом. Вони включають поліоксєтилізований сорбіт, поліоксєтилівану глюкозу, поліоксєтилізований гліцерин (POG) і т.п. В одному варіанті здійснення, використовується POG. Без обмежень будь-якою теорією, зазначимо, що, оскільки гліцериновий основний ланцюг поліоксєтилізованого гліцерину є таким самим ланцюгом, що зустрічається в природних умовах, наприклад, у тварин та людей в моно-, ди-, тригліцеридах, така розгалуженість не обов'язково буде сприйматися організмом як чужорідний агент. У деяких варіантах здійснення POG має молекулярну вагу в такому ж інтервалі значень, що й ПЕГ. Структура POG наведена в роботі [28], і опис кон'югатів POG/IL-2 наведений в роботі [24].

Іншою системою доставки лікарського засобу, яка може бути використана для збільшення періоду напіввиведення із циркуляції, є ліпосоми. Методи приготування систем доставки на основі ліпосом описані в роботах [29, 30 та 31]. Інші системи доставки лікарських засобів відомі фахівцям та описані, наприклад, у роботах [32 та 33].

Антитіла за винаходом можуть бути забезпечені в очищеній формі. Типово, антитіло буде входити до складу композицій, які по суті не містять інших поліпептидів, наприклад, у яких менше 90 % (мас.), звичайно, менше 60 %, та найчастіше, менше 50 %, композиції складається з інших поліпептидів.

Антитіла за винаходом можуть бути імуногенними в організмах-хазяїнах, що не належать до людини (або гетерологічних), наприклад, у мишей. Зокрема, антитіла можуть мати ідіотипову детермінанту (idiotope), імуногенну в організмах хазяїв, крім людини, але не в організмі людини-хазяїна. Антитіла за винаходом для використання у людей включають антитіла, які не можуть бути легко виділені з організмів хазяїв, таких як миші, кози, кролики, пацюки, свавці за винятком приматів і т.д., і звичайно не можуть бути одержані шляхом гуманізації або у мишей із ксенотрансплантатами (xeno-mice).

Антитіла за винаходом можуть належати до будь-якого ізотипу (наприклад, IgA, IgG, IgM, тобто, α-, γ- або μ-важкі ланцюги), але звичайно будуть належати до IgG. У рамках ізотипу IgG, антитіла можуть належати до підкласів IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. Антитіла за винаходом можуть мати κ- або λ-легкий ланцюг.

Продуктування антитіл

Моноклональні антитіла відповідно до винаходу можуть бути одержані будь-якими способами, відомими фахівцям. Загальна методологія одержання моноклональних антитіл з використанням гібридомної технології є добре відомою [34, 35]. Краще, використовується альтернативний метод іморталізації EBV, описаний у роботі [36].

Використовуючи метод, описаний у роботі [36], В-клітини, що продукують антитіло за винаходом, можуть бути трансформовані за допомогою EBV у присутності поліклонального активатора В-клітин. Трансформація за допомогою EBV є стандартною методикою і може бути легко адаптована із включенням поліклональних активаторів В-клітин.

Додаткові стимулятори клітинного росту та диференціювання можуть бути необов'язково додані на стадії трансформації для додаткового підвищення ефективності. Такі стимулятори можуть бути цитокінами, такими як IL- 2 та IL-15. В одному аспекті, IL-2 додають на стадії іморталізації для додаткового підвищення ефективності іморталізації, але його використання не є істотним.

Іморталізовані В-клітини, одержані з використанням цих методів, можуть потім культивуватися з використанням методів, відомих фахівцям, та з них виділяються антитіла.

Антитіла за винаходом також можуть бути одержані шляхом культивування окремих клітин плазми на культуральних мікропланшетах з використанням способу, описаного в патентній заявці UK 0819376.5. Потім, з культур окремих клітин плазми, може бути екстрагована РНК і може бути проведена ПЛР (PCR) окремих клітин з використанням методів, відомих фахівцям. Області VH та VL антитіл можуть бути ампліфіковані методом ЗТ-ПЛР (RT-PCR), секвеновані та клоновані в експресійний вектор, який потім трансфекують у клітини НЕК293Т або інші клітини-хазяї. Клонування нуклеїнової кислоти в експресійні вектори, трансфекція клітин-хазяїв, культивування трансфєкованих клітин-хазяїв та виділення продукovanого антитіла можуть бути здійснені з використанням будь-яких методів, відомих фахівцям.

Моноклональні антитіла можуть бути додатково очищені, при необхідності, з використанням фільтрації, центрифугування та різних хроматографічних методів, таких як ВЕРХ або афінна

хроматографія. Методики очищення моноклональних антитіл, включаючи методики одержання антитіл для фармацевтичного застосування, добре відомі фахівцям.

Фрагменти моноклональних антитіл за винаходом можуть бути одержані з моноклональних антитіл методами, які включають гідроліз ферментами, такими як пепсин або папаїн, та/або розщеплення дисульфідних зв'язків хімічним відновленням. Альтернативно, фрагменти моноклональних антитіл можуть бути одержані шляхом клонування та експресії частини послідовностей важких або легких ланцюгів. "Фрагменти" антитіл можуть включати фрагменти Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> та Fv. Винахід також охоплює одноланцюгові фрагменти Fv (scFv), виділені з важких та легких ланцюгів моноклонального антитіла за винаходом, наприклад, винахід включає scFv, що містить CDR антитіла за винаходом. Також включені мономери та димери важких або легких ланцюгів, а також одноланцюгові антитіла, наприклад, одноланцюговий Fv, у якому варіабельні домени важкого та легкого ланцюгів з'єднані пептидним лінкером.

Для одержання ДНК послідовностей, що кодують антитіла або фрагменти антитілу за даним винаходом, можуть бути використані стандартні методики молекулярної біології. Бажані ДНК послідовності можуть бути синтезовані повністю або частково з використанням методик олігонуклеотидного синтезу. При необхідності можуть бути використані методики сайт-специфічного мутагенезу та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР, PCR).

Будь-яка придатна система клітина-хазяїн/вектор може бути використана для експресії ДНК послідовностей, що кодують молекули антитілу за даним винаходом або їх фрагменти. Бактеріальні, наприклад, E. coli, та інші мікробіологічні системи можуть бути використані, частково, для експресії фрагментів антитілу, таких як фрагменти Fab та F(ab')<sub>2</sub> і, особливо, фрагменти Fv та одноланцюгові фрагменти антитілу, наприклад, одноланцюгові Fv. Системи експресії на основі еукаріотичних клітин-хазяїв, наприклад, таких, що належать ссавцям, можуть бути використані для продукування більш великих молекул антитілу, включаючи повні молекули антитілу. Придатні клітини-хазяї ссавців включають клітини CHO, HEK293T, PER.C6, NS0, мієломи або гібридоми.

Даний винахід також передбачає спосіб продукування молекули антитіла відповідно до даного винаходу, який включає культивування клітини-хазяїна, що містить вектор за даним винаходом, в умовах, придатних для забезпечення експресії білка із ДНК, що кодує молекулу антитіла за даним винаходом, та виділення молекули антитіла.

Молекула антитіла може містити тільки поліпептид важкого або легкого ланцюга, і в цьому випадку для трансфекції клітин-хазяїв має бути використана тільки послідовність, що кодує поліпептид важкого ланцюга або легкого ланцюга. Для одержання продуктів, що містять як важкі, так і легкі ланцюги, клітинна лінія може бути трансфєкована двома векторами, причому перший вектор кодує легкий ланцюг поліпептиду і другий вектор кодує важкий ланцюг поліпептиду. Альтернативно, може бути використаний один вектор, який містить послідовності, що кодують поліпептиди легкого ланцюга та важкого ланцюга.

Альтернативно, антитіла відповідно до винаходу можуть бути одержані шляхом i) експресії послідовності нуклеїнової кислоти відповідно до винаходу в клітині, та ii) виділення експресованого продукту антитіла. Додатково, спосіб може включати iii) очищення антитіла.

#### Скринінг та виділення В-клітин

Трансформовані В-клітини можуть бути піддані скринінгу для визначення клітин, продукуючих антитіла з бажаною антигенною специфічністю, і індивідуальні клони В-клітин можуть бути потім одержані з позитивних клітин.

Стадія скринінга може бути проведена методом ELISA, фарбуванням тканин або клітин (включаючи трансфєковані клітини), методом аналізу нейтралізації або одним з ряду інших відомих фахівцям методів ідентифікації бажаної антигенної специфічності. При аналізі може здійснюватися селекція на підставі розпізнавання одного антигену або може здійснюватися селекція на підставі додаткової бажаної функції, наприклад, добір нейтралізуючих антитіл, а не просто антиген-зв'язуючих антитіл, добір антитіл, які можуть змінювати характеристики клітин-мішеней, такі як їх сигнальні каскади, їх форма, їх швидкість росту, їх здатність впливати на інші клітини, їх реакція на вплив інших клітин або інших реагентів, або на зміну умов, їх стан диференціювання і т.д.

Стадія клонування для виділення індивідуальних клонів із суміші позитивних клітин може бути проведена з використанням граничного розведення, мікроманіпуляції, осадження окремих клітин шляхом сортування клітин або іншим способом, відомих фахівцям.

Іморталізовані клони В-клітин за винаходом можуть бути використані різними способами, наприклад, як джерела моноклональних антитіл, як джерела нуклеїнової кислоти (ДНК або мРНК), що кодує моноклональне антитіло, яке представляє інтерес для досліджень, і т.д.

Винахід передбачає композицію, що містить іморталізовані В-клітини пам'яті, причому

клітини продукують антитіла, що виявляють високу нейтралізуючу ефективність, специфічні по відношенню до лЦМВ, і антитіла продукуються в кількості  $\geq 5$  пг на клітину в день. Винахід також передбачає композицію, що містить клони іморталізованих В-клітин пам'яті, причому клони продукують моноклональне антитіло, що виявляє високу спорідненість, специфічне по відношенню до лЦМВ, і антитіло продукується в кількості  $\geq 5$  пг на клітину в день. Краще, зазначені клони продукують моноклональне антитіло з високою ефективністю нейтралізації інфекції лЦМВ.

Типові приклади іморталізованих клонів В-клітин відповідно до винаходу включають, без обмежень, 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 11B12, 13H11, 3G16, 2B11 та 6L3.

#### Епітопи

Як було зазначено вище, антитіла за винаходом можуть бути використані для картування епітопів, з якими вони зв'язуються. Автори винаходу знайшли, що кілька антитіл, що нейтралізують лЦМВ-інфекцію ендотеліальних клітин, епітеліальних клітин, клітин сітківки та дендритних клітин, спрямовані проти епітопів білка UL128 лЦМВ, епітопів, утворених білками UL130 та UL131A лЦМВ, епітопів, утворених білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, епітопів, утворених білками gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH лЦМВ або епітопів, утворених білками gM та gN лЦМВ. Епітопи, з якими зв'язуються антитіла за винаходом, можуть бути лінійними (безперервними) або конформаційними (переривчастими) та утворені одним білком лЦМВ або комбінацією 2, 3 чи більше білків лЦМВ.

Епітопи, розпізнавані антитілами за даним винаходом, можуть використовуватися в різних цілях. Епітоп та його мімотопи в очищеній або синтетичній формі можуть бути використані для посилення імунної відповіді (тобто, як вакцини або для продукування антитіл для іншого застосування) або для скринінгу сироватки пацієнта на антитіла, імунореактивні по відношенню до епітопа або його мімотопів. В одному варіанті здійснення, такий епітоп або мімотоп, або антиген, що містить такий епітоп чи мімотоп, можуть бути використані як вакцини для посилення імунної відповіді. Антитіла та фрагменти антитіл за винаходом також можуть бути використані в методах контролю якості вакцини. Зокрема, антитіла можуть бути використані для перевірки того, щоб антиген у вакцині містив специфічний імуногенний епітоп із правильною конформацією.

Епітоп може також використовуватися для скринінгу лігандів, які зв'язуються із зазначеним епітопом. Такі ліганди включають, без обмежень, антитіла; включаючи одержані від верблюдів, акул та інших видів тварин, фрагменти антитіл, пептиди, продукти технології фагового дисплея, аптамери, аднектини або фрагменти інших вірусних чи клітинних білків, які можуть блокувати епітоп і, таким чином, запобігати інфекції. Такі ліганди включені до обсягу винаходу.

#### Рекомбінантна експресія

Іморталізовані В-клітини пам'яті за винаходом також можуть бути використані як джерела нуклеїнової кислоти для клонування генів антитіл для наступної рекомбінантної експресії. Експресія з рекомбінантних джерел частіше використовується у фармацевтичних цілях, ніж експресія з В-клітин або гібридом, наприклад, із причин стабільності, відтворюваності, простоти культивування і т.д.

Таким чином, винахід передбачає спосіб одержання рекомбінантної клітини, що включає стадії: (i) одержання однієї чи декількох нуклеїнових кислот (наприклад, генів важкого та/або легкого ланцюга) із клону В-клітин, які кодують антитіло, що представляє інтерес; та (ii) вставляння нуклеїнової кислоти в хазяїна експресії для забезпечення експресії антитіла, що представляє інтерес, в даному хазяїні.

Аналогічно, винахід передбачає спосіб одержання рекомбінантної клітини, який включає стадії: (i) секвенування нуклеїнової кислоти (кислот) із клону В-клітин, які кодують антитіло, що представляє інтерес; та (ii) використання інформації про послідовність зі стадії (i) для одержання нуклеїнової кислоти (кислот) для вставляння в хазяїна експресії з метою забезпечення експресії антитіла, що представляє інтерес, у даному хазяїні. Нуклеїнова кислота може, але не обов'язково, бути піддана маніпуляціям між стадіями (i) та (ii) для введення сайтів рестрикції, для зміни частоти використання кодонів та/або для оптимізації регуляторних послідовностей транскрипції та/або трансляції.

Винахід також передбачає спосіб одержання рекомбінантної клітини, що включає стадію трансформації клітини-хазяїна однією чи декількома нуклеїновими кислотами, які кодують моноклональне антитіло, що представляє інтерес, де нуклеїнові кислоти є нуклеїновими кислотами, одержаними з іморталізованого клону В-клітин за винаходом. Таким чином, процедури одержання спочатку нуклеїнової кислоти (кислот) і потім її використання для трансформації клітини-хазяїна можуть проводитися в різний час різними людьми в різних місцях

(наприклад, у різних країнах).

Такі рекомбінантні клітини за винаходом можуть бути потім використані для експресії та культивування. Вони є особливо придатними для експресії антитіл у великомасштабному фармацевтичному виробництві. Вони також можуть бути використані як активний інгредієнт фармацевтичної композиції. Можуть бути використані будь-які придатні методики культивування, включаючи, без обмежень, статичну культуру, культуру в обертовому флаконі, асцитичну рідину, картриджі біореактора з пустотілого волокна, модульні міні-ферментери, ємність із перемішуванням, культуру на мікроносіях, перфузію через керамічну серцевину і т.д.

Способи одержання та секвенування генів імуноглобуліну з В-клітин добре відомі фахівцям (наприклад, див. роботу [37]).

Хазяїном експресії, краще, є еукаріотична клітина, включаючи клітини дріжджів та тварин, зокрема, клітини ссавця (наприклад, клітини CHO, клітини NSO, клітини людини, такі як PER.C6 [Crucell; робота 38] або клітини НКВ-11 [Bayer; роботи 39 та 40], клітини мієломи [41 та 42] і т.д.), а також рослинні клітини. Кращі хазяї експресії можуть глікозилювати антитіло за винаходом, зокрема, вуглеводними структурами, які самі по собі не є імуногенними для людей. В одному варіанті здійснення, хазяїн експресії може бути здатний до росту в безсироватковому середовищі. У додатковому варіанті здійснення, хазяїн експресії може бути здатний до росту в культурі, що не містить продуктів тваринного походження.

Хазяїн експресії може культивуватися для одержання клітинної лінії.

Винахід передбачає спосіб одержання однієї чи декількох молекул нуклеїнових кислот (наприклад, генів важкого та легкого ланцюгів), які кодують антитіло, що представляє інтерес, який включає стадії: (i) одержання іморталізованого клону В-клітин відповідно до винаходу; (ii) одержання із клону В-клітин нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло, що представляє інтерес. Винахід також передбачає спосіб одержання послідовності нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло, що представляє інтерес, який включає стадії: (i) одержання іморталізованого клону В-клітин відповідно до винаходу; (ii) секвенування нуклеїнової кислоти із клону В-клітин, яка кодує антитіло, що представляє інтерес.

Винахід також передбачає спосіб одержання молекули (молекул) нуклеїнової кислоти, які кодують антитіло, що представляє інтерес, який включає стадію одержання нуклеїнової кислоти із клону В-клітин, одержаного із трансформованих В-клітин за винаходом. Таким чином, процедури одержання спочатку клону В-клітин і потім одержання з нього нуклеїнової кислоти (кислот) можуть виконуватися в зовсім різний час різними людьми в різних місцях (наприклад, у різних країнах).

Винахід передбачає спосіб одержання антитіла (наприклад, для фармацевтичного застосування), який включає стадії: (i) одержання та/або секвенування однієї чи декількох нуклеїнових кислот (наприклад, генів важкого та легкого ланцюгів) з вибраного клону В-клітин, які експресують антитіло, що представляє інтерес; (ii) введення нуклеїнової кислоти (кислот) в, або використання нуклеїнової кислоти (кислот), для одержання хазяїна експресії, який може експресувати антитіло, що представляє інтерес; (iii) культивування або субкультивування хазяїна експресії в умовах, при яких протікає експресія антитіла, що представляє інтерес; і, необов'язково, (iv) очищення антитіла, що представляє інтерес.

Винахід також передбачає спосіб одержання антитіла, який включає стадії: культивування або субкультивування популяції клітин-хазяїв експресії в умовах, при яких протікає експресія антитіла, що представляє інтерес, і, необов'язково, очищення антитіла, що представляє інтерес, у якому зазначена популяція клітин-хазяїв експресії була одержана шляхом (i) забезпечення нуклеїнової кислоти (кислот), які кодують вибране антитіло В-клітин, що представляє інтерес, продуковане популяцією В-лімфоцитів пам'яті, одержаних, як описано вище, (ii) вставляння нуклеїнової кислоти (кислот) у хазяїна експресії, який може експресувати антитіло, що представляє інтерес, та (iii) культивування або субкультивування хазяїв експресії, що містять зазначені вставлені нуклеїнові кислоти, для одержання зазначеної популяції клітин-хазяїв експресії. Таким чином, процедури одержання спочатку рекомбінантного хазяїна експресії і потім його культивування з метою експресії антитіла можуть проводитися в зовсім різний час різними людьми в різних місцях (наприклад, у різних країнах).

Далі, клітинні лінії, що експресують типові приклади антитіл за винаходом, 4N10, 2C12, 8C15, 8I21, 6B4, 10C6, 4H9, 11B12, 3G16 та 6L3, були депоновані в Advanced Biotechnology Center (ABC), Largo Rossana Benzi 10, 16132 Genoa (Italy), відповідно до Будапештського договору, 9 липня 2008 р., (під номерами доступу PD 08009, PD 08007, PD 08006, PD 08005, PD 08004, PD 08014, PD 08013, PD 08011, PD 08012 та PD 08010, відповідно), та іморталізована В-клітинна лінія, що експресує 7H3, була депонована 16 липня 2008 р. під номером доступу PD 08017. Антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, експресовані вищевказаними клітинними

лініями, а також антитіла та їх антигензв'язуючі фрагменти, що мають такі ж самі амінокислотні послідовності, як експресовані вищевказаними клітинними лініями, також вважаються такими, що входять до обсягу винаходу.

Ці депоновані матеріали призначені для зручності кваліфікованих фахівців у даній області і не є припущенням того, що такі депоновані матеріали необхідні для практичної реалізації винаходу, або того, що еквівалентні варіанти здійснення будуть недоступними для фахівців з урахуванням даного опису. Загальнодоступність даних депонованих матеріалів не дає права виготовляти, використовувати або продавати депоновані матеріали відповідно до даного або будь-яких інших патентів. Послідовності нуклеїнової кислоти депонованих матеріалів включені в даний опис як посилання та є контрольними при виявленні будь-яких конфліктів з будь-якими описаними тут послідовностями.

Фармацевтичні композиції

Винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіла та/або фрагменти антитіл за винаходом та/або нуклеїнову кислоту, що кодує такі антитіла, та/або іморталізовані В-клітини, які експресують такі антитіла та/або епітопи, розпізнавані антитілами за винаходом. Фармацевтична композиція може також містити фармацевтично прийнятний носій для забезпечення введення. Носій не повинен сам по собі індукувати продукування антитіл, шкідливих для особи, що приймає композицію, та не повинен бути токсичним. Придатними носіями можуть бути великі макромолекули, що повільно метаболізуються, такі як білки, поліпептиди, ліпосоми, полісахариди, полімолочні кислоти, полігліколеві кислоти, полімерні амінокислоти, співполімери амінокислот та інактивовані вірусні частинки.

Можуть бути використані фармацевтично прийнятні солі, наприклад, солі мінеральних кислот, такі як гідрохлориди, гідроброміди, фосфати та сульфати, або солі органічних кислот, такі як ацетати, пропіонати, малонати та бензоати.

Фармацевтично прийнятні носії в терапевтичних композиціях можуть додатково містити рідини, такі як вода, сольовий розчин, гліцерин та етанол. Додатково, у таких композиціях можуть бути присутніми допоміжні речовини, такі як змочувальні агенти або емульгатори або буферні речовини для регулювання рН. Такі носії дозволяють виготовляти фармацевтичні композиції у вигляді таблеток, пігулок, драже, капсул, рідин, гелів, сиропів, дисперсій та суспензій для приймання усередину пацієнтом.

У межах обсягу винаходу, форми для введення можуть включати форми, придатні для парентерального введення, наприклад, шляхом ін'єкції або інфузії, наприклад, болісної ін'єкції або безперервної інфузії. У тих випадках, коли продукт призначений для ін'єкції або інфузії, він може мати форму суспензії, розчину або емульсії в масляному або водному носії, і може містити агенти для приготування композицій, такі як суспендувальні агенти, консерванти, стабілізатори та/або диспергенти. Альтернативно, молекула антитіла може перебувати в сухій формі, призначеній для відновлення перед застосуванням відповідною стерильною рідиною.

Після приготування рецептури, композиції за винаходом можуть бути введені безпосередньо суб'єктові. В одному варіанті здійснення, композиції адаптовані для введення людям.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути введені будь-яким числом шляхів, включаючи, без обмежень, пероральний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, інтраартеріальний, інтрамедулярний, інтраперитонеальний, інтратекальний, інтравентрикулярний, трансдермальний, черезшкірний, місцевий, підшкірний, інтраназальний, ентральний, сублінгвальний, інтравагінальний або ректальний шляхи. Продукти в аерозольних упаковках (hyposprays) також можуть бути використані для введення фармацевтичних композицій за винаходом. Типово, терапевтичні композиції можуть бути приготовлені у вигляді препаратів для ін'єкцій, таких як рідкі розчини або суспензії. Також можуть бути приготовлені тверді форми, придатні для розчинення або суспендування в рідких носіях перед ін'єкцією.

Пряма доставка композицій буде звичайно здійснюватися шляхом ін'єкції, підшкірно, інтраперитонеально, внутрішньовенно або внутрішньом'язово, або шляхом доставки в інтерстиціальний простір тканини. Композиції також можуть бути введені на ділянки ураження. Дозування курсу лікування може бути введенням однократної дози або введенням кратних доз. Відомі фармацевтичні препарати на основі антитіл дозволяють одержати загальну уяву про частоту введення, наприклад, чи має фармацевтичний препарат вводитися щодня, щотижня, щомісяця і т.д. Частота та дозування можуть також залежати від тяжкості симптомів.

Композиції за винаходом можуть бути приготовлені в різних формах. Наприклад, композиції можуть бути приготовлені у вигляді препаратів для ін'єкцій, таких як рідкі розчини або суспензії. Також можуть бути виготовлені тверді форми, придатні для розчинення або суспендування в рідких носіях перед ін'єкцією (наприклад, ліофілізована композиція, така як Synagis™ та Herceptin™, призначена для відновлення стерильною водою, що містить консервант). Може

бути приготовлена композиція для місцевого введення, наприклад, у вигляді рідкої мазі, крему або порошку. Композиція може бути приготовлена для перорального введення, наприклад, у вигляді таблетки або капсули, у вигляді спрею або сиропу (необов'язково, зі смаковими добавками). Композиція може бути приготовлена для легеневого введення, наприклад, у вигляді інгалятора, з використанням тонкодисперсного порошку або спрею. Композиція може бути виготовлена у вигляді супозиторія або вагінального супозиторія. Композиція може бути приготовлена для назального, вушного або очного введення, наприклад, у вигляді крапель. Композиція може мати форму набору, приготовленого таким чином, щоб об'єднана композиція відновлювалася безпосередньо перед введенням пацієнтові. Наприклад, ліофілізоване антитіло може бути забезпечене у вигляді набору зі стерильною водою або стерильним буфером.

Слід розуміти, що активним інгредієнтом у композиції буде молекула антитіла, фрагмент антитіла або їх варіанти та похідні. Як такі, вони будуть зазнавати деградації в шлунково-кишковому тракті. Таким чином, якщо композиція повинна вводитися шляхом, що проходить через шлунково-кишковий тракт, композиція повинна буде містити агенти, які захищають антитіло від деградації, але вивільняють антитіло після його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту.

Детальний опис фармацевтично прийнятних носіїв наведений в Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ISBN: 0683306472.

Фармацевтичні композиції за винаходом звичайно мають значення рН між 5,5 та 8,5, у деяких варіантах здійснення воно може перебувати в інтервалі значень від 6 до 8 і, у додатковому варіанті здійснення - бути рівним приблизно 7. Величина рН може підтримуватися шляхом використання буфера. Композиція може бути стерильною та/або апірогенною. Композиція може бути ізотонічною для людини. В одному варіанті здійснення, фармацевтичні композиції за винаходом поставляються в герметично упакованих контейнерах.

Фармацевтичні композиції будуть містити ефективну кількість одного чи декількох антитіл за винаходом та/або однієї чи декількох іморталізованих В-клітин за винаходом та/або поліпептиду, що містить епітоп, який зв'язує антитіло за винаходом, тобто, кількість, що є достатньою для лікування, полегшення або запобігання потрібного захворювання або стану, або для виявлення детектованого терапевтичного ефекту. Терапевтичні ефекти також включають ослаблення фізичних симптомів. Точна величина ефективної кількості для будь-якого конкретного суб'єкта буде залежати від його розмірів та стану здоров'я, характеру та ступеня прояву стану і терапевтичного засобу або комбінації терапевтичних засобів, вибраних для введення. Ефективна кількість для даної ситуації визначається звичайним експериментуванням та на розсуд клінічного лікаря. В цілях даного винаходу, ефективна доза буде звичайно становити від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 50 мг/кг, або від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 10 мг/кг, композицій за даним винаходом особі, якій робиться введення. Відомі фармацевтичні засоби на основі антитіл дають можливість одержати загальну уяву про це, наприклад, Herceptin™ вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії розчину з концентрацією 21 мг/мл, при початковій ударній дозі 4 мг/кг ваги тіла та щотижневій підтримуючій дозі 2 мг/кг ваги тіла; Rituxan™ вводиться щотижня по 375 мг/м<sup>2</sup>; і т.д.

В одному варіанті здійснення, композиції можуть містити більше одного (наприклад, 2, 3, 4, 5 і т.д.) антитіла за винаходом для забезпечення адитивного або синергічного терапевтичного ефекту. У додатковому варіанті здійснення, композиція може містити одне чи декілька (наприклад, 2, 3, 4, 5 і т.д.) антитіл за винаходом та одне чи декілька (наприклад, 2, 3, 4, 5 і т.д.) додаткових антитіл, які нейтралізують інфекцію лЦМВ.

Наприклад, одне антитіло може зв'язуватися з епітопом білка UL128 лЦМВ, епітопом, утвореним білками UL130 та UL131A лЦМВ, епітопом, утвореним білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, епітопом, утвореним білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, епітопом білка gB лЦМВ, епітопом білка gH лЦМВ або епітопом, утвореним білками gM та gN лЦМВ, а інше може зв'язуватися з іншим епітопом білка UL128 лЦМВ, епітопом, утвореним UL130 та UL131A, епітопом, утвореним UL128, UL130 та UL131A, епітопом, утвореним gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO або епітопом, утвореним gM та gN. Без обмеження будь-якою теорією, одне антитіло може виступати в ролі мішені в механізмі, що медіює інфекцію фібробластів, в той час як інше антитіло може бути мішенню в механізмі, що медіює інфекцію ендотеліальних клітин. Для оптимального клінічного ефекту може бути цілком бажаним впливати на обидва механізми інфікування та підтримання лЦМВ.

В одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого епітопа UL128 і друге антитіло є специфічним по відношенню до іншого епітопа UL128, комбінації UL130

та UL131A, комбінації UL128, UL130 та UL131A, комбінації gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO, або комбінації gM та gN.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого епітопа на комбінації UL130 та 131A, і друге антитіло є специфічним по відношенню до UL128, другого епітопа на комбінації UL130 та 131A, комбінації UL128, UL130 та UL131A, комбінації gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO, або комбінації gM та gN.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого епітопа на комбінації UL128, UL130 та 131A, і друге антитіло є специфічним по відношенню до UL128, комбінації UL130 та UL131A, другого епітопа на комбінації UL128, UL130 та 131A, комбінації gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO, або комбінації gM та gN.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого епітопа на комбінації gH, gL, UL128, UL130 та UL131A, і друге антитіло є специфічним по відношенню до UL128, комбінації UL130 та UL131A, комбінації UL128, UL130 та 131A, другого епітопа на комбінації gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO, або комбінації gM та gN.

У додатковому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого gB-епітопа, і друге антитіло є специфічним по відношенню до UL128, комбінації UL130 та UL131A, комбінації UL128, UL130 та UL131A, комбінації gH, gL, UL128 та UL130, другого gB-епітопа, gH, gL, gM, gN, gO, або комбінації gM та gN.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого gH-епітопа, і друге антитіло є специфічним по відношенню до UL128, комбінації UL130 та UL131A, комбінації UL128, UL130 та UL131A, комбінації gH, gL, UL128 та UL130, gB, другого gH-епітопа, gL, gM, gN, gO, або комбінації gM та gN.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є специфічним по відношенню до першого епітопа на комбінації gM та gN, і друге антитіло є специфічним по відношенню до UL128, комбінації UL130 та UL131A, комбінації UL128, UL130 та UL131A, комбінації gH, gL, UL128 та UL130, gB, gH, gL, gM, gN, gO, або другого епітопа на комбінації gM та gN.

Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язуються з епітопом білка UL128 лЦМВ, включають, без обмежень, 15D8. Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язують епітоп, утворений білками UL130 та UL131A лЦМВ, включають, без обмежень, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4 та 5A2 (див. заявку США № 11/969104, подану 3 січня 2008 р.). Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язують епітоп, утворений білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, включають, без обмежень, 2C12, 7B13, 7I13, 8C15, 8J16, 9I6 та 6G4 (див. заявку США № 12/174568, подану 16 липня 2008 р.). Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язують епітоп, утворений білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, включають, без обмежень, 8I21. Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язуються з епітопом білка gB лЦМВ, включають, без обмежень, 7N3, 10C6, 5F1, 6B4, 4H9 та 2B11. Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язуються з епітопом білка gH лЦМВ, включають, без обмежень, 11B12, 13H11 та 3G16. Типові приклади антитіл за винаходом для використання у фармацевтичній композиції, які зв'язують епітоп, утворений білками gM та gN лЦМВ, включають, без обмежень, 6L3. Винахід далі передбачає фармацевтичну композицію, що містить два чи більше антитіл, у якій перше антитіло є антитілом або фрагментом антитіла за винаходом, і друге антитіло є антитілом, що нейтралізує інфекцію лЦМВ, яке відомо фахівцям зараз або буде винайдено пізніше. Приклади таких антитіл включають, без обмежень, MSL-109, 8F9 або 3E3.

В одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 15D8 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить варіант 1 антитіла 15D8 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить варіант 2 антитіла 15D8 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 8I21 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій.



У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 2C12 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 8C15 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 9I6 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 7B13 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 8J16 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 7I13 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 4N10 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 10F7 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 10P3 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 4I22 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 8L13 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 7H3 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить варіант 1 антитіла 7H3 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 10C6 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 5F1 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 6B4 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 4H9 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить варіант 1 антитіла 4H9 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 2B11 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій.

У ще одному варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 13H11 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 11B12 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 3G16 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій. В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить антитіло 6L3 або його антигензв'язуючий фрагмент та фармацевтично прийнятний носій.

В одному варіанті здійснення, фармацевтичні композиції за винаходом можуть містити вищевказані антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти, як єдиний активний інгредієнт. В іншому варіанті здійснення, фармацевтична композиція може містити 2 чи більше, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 чи більше, вищевказаних антитіл або їх антигензв'язуючих фрагментів. Як зазначено в даному описі, фармацевтичні композиції за винаходом можуть також містити одне чи декілька антитіл, або їх антигензв'язуючі фрагменти, та друге антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, які нейтралізують інфекцію ЛЦМВ.

Антитіла за винаходом можуть бути введені (у комбінації або роздільно) з іншими терапевтичними засобами, наприклад, з хіміотерапевтичними сполуками, з радіотерапією і т.д. Кращі терапевтичні сполуки включають антивірусні сполуки, такі як ганцикловір, фоскамет та цидофовір. Така комбінована терапія забезпечує адитивне або синергічне збільшення

терапевтичної ефективності в порівнянні з індивідуальними терапевтичними агентами при введенні їх поодиноці. Термін "синергія" використовується для опису об'єднаного ефекту двох чи більше активних агентів, який перевищує суму індивідуальних ефектів для кожного відповідного активного агента. Таким чином, у тих випадках, коли комбінований ефект двох чи більше агентів  
 5 приводить до "синергічного інгібування" активності або процесу, мається на увазі, що інгібування активності або процесу перевищує суму інгібуючих ефектів кожного відповідного активного агента. Термін "синергічний терапевтичний ефект" стосується терапевтичного ефекту, спостережуваного для комбінації двох чи більше терапій, де терапевтичний ефект (вимірюваний за будь-яким числом параметрів) перевищує суму індивідуальних терапевтичних ефектів, спостережуваних при відповідних індивідуальних терапіях.

Антитіла можуть бути введені тим пацієнтам, які раніше не виявляли відгуку на лікування інфекції лЦМВ, тобто, виявилися несприйнятливими до анти-лЦМВ лікування. Таке лікування може включати попереднє лікування антивірусним агентом. Це може бути зв'язане, наприклад, з інфекцією штамом лЦМВ, резистентним до антивірусних засобів.

15 У композиціях за винаходом, що містять антитіла за винаходом, антитіла можуть складати щонайменше 50 % мас. (наприклад, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % чи більше) від загального білка в композиції. Таким чином, антитіла перебувають в очищеній формі.

Винахід передбачає спосіб виготовлення фармацевтичного засобу, який включає стадії: (i) одержання антитіла за винаходом; та (ii) змішування очищеного антитіла з одним чи декількома фармацевтично прийнятними носіями.

Винахід також передбачає спосіб виготовлення фармацевтичного засобу, що включає стадію змішування антитіла з одним чи декількома фармацевтично прийнятними носіями, у якому антитіло є моноклональним антитілом, яке було одержано із трансформованої В-клітини за винаходом. Таким чином, процедури одержання спочатку моноклонального антитіла і потім виготовлення фармацевтичного засобу можуть проводитися в зовсім різний час різними людьми в різних місцях (наприклад, у різних країнах).

Як альтернатива доставці антитіла або В-клітин в терапевтичних цілях, можна здійснювати доставку суб'єктові нуклеїнової кислоти (типово, ДНК), яка кодує моноклональне антитіло, що  
 30 представляє інтерес (або його активний фрагмент), так щоб нуклеїнова кислота могла експресуватися у суб'єкта *in situ* для забезпечення бажаного терапевтичного ефекту. Придатні методи генної терапії та вектори доставки нуклеїнових кислот відомі фахівцям.

Композиції за винаходом можуть бути імуногенними композиціями і, у деяких варіантах здійснення, можуть бути композиціями вакцини, яка містить антиген, що містить епітоп білка UL128 лЦМВ, утворений білками лЦМВ UL130 та 131A, утворений білками UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, утворений білками gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, білком gB лЦМВ, білком gH лЦМВ, або утворений білками gM та gN лЦМВ. Альтернативно, композиції можуть містити (i) антиген, що містить епітоп, утворений комбінацією білків UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, та (ii) антиген, що містить епітоп, присутній в gB, gH, gL, gM, gN, gO, UL128, UL130 або UL131A, або їх комбінацію. Вакцини відповідно до винаходу можуть бути профілактичними (тобто, запобігати інфекції) або терапевтичними (тобто, лікувати інфекцію).

Композиції можуть містити протимікробний засіб, особливо, упаковані у вигляді кратних доз. Вони можуть містити поверхнево-активну речовину, наприклад, твін (Tween) (полісорбат), такий як Tween 80. Поверхнево-активні речовини звичайно присутні в низьких кількостях, наприклад,  
 45 <0,01 %. Композиції можуть також містити солі натрію (наприклад, хлорид натрію) для забезпечення тонічності. Типово, концентрація становить  $10 \pm 2$  мг/мл NaCl.

Композиції можуть містити цукроспирт (наприклад, маніт) або дисахарид (наприклад, цукрозу або трегалозу) наприклад, у кількості приблизно 15-30 мг/мл (наприклад, 25 мг/мл), особливо в тих випадках, якщо вони мають бути ліофілізовані або якщо вони включають матеріал, відновлений з ліофілізованого матеріалу. Величина pH композиції для ліофілізації може бути відрегульована до приблизно 6,1 перед ліофілізацією.

Композиції за винаходом можуть також містити один чи декілька імунорегуляторних агентів. В одному варіанті здійснення, один чи декілька імунорегуляторних агентів включає (включають) ад'ювант.

55 Композиції епітопа за винаходом можуть викликати медійовану клітинами імунну відповідь, а також гуморальну імунну відповідь, з метою ефективного реагування на інфекцію лЦМВ. Ця імунна відповідь може індукувати тривалий (наприклад, нейтралізуючий) гуморальний та клітинно-опосередкований імунітет, які можуть швидко проявлятися при дії лЦМВ.

Консервативні види лікування та застосування

60 Антитіла, фрагменти антитіл за винаходом або їх похідні та варіанти можуть бути

використані для лікування інфекції лЦМВ, для запобігання інфекції лЦМВ або для діагностики інфекції лЦМВ.

Способи діагностики можуть включати введення в контакт антитіла або фрагмента антитіла зі зразком. Такі зразки можуть бути зразками тканини, узятими, наприклад, зі слинних залоз, легені, печінки, підшлункової залози, нирок, юшка, ока, плаценти, травного тракту, серця, яєчників, гіпофіза, надниркової залози, щитовидної залози, мозку або шкіри. Способи діагностики можуть також включати детектування комплексу антиген/антитіло.

Винахід, таким чином, передбачає (i) антитіло, фрагмент антитіла або їх варіанти та похідні відповідно до винаходу, (ii) іморталізований клон В-клітин відповідно до винаходу, (iii) епітоп, здатний зв'язувати антитіло за винаходом, або (iv) ліганд, краще, антитіло, здатний зв'язувати епітоп, який зв'язує антитіло за винаходом, для використання в терапії.

Також передбачається спосіб лікування пацієнта, який включає введення даному пацієнтові (i) антитіла, фрагмента антитіла або їх варіантів та похідних відповідно до винаходу, або ліганду, краще, антитіла, здатного зв'язувати епітоп, який зв'язує антитіло за винаходом.

Винахід також передбачає використання (i) антитіла, фрагмента антитіла або їх варіантів та похідних відповідно до винаходу, (ii) іморталізованого клону В-клітин відповідно до винаходу, (iii) епітопа, здатного зв'язувати антитіло за винаходом, або (iv) ліганду, краще, антитіла, який зв'язується з епітопом, здатним зв'язувати антитіло за винаходом, у виробництві лікарського засобу для профілактики або лікування інфекції лЦМВ.

Винахід передбачає композицію для використання як лікарський засіб для профілактики або лікування інфекції лЦМВ. Він також передбачає використання антитіла та/або білка, що містить епітоп, з яким зв'язується таке антитіло, у виробництві лікарського засобу для лікування пацієнта та/або діагностики пацієнта. Він також передбачає спосіб лікування суб'єкта, що потребує лікування, який включає стадію введення суб'єктові композиції за винаходом. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт може бути людиною. Один зі способів перевірки ефективності терапевтичного лікування включає моніторинг симптомів хвороби після введення композиції за винаходом. Лікування може проводитися шляхом введення разової дози або за схемою введення кратних доз.

В одному варіанті здійснення, антитіло за винаходом, його антигензв'язуючий фрагмент, епітоп, або композиція за винаходом вводяться суб'єктові, що потребує такого профілактичного або терапевтичного лікування. Такий суб'єкт включає, без обмежень, особу, що зазнає ризику, або сприйнятливую до, інфекції лЦМВ. Типові приклади суб'єктів включають, без обмежень, імунологічно скомпрометованих суб'єктів або лЦМВ-серонегативних або недавно інфікованих лЦМВ вагітних жінок. Типові приклади імунологічно скомпрометованих суб'єктів включають, без обмежень, осіб, заражених ВІЛ, або таких, що проходять курс імуносупресорної терапії.

Антитіла за винаходом та їх антигензв'язуючі фрагменти також можуть бути використані для пасивної імунізації. Далі, як описано в даному винаході, вони також можуть бути використані в наборі для діагностики інфекції лЦМВ.

Епітопи, здатні зв'язувати антитіло за винаходом, наприклад, моноклональні антитіла 15D8, 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 2C12, 8C15, 9I6, 7B13, 8J16, 8I21, 7I13, 7H3, 6B4, 5F1, 10C6, 4H9, 2B11, 11B12, 13H11, 3G16 і 6L3, можуть бути використані в наборі для контролю ефективності процедури вакцинації шляхом детектування присутності захисних анти-лЦМВ антитіл.

Антитіла, фрагменти антитіл або їх варіанти та похідні, як описано в даному винаході, також можуть бути використані в наборі для контролю виробництва вакцини з бажаною імуногенністю.

Винахід також передбачає спосіб виготовлення фармацевтичного засобу, який включає стадію змішування моноклонального антитіла з одним чи декількома фармацевтично прийнятними носіями, де моноклональне антитіло є моноклональним антитілом, одержаним від хазяїна експресії за винаходом. Таким чином, процедури одержання спочатку моноклонального антитіла (наприклад, його експресією та/або його очищенням) і потім змішування його з фармацевтичним носієм (носіями) можуть проводитися в зовсім різний час різними людьми в різних місцях (наприклад, у різних країнах).

Починаючи із трансформованих В-клітин за винаходом, різні стадії культивування, субкультивування, клонування, субклонування, секвенування, одержання нуклеїнових кислот і т.д. можуть проводитися з метою збільшення тривалості життя антитіла, експресованого трансформованими В-клітинами, з необов'язковою оптимізацією кожної стадії. У кращому варіанті здійснення, вищевказані способи додатково включають методики оптимізації (наприклад, дозрівання або оптимізації афінності), застосовні до нуклеїнових кислот, що кодують антитіло. Винахід охоплює всі клітини, нуклеїнові кислоти, вектори, послідовності, антитіла і т.д., використовувані та одержувані на таких стадіях.

У всіх таких способах, нуклеїнова кислота, використовувана в хазяїні експресії, може бути

піддана маніпуляціям з метою вставлення, делеції або внесення змін у певні послідовності нуклеїнових кислот. Зміни, одержані в результаті таких маніпуляцій, включають, без обмежень, зміни з метою введення сайтів рестрикції, зміни статистики вживання кодонів, додавання або оптимізації регуляторних послідовностей транскрипції та/або трансляції і т.д. Можна також робити заміни нуклеїнових кислот для зміни кодованих амінокислот. Наприклад, може виявитися корисним введення одного чи декількох (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 і т.д.) заміщень амінокислот, делецій та/або інсерцій в амінокислотну послідовність антитіла. Такі точкові мутації можуть модифікувати ефекторні функції, антигензв'язуючу спорідненість, посттрансляційні модифікації, імуногенність і т.д., можуть вводити амінокислоти для приєднання ковалентно зв'язаних груп (наприклад, міток) або можуть вводити мітки (наприклад, для використання при очищенні). Мутації можуть вводитися в конкретні сайти або можуть вводитися випадково, з наступною селекцією (наприклад, молекулярною еволюцією). Наприклад, одна чи декілька нуклеїнових кислот, що кодують будь-які ділянки CDR, варіабельні ділянки важкого ланцюга або варіабельні ділянки легкого ланцюга антитіл за винаходом, можуть бути випадково або цілеспрямовано мutowані для введення різних властивостей у кодовані амінокислоти. Такі зміни можуть бути результатом ітераційного процесу, при якому початкові зміни зберігаються та нові зміни вводяться в інших положеннях нуклеотидів. Крім того, можуть бути об'єднані зміни, одержані на незалежних стадіях. Різні властивості, що вводяться в кодовані амінокислоти, можуть включати, без обмежень, підвищену афінність.

#### Загальні положення

Термін "містить" охоплює "включає", а також "складається з", наприклад, композиція, "що містить" X, може складатися винятково з X або може включати щось додатково, наприклад, X+Y.

Слова "по суті" не виключають "повністю", наприклад, композиція, яка "по суті не містить" Y, може зовсім не містити Y. При необхідності, слова "по суті" у формулюваннях винаходу можуть бути опущені.

Термін "приблизно", по відношенню до чисельного значення x, означає, наприклад,  $x \pm 10\%$ .

Термін "хвороба", у використовуваному тут значенні, слід розглядати як загалом синонімічний з, та використовуваний взаємозамінно з, термінами "розлад" та "стан" (наприклад, медичний стан), у тому ступені, в якому вони усі описують аномальний стан організму людини або тварини або однієї з його частин, що порушує нормальне функціонування, яке типово виявляється через відмітні ознаки та симптоми і приводить до зниження тривалості або якості життя людини або тварини.

У використовуваному тут значенні, вказівка на "лікування" пацієнта повинна включати запобігання та профілактику. Термін "пацієнт" означає усіх ссавців, включаючи людей. Приклади пацієнтів включають людей, корів, собак, кішок, коней, кіз, овець, свиней та кроликів. Звичайно, пацієнт є людиною.

#### ПРИКЛАДИ

Типові варіанти здійснення даного винаходу представлені в наведених нижче прикладах. Наведені нижче приклади призначені тільки для ілюстрації на допомогу рядовим фахівцям при використанні винаходу. Приклади жодним чином не повинні обмежувати обсяг винаходу.

#### Приклад 1: Клонування В-клітин та скринінг лЦМВ-нейтралізуючої активності

Були ідентифіковані донори з високими титрами лЦМВ-нейтралізуючих антитіл у сироватці. В-клітини пам'яті були виділені та іморталізовані з використанням EBV та CpG, як описано в роботі [36]. Стисло, В-клітини пам'яті виділяли негативною селекцією з використанням бусин CD22, з наступним видаленням  $IgM^+$ ,  $IgD^+IgA^+$  В-клітин за допомогою специфічних антитіл та сортування клітин. Відсортовані клітини ( $IgG^+$ ) іморталізували EBV у присутності CpG 2006 та опромінених алогенних моноядерних клітин. Репліковані культури, що містять кожна по 50 В-клітин пам'яті, готували на двадцяти 96-лункових планшетах з U-подібним дном. Через два тижні культивування супернатанти збирали та тестували на здатність нейтралізувати інфекцію лЦМВ фібробластів або епітеліальних клітин в окремих аналізах. Клони В-клітин виділяли з позитивних поліклональних культур, як описано в роботі [36]. Концентрації IgG у супернатанті вибраних клонів визначали методом IgG-специфічного ELISA.

Для аналізу вірусної нейтралізації титровану кількість клінічного ізоляту лЦМВ змішують із рівним об'ємом супернатанта культури або з розведеннями сироватки людини, що містять нейтралізуючі антитіла. Після 1 години інкубації при кімнатній температурі суміш додають до безперервних моношарів ендотеліальних клітин (наприклад, клітин HUVEC або клітин HMEC-1), епітеліальних клітин (наприклад, ARPE клітин сітківки), фібробластів (наприклад, MRC-9 або мезенхимних стромальних клітин) або мієлоїдних клітин (наприклад, одержаних з моноцитів дендритних клітин) в 96-лункових плоскодонних планшетах та інкубують при 37 °C протягом

двох днів. Супернатант видаляють, клітини фіксують холодним метанолом та офарблюють сумішшю мишачих моноклональних антитіл до ранніх антигенів лЦМВ, а потім міченим флуоресцеїном козячим анти-мишачим Ig. Планшети аналізують за допомогою флуоресцентного мікроскопа. За відсутності нейтралізуючих антитіл кількість інфікованих клітин становила 100-1000/поле, а в присутності насичувальних концентрацій нейтралізуючого антитіла інфекція повністю інгібувалася. Нейтралізуючий титр вказаний як концентрація антитіла (мкг/мл), що забезпечує 50 % або 90 % зниження інфекції лЦМВ.

Таблиця 5А показує нейтралізацію клінічного ізоляту лЦМВ (VR1814) на клітинній лінії фібробластів (MRC-9) та клітинній лінії епітелію сітківки людини (ARPE). Деякі антитіла нейтралізують інфекцію лЦМВ епітеліальних клітин (ARPE), але не нейтралізують інфекцію фібробластів (MRC-9). Це узгоджується з одержаними раніше даними про те, що за тропізм по відношенню до конкретного клітинного типу відповідають різні білки [7]. Більшість таких антитіл, специфічних по відношенню до одного або декількох білків білкового комплексу gH/gI/UL128/UL130/UL131A, нейтралізують інфекцію лЦМВ епітеліальних клітин в дуже низьких концентраціях (50 % зниження інфекції лЦМВ при концентраціях в інтервалі значень від 0,01 мкг/мл до 0,001 мкг/мл). Інші антитіла, специфічні по відношенню до білків gB лЦМВ, gN або комбінацій gM та gN, нейтралізують інфекцію лЦМВ фібробластів та епітеліальних клітин з порівняною ефективністю. Ці результати показують, що деякі з лЦМВ-нейтралізуючих антитіл є рівною мірою активними по відношенню до фібробластів та епітеліальних клітин, тоді як інші виявляють диференційовану активність по відношенню до двох типів клітин.

На основі аналізу, наведеного в Таблиці 5А, антитіла розділили на Групу 1 (нейтралізують інфекцію лЦМВ як фібробластів, так і епітеліальних клітин) та Групу 2 (нейтралізують інфекцію лЦМВ епітеліальних клітин). У Таблиці 5В наведені результати незалежного експерименту, проведеного з використанням очищених антитіл. Результати показують, що антитіла Групи 2 нейтралізують інфекцію епітеліальних клітин з величинами IC<sub>90</sub> (тобто, концентрація антитіла, необхідна для 90 % зниження вірусної інфекції) в інтервалі значень від 0,007 мкг/мл до 0,003 мкг/мл, у той час як антитіла Групи 1 нейтралізують інфекцію як фібробластів, так і епітеліальних клітин з величинами IC<sub>90</sub> в інтервалі значень від 0,1 мкг/мл до 30 мкг/мл. Антитіла Групи 2 також нейтралізують інфекцію ендотеліальних клітин (HUVEC) та мієлоїдних клітин (одержаних з моноцитів дендритних клітин) (дані не наведені). Антитіла Групи 1 також нейтралізують інфекцію ендотеліальних клітин (HUVEC), мієлоїдних клітин (одержаних з моноцитів дендритних клітин) та мезенхимних стромальних клітин кісткового мозку, як зазначено для деяких типових антитіл у Таблиці 5С. Антитіла за винаходом також нейтралізують інфекцію ендотеліальних клітин (HUVEC) різними клінічними ізолятами лЦМВ: VR6952 (із сечі), VR3480B1 (із крові, ганцикловір-резистентні) та VR4760 (із крові, ганцикловір-та фоскамет-резистентні) (дані не наведені).

Передбачається, що антитіла, які нейтралізують інфекцію різних типів клітин, можуть бути об'єднані для створення адитивного або синергічного ефекту нейтралізації в тих випадках, коли різні типи клітин беруть участь в інфекції. Як приклад, нейтралізуюче антитіло, таке як 15D8, що виявляє високу активність при нейтралізації інфекції епітеліальних клітин, але не нейтралізує інфекцію фібробластів, може бути скомбіновано з 3G16, яке має вірус-нейтралізуючу активність по відношенню до фібробластів. Як інший приклад, нейтралізуюче антитіло, таке як 9I6, що виявляє високу активність при нейтралізації інфекції епітеліальних клітин, але не нейтралізує інфекцію фібробластів, може бути скомбіновано з 6B4, яке має вірус-нейтралізуючу активність по відношенню до фібробластів.

Таблиця 5А

mAb	Донор	Специфічність <sup>(2)</sup>	50 % нейтралізації <sup>(1)</sup> MRC-9	50 % нейтралізації <sup>(1)</sup> ARPE
15D8	GRA	UL128	—	++++
4N10	GIO	UL130/UL131A	+	++++
10F7	PAP	UL130/UL131A	+	+++
10P3	PEL	UL130/UL131A	—	++++
4I22	PEL	UL130/UL131A	—	+++
8L13	PEL	UL130/UL131A	—	+++
2C12	PAP	UL128/UL130/UL131A	+	+++
7B13	PAP	UL128/UL130/UL131A	—	++++
7I13	PAP	UL128/UL130/UL131A	—	+++

Продовження таблиці 5А

mAb	Донор	Специфічність <sup>(2)</sup>	50 % нейтралізації <sup>(1)</sup> MRC-9	50 % нейтралізації <sup>(1)</sup> ARPE
8C15	PAP	UL128/UL130/UL131A	–	++++
8J16	PAP	UL128/UL130/UL131A	–	++++
9I6	PEL	UL128/UL130/UL131A	–	++++
8I21	PEL	gH/gL/UL128/UL130	–	+++
11B12	PAP	gH	+	+
13H11	GRA	gH	+	+++
3G16	PEL	gH	+	+
7H3	PEL	gB	+	–
10C6	PEL	gB	+	+
5F1	PEL	gB	+	+
6B4	PEL	gB	+	+
4H9	PEL	gB	+	+
6L3	PEL	gM/gN	не проводився	+

- 1) Величини, що вказують концентрацію антитіла, необхідну для забезпечення 50 % зниження інфекції лЦМВ фібробластів (наприклад, MRC-9) або епітеліальних клітин (наприклад, ARPE клітин сітківки). Концентрація позначена в такий спосіб: +++++ < 0,001 мкг/мл; ++++ < 0,01 мкг/мл; ++ < 0,1 мкг/мл; + ≤ 2 мкг/мл; – відсутність нейтралізації при найвищій випробуваній концентрації (2 мкг/мл).

2) Специфічність, як зазначено в Таблиці 6.

Таблиця 5В

Група	mAb	Донор	Специфічність <sup>(2)</sup>	90 % нейтралізації <sup>(1)</sup> MRC-9	90 % нейтралізації <sup>(1)</sup> ARPE
2	15D8	GRA	UL128	nn <sup>(3)</sup>	0,008
2	4N10	GIO	UL130/UL131A	nn	0,02
2	10F7	PAP	UL130/UL131A	nn	0,002
2	10P3	PEL	UL130/UL131A	nn	0,0025
2	4I22	PEL	UL130/UL131A	nn	0,0015
2	8L13	PEL	UL130/UL131A	nn	0,001
2	2C12	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,006
2	7B13	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,003
2	7I13	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,008
2	8C15	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0,0025
2	8J16	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	00008
2	9I6	PEL	UL128/UL130/UL131A	nn	00007
2	8I21	PEL	gH/gL/UL128/UL130	nn	0,03
1	11B12	PAP	gH	3,5	1,2
1	13H11	GRA	gH	1,12	0,4
1	3G16	PEL	gH	1,0	0,3
1	7H3	PEL	gB	3	0,6
1	10C6	PEL	gB	0,75	0,2
1	5F1	PEL	gB	0,5	0,1
1	6B4	PEL	gB	1,0	0,15
1	4H9	PEL	gB	10	0,4
1	2B11	PEL	gB	0,75	0,2
1	6L3	PEL	gM/gN	30	10

- 1) Величини вказують концентрацію антитіла в мкг/мл, необхідну для досягнення 90 % зниження лЦМВ (VR1814) інфекції фібробластів (наприклад, MRC-9) або епітеліальних клітин (наприклад, ARPE клітин сітківки).

2) Специфічність як зазначено в Таблиці 6.

3) np - відсутність нейтралізації при найвищій випробуваній концентрації (10 мкг/мл).

Таблиця 5С

Група	mAb	Специфічність	50 % нейтралізації <sup>(1)</sup>		
			HUVEC	Mo-DC	BM-MSC
1	7H3	gB	nd	0,06	2
1	10C6	gB	0,19	0,02	0,3
1	5F1	gB	0,21	0,05	0,3
1	6B4	gB	nd	0,11	2

1) Величини, що вказують концентрацію антитіла, необхідну для забезпечення 50 % зниження лЦМВ (VR1814) інфекції первинних клітин. HUVEC - ендотеліальні клітини алантоїсної вени людини, Mo-DC - одержані з моноцитів дендритні клітини, BM-MSC - мезенхимні стромальні клітини кісткового мозку.

Приклад 2: Ідентифікація антигенів-мішеней, розпізнаваних моноклональними антитілами

Для картування специфічності лЦМВ-нейтралізуючих антитіл, клітини HEK293T трансфекували одним чи декількома векторами, що кодують повні білки лЦМВ UL128, UL130, UL131A, gH, gL, gB, gM та gN. Через 36 год. клітини фіксували, обробляли з метою збільшення проникності мембран та фарбували моноклональними антитілами людини, а потім козячими антитілами до IgG людини. Фігура 1 зображує зв'язування типових антитіл із клітинами HEK293T, що експресують один чи декілька білків лЦМВ. Таблиця 6 показує характер фарбування всіма різними антитілами клітин HEK293T, трансфєкованих геном лЦМВ. За винятком антитіла 15D8, яке фарбувало UL 128-трансфєковані клітини, усі інші антитіла Групи 2 не фарбували клітини, трансфєковані одним геном, що дозволяє припустити, що вони можуть розпізнавати епітопи, які вимагають коекспресії декількох генних продуктів. Дійсно, п'ять антитіл (4N10, 10F7, 10P3, 4I22 та 8L13) фарбували клітини, що коекспресують UL130 та UL131A, шість антитіл (2C12, 7B13, 7I13, 8C15, 8J16 та 9I6) фарбували клітини, що коекспресують UL128, UL130 та UL131A, і одне антитіло (8I21) фарбувало клітини, трансфєковані UL128 та UL130, а також gH та gL. Усі такі антитіла також фарбували клітини HEK293T, трансфєковані всіма генами, які утворюють комплекс gH/gL/UL128-130. З антитіл Групи 1, три (11B12, 13H11 та 3G16) фарбували клітини, що експресують білок gH лЦМВ, шість (7H3, 10C6, 5F1, 6B4, 4H9 та 2B11) фарбували клітини, що експресують білок gB лЦМВ, і одне (6L3) фарбувало клітини, що коекспресують білки gM та gN лЦМВ.

Таблиця 6

## Моноклональне антитіло

Клітини HEK293T, трансфековані:	Група 2				Група 1		
	15D8	4N10 10F7 10P3 4I22 8L13	2C12 7B13 7I13 8C15 8J16 9I6	8I21	11B12 13H11 3G16	7H3 10C6 5F1 6B4 4H9 2B11	6L3
UL128	+	–	–	–	–	–	nd <sup>(1)</sup>
UL130	–	–	–	–	–	–	nd
UL131A	–	–	–	–	–	–	nd
UL128+UL130	+	–	–	–	–	–	nd
UL128+UL131A	+	–	–	–	–	–	nd
UL130+UL131A	–	+	–	–	–	–	nd
UL128+UL130+UL131A	+	+	+	–	–	–	–
gH	–	–	–	–	+	–	–
gH+gL	–	–	–	–	+	–	–
gH+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	–	+	nd	nd
gL+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	–	–	nd	nd
gH+gL+UL128	+	–	–	–	+	nd	nd
gH+gL+UL130	–	–	–	–	+	nd	nd

Продовження таблиці 6

Клітини HEK293T, трансфековані:	Група 2				Група 1		
	15D8	4N10 10F7 10P3 4I22 8L13	2C12 7B13 7I13 8C15 8J16 9I6	8I21	11B12 13H11 3G16	7H3 10C6 5F1 6B4 4H9 2B11	6L3
gH+gL+UL131A	–	–	–	–	+	nd	nd
gH+gL+UL128+UL130	+	–	–	+	+	nd	nd
gH+gL+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	+	+	–	–
gB	–	–	–	nd	–	+	–
gM	nd	–	–	nd	nd	nd	–
gN	nd	–	–	nd	nd	nd	–
gM+gN	–	–	–	–	nd	nd	+

1) nd - аналіз не проводився

- Для додаткового вивчення ідентичності антигенних сайтів, з якими зв'язуються антитіла, були проведені експерименти з перехресної конкурентності. Для цього, клітини HEK293T трансфекували векторами, що кодуєть повні білки лЦМВ gH, gL, UL128, UL130 та UL131A. Клітини потім інкубували з 20-кратним надлишком конкурентного лЦМВ-нейтралізуючого антитіла перед додаванням біотинильованого антитіла. Цю процедуру повторювали кілька разів із різними конкурентними антитілами та біотинильованими антитілами. Ці експерименти включали чотири антитіла, описані в патентній заявці № 11/969104 (11F11, 2F4 та 5A2) і патентній заявці № 12/174568 (6G4). Дані наведені в Таблицях 7A, B.

Таблиця 7A

Конкурент (20-кратний надлишок)	Специфічність <sup>(1)</sup>	Інгібування зв'язування (%)						
		15D8-біотин	4N10-біотин	10F7-біотин	4I22-біотин	1F11-біотин	2F4-біотин	5A2-біотин
15D8	UL128	100	0	0	0	0	0	0
4N10	UL130/UL131A	0	100	0	0	0	0	100
10F7	UL130/UL131A	0	0	100	100	100	100	0
10P3	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	0	nd
4I22	UL130/UL131A	nd	0	100	100	100	100	0
8L13	UL130/UL131A	nd	nd	100	nd	100	nd	nd
1F11	UL130/UL131A	0	0	100	100	100	100	0
2F4	UL130/UL131A	nd	0	100	100	100	100	0
5A2	UL130/UL131A	nd	100	0	0	0	50 <sup>(2)</sup>	100
2C12	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0	0
7B13	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
7I13	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	0	nd	nd
8C15	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd
8J16	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	0	0	nd
9I6	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	0	0	nd
6G4	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0	0
8I21	gh/gl/UL128/UL130	0	90	nd	0	0	0	95

1) Специфічність як зазначено в Таблиці 6.

- 2) Конкуренція менше 100 % може бути викликана частковим перекриванням епітопів або стеричними перешкодами або зниженою афінністю.



Таблиця 7В

Конкурент (20-кратний надлишок)	Специфічність <sup>(1)</sup>	Інгібування зв'язування (%)					
		2С 12-біотин	8С15-біотин	8J16-біотин	9I6-біотин	6G4-біотин	8I21-біотин
15D8	UL128	0	nd	nd	nd	0	0
4N10	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	90 <sup>(2)</sup>
10F7	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
10P3	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
4I22	UL130/UL131A	0	nd	0	nd	nd	0
8L13	UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	nd	nd
1F11	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
2F4	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	0
5A2	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	92
2C12	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
7B13	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
7I13	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0
8C15	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
8J16	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	70	100	0
9I6	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
6G4	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
8I21	gh/gl/UL128/UL130	0	nd	nd	nd	0	100
3G16	gh	0	nd	nd	nd	0	0

1) Специфічність як зазначено в Таблиці 6.

2) Конкуренція менше 100 % може бути викликана частковим перекриванням епітопів або стеричними перешкодами або зниженою афінністю.

На підставі даних у Таблиці 7А, В, можна розрізнити щонайменше сім різних антигенних сайтів на комплексі лЦМВ, утвореному gH, gL, UL128 та UL130 (Таблиця 8). Сайт 1 є присутнім в UL128 та визначається антитілом 15D8. Сайти 2-4 утворені комбінацією UL130 та UL131A та визначаються антитілами 10F7, 4I22, 8L13, 1F11 та 2F4 (сайт 2), 4N10 та 5A2 (сайт 3) та 10P3 (сайт 4), відповідно. Сайти 5 та 6 утворені комбінацією UL128, UL130 та UL131A та визначаються антитілами 2C12, 7B13, 8C15, 8J16, 9I6 та 6G4 (сайт 5) та 7I13 (сайт 6), відповідно. Нарешті, сайт 7 утворений комбінаціями gH, gL, UL128 та UL130 та визначається антитілом 8I21. Антитіла, що визначають сайт 7 та сайт 3, частково конкурують одне з одним, що дозволяє припустити, що ці сайти можуть бути близькими в структурі комплексу gH/gl/UL128-131A.

Очікується, що нейтралізуючі антитіла, націлені на різні епітопи однієї й тієї саме мішені, можуть бути використані в комбінації для досягнення надійної нейтралізації вірусної інфекції, що підтверджується на прикладі 10F7 та 4N10 або 8J16 та 7I13. Крім того, очікується, що нейтралізуючі антитіла, націлені на різні молекули-мішені або комбінації молекул-мішеней, можуть бути використані разом для досягнення надійної нейтралізації вірусу. Як приклад, Таблиця 8 дозволяє припустити, що 15D8 та 10F7, 15D8 та 2C12 або 8J16 та 8I21 можуть бути об'єднані для забезпечення ефектів адитивної або синергічної нейтралізації лЦМВ.

Таблиця 8

Антиген-мішень	Антигенний сайт	Антитіла, що визначають антигенний сайт
UL128	1	15D8
UL130/UL131A	2	10F7, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4
UL130/UL131A	3	4N10, 5A2
UL130/UL131A	4	10P3
UL128/UL130/UL131A	5	2C12, 7B13, 8C15, 8J16, 9I6, 6G4
UL128/UL130/UL131A	6	7I13
gH/gL/UL128/UL130	7	8I21

Аналогічно даним, наведеним у Таблиці 7, клітини НЕК293Т трансфекували вектором, що

кодує повний gH, для вивчення перехресної конкурентності зв'язування анти-gH антитіл. Як видно на Фігурі 2A та в Таблиці 9, були ідентифіковані щонайменше два різні сайти зв'язування білка gH лЦМВ. Антитіло 3G16 визначає один сайт і антитіла 11B12 та 13H11 визначають другий сайт. Нарешті, клітини HEK293T трансфекували вектором, що кодує повний gB, для вивчення перехресної конкурентності зв'язування анти-gB антитіл. Як видно на Фігурі 2B та в Таблиці 10, були ідентифіковані щонайменше три різні антигенні сайти білка gB лЦМВ. Антитіло 6B4 визначає один сайт, 7H3 визначає другий сайт та набір 10C6, 5F1, 4H9 та 2B11 визначає третій сайт. Антитіло 6B4 (що розпізнає gB сайт 1) реагує при аналізі методом ELISA з пептидами 69-78 gB (значення  $EC_{50}$  0,044 мкг/мл). Очікується, що антитіла, націлені на різні сайти навіть однієї й тієї саме молекули-мішені, можуть бути використані в комбінації для досягнення надійної нейтралізації вірусу.

Таблиця 9

Конкурент (20-кратний надлишок)	Специфічність <sup>(1)</sup>	Інгібування зв'язування (%):			Антигенний сайт gH
		3G16-біотин	11B12-біотин	13H11-біотин	
3G16	gH	100	0	0	1
11B12	gH	0	100	100	2
13H11	gH	0	100	100	2

1) Як визначено в Таблиці 6

Таблиця 10

Конкурент (20-кратний надлишок)	Специфічність <sup>(1)</sup>	Інгібування зв'язування (%):						Антигенний сайт gB
		7H3-біотин	10C6-біотин	5F1-біотин	6B4-біотин	4H9-біотин	2B11-біотин	
6B4	gB	0	0	0	100	0	0	1
7H3	gB	100	0	0	0	0	0	2
10C6	gB	0	100	100	0	100	100	3
5F1	gB	0	100	100	0	100	100	3
4H9	gB	0	100	100	0	100	100	3
2B11	gB	0	100	100	0	100	100	3

1) Як визначено в Таблиці 6.

2) Конкуренція нижче 100 % може бути викликана частковим перекриванням епітопів, стеричними перешкодами або зниженою афінністю.

Підсумовуючи, можна зазначити, що 15D8 зв'язується з епітопом UL128, який відрізняється від епітопа, розпізнаваного 2C12, 7B13, 6G4 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A) та від епітопа, розпізнаваного 8I21 (специфічне по відношенню до комбінації gH, gL, UL128 та UL130). На додаток до цього, зв'язування 15D8 з його епітопом не інгібується 4N10, 10F7, 10P3 та 1F11 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A).

4N10 зв'язується з епітопом, що потребує експресії UL130 та UL131A і який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопами, розпізнаваними 5A2 (специфічне по відношенню до комбінації UL130 та UL131A) та 8I21 (специфічне по відношенню до комбінації gH, gL, UL128 та UL130), але відрізняється від епітопів, розпізнаваних 10F7, 4I22, 1F11, 2F4 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A), 2C12 та 6G4 (обидва специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A). На додаток до цього, зв'язування 4N10 з його епітопом не інгібується 15D8 (специфічне по відношенню до UL128).

10F7 зв'язується з епітопом, що потребує експресії UL130 та UL131A, який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 4I22, 8L13, 1F11 та 2F4, але відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 4N10 та 5A2 (обидва специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A) а також відрізняється від епітопів, розпізнаваних 2C12 та 6G4 (обидва специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A). На додаток до цього, зв'язування 10F7 з його епітопом не інгібується 15D8 (специфічне по відношенню до UL128) або 13H11 (специфічне по відношенню до gH).

4I22 зв'язується з епітопом, що потребує експресії UL130 та UL131A, і який є таким самим або частково перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 2F4, 1F11 та 10F7, але

відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 4N10, 10P3 та 5A2 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A), а також відрізняється від епітопів, розпізнаваних 2C12, 8C15, 8J16, 9I6, 6G4 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A) та 8I21 (специфічне по відношенню до комбінації gH, gL, UL128 та UL130). На додаток до цього, зв'язування 4I22 з його епітопом не інгібується антитілами 15D8 (специфічне по відношенню до UL128) або 13H11 (специфічне по відношенню до gH).

2C12 зв'язується з епітопом, що потребує експресії генних продуктів UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, і який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 7B13, 8C15, 8J16, 9I6 та 6G4, але відрізняється від епітопа, розпізнаваного 7I13 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A) та відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 15D8 (специфічне по відношенню до UL128), 4N10, 10F7, 10P3, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4, 5A2 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A) та 8I21 (специфічне по відношенню до комбінації gH, gL, UL128 та UL130). На додаток до цього, зв'язування 2C12 з його епітопом не інгібується 3G16 (специфічне по відношенню до gH).

8C15 зв'язується з епітопом, що потребує експресії генних продуктів UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, і який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 2C12, 7B13, 8J16, 9I6 та 6G4, але відрізняється від епітопа, розпізнаваного 7I13 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A).

8J16 зв'язується з епітопом, що потребує експресії генних продуктів UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, і який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 2C12, 7B13, 8C15, 9I6 та 6G4, але відрізняється від епітопа, розпізнаваного 7I13 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A) та від епітопа, розпізнаваного 4I22 (специфічне по відношенню до комбінації UL130 та UL131A).

9I6 зв'язується з епітопом, що потребує експресії генних продуктів UL128, UL130 та UL131A лЦМВ, і який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 2C12, 7B13, 8C15, 8J16 та 6G4, але відрізняється від епітопа, розпізнаваного 7I13 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A) та від епітопа (епітопів), розпізнаваних 2F4 та 5A2 (специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A).

8I21 зв'язується з епітопом, що потребує експресії генних продуктів gH, gL, UL128 та UL130 лЦМВ, і який може частково перекриватися з епітопом (епітопами), розпізнаваними 4N10 та 5A2 (обидва специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A), але відрізняється від епітопів, розпізнаваних 15D8 (специфічне до UL128), 10F7, 10P3, 4I22, 1F11, 2F4 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL130 та UL131A), 2C12, 7B13, 7I13, 8C15, 8J16, 9I6 та 6G4 (усі специфічні по відношенню до комбінації UL128, UL130 та UL131A). На додаток до цього, зв'язування 8I21 з його епітопом не інгібується 3G16 (специфічне по відношенню до gH).

3G16 зв'язується з епітопом gH, який відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 11B12 та 13H11 (обидва специфічні по відношенню до gH).

11B12 зв'язується з епітопом gH, який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом, розпізнаваним 13H11, та відрізняється від епітопів, розпізнаваних 3G16 (обидва специфічні по відношенню до gH).

13H11 зв'язується з епітопом gH, який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом, розпізнаваним 11B12, та відрізняється від епітопів, розпізнаваних 3G16 (обидва специфічні по відношенню до gH).

6B4 розпізнає епітоп gB, який відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 7H3, 4H9, 5F1, 10C6 та 2B11 (усі специфічні по відношенню до gB).

7H3 зв'язується з епітопом gB, який відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 6B4, 7H3, 4H9, 5F1, 10C6 та 2B11 (усі специфічні по відношенню до gB).

10C6 зв'язується з епітопом gB, який є таким самим або частково перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 5F1, 4H9 та 2B11, але відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 7H3 та 6B4 (усі специфічні по відношенню до gB).

5F1 зв'язується з епітопом gB який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 10C6, 4H9 та 2B11, але відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 6B4 та 7H3 (усі специфічні по відношенню до gH).

4H9 зв'язується з епітопом gB який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 5F1, 10C6 та 2B11, але відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 6B4 та 7H3 (усі специфічні по відношенню до gH).

2B11 зв'язується з епітопом gB, який є таким самим або в значній мірі перекривається з епітопом (епітопами), розпізнаваними 5F1, 10C6 та 4H9, але відрізняється від епітопа (епітопів), розпізнаваних 6B4 та 7H3 (усі специфічні по відношенню до gH).

Приклад 3: Обсяг нейтралізуючої активності антитіла 15D8

UL128 є найбільш консервативним геном локусу UL132-128. Однак, послідовності, виділені з декількох клінічних ізолятів, показали існування 10 варіантів однієї чи декількох мутацій при порівнянні з послідовністю VR1814. Тому ми провели дослідження того, чи впливають які-небудь із цих мутацій на зв'язування UL128-специфічного антитіла 15D8. Із цією метою було

5 проведено вирівнювання опублікованих амінокислотних послідовностей варіантів UL128 із клінічних ізолятів (VR4603-M, VR4836-M, VR5001-M, VR4254-M, VR4969-M, VR4313-M, VR4116-M, VR5235-T, VR5055-T, VR4168-A, VR1814-PCR) та лабораторних штамів (Towne, TB40/E, AD169, Merlin та Toledo) і був синтезований ген, що кодує білок, який включає всі описані заміщення амінокислот, а також додаткову мутацію, що, як ми виявили, утворюється з дуже

10 високою частотою *in vitro* при ПЛР-ампліфікації (F33V). Синтетичний ген мав таку нуклеотидну послідовність:

```
atgaacagcaaaagacctgacgccgttcttgacgacctgtggctgctattggaccacagccgcgtgccgcgggtacgcgcagaagaatgttg
cgaattcataaacgtcaaccacccgccggaacgctgttacgatttcaaatgtgcaatctgttcaccgtcgcgctgcggtgtccggacggcgaa
gtctgctacagtcccagagaaaaacggctgagattcgcgggatcgctaccaccatgacccattcattgacacgccaggtcatccacaacaaact
15 gacgagctgcaactacaatccgttatccctgaagctgacggcggaatacgctgcggcaaatgagcgacaaggcgagtagctgctggg
cgccgctggcagcggtccctatcgatggatcaacctggaatacgacaagataacccggatcggtggcctggatcagtagctgagagcggtta
agaaacacaaaacggctggatgtgtgccgcgctaaaatgggctatatgctgcagtag.
```

Клітини HEK293T трансфекували вихідним UL128 з VR1814 або пан-мутованим геном та фарбували серійними розведеннями антитіла 15D8. Як зазначено на Фігурі 3, вихідний та пан-мутований білки UL128 розпізнавались 15D8 з порівнянною ефективністю (насичене фарбування при біля 0,2 мкг/мл). Ці результати вказують, що 15D8 розпізнає висококонсервативний епітоп кодованого білка UL128.

20

Усі патенти та публікації, що згадуються тут, цим цілком включені в даний опис як посилання.

25 Слід зазначити, що існують альтернативні способи реалізації даного винаходу, та що різні модифікації можуть бути виконані без виходу за межі обсягу та суті винаходу. Відповідно, наведені варіанти здійснення повинні розглядатися як ілюстративні та необмежуючі, і винахід не повинен обмежуватись наведеними тут деталями, а може бути модифікований в межах обсягу та еквівалентів формули винаходу, що додається.

30

Перелік послідовностей

- 5 <110> Інститут досліджень в біомедицині
- 5 <120> АНТИТІЛА, ЩО НЕЙТРАЛІЗУЮТЬ ЦИТОМЕГАЛОВІРУС ЛЮДИНИ,ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ
- 10 <130> NVT-003PC
- <140> PCT/IB2009/006641
- <141> 2009-07-15
- 15 <150> 61/081,334
- <151> 2008-07-16
- <160> 370
- 20 <170> патентна версія 3.5
- <210> 1
- <211> 8
- <212> протеїн
- 25 <213> Homo sapiens
- <400> 1
- Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Val
- 30 1 5
- <210> 2
- <211> 8
- 35 <212> протеїн
- <213> Homo sapiens
- <400> 2
- 40 Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val
- 1 5
- <210> 3
- 45 <211> 21
- <212> протеїн
- <213> Homo sapiens
- <400> 3
- 50 Ala Arg Gly Ile Leu Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Asn Thr Pro
- 1 5 10 15
- 55 Tyr Gly Met Asp Val
- 20
- <210> 4
- 60 <211> 6

<212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 4  
 5 Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 1 5  
  
 10 <210> 5  
 <211> 3  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 5  
  
 Lys Ala Ser  
 1  
  
 20  
 <210> 6  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 6  
  
 Gln Gln Tyr Asn Ser Ser Trp Thr  
 1 5  
 30  
  
 <210> 7  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 35 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 7  
 ggaggcacct tcagcagcta tggt 24  
  
 40  
 <210> 8  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 8  
 gtcattcccta tcttgatac agta 24  
  
 50 <210> 9  
 <211> 63  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 55 <400> 9  
 gcgagaggaa ttctagcata ttgtggtggt gattgctata ataccacctta cggtatggac 60  
  
 gtc 63  
 60

<210> 10  
 <211> 18  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 10  
 cagagtatta gtagctgg 18  
 10  
 <210> 11  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 11  
 aaggcgtct 9  
 20  
 <210> 12  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 12  
 caacagtata atagttcgtg gacg 24  
 30  
 <210> 13  
 <211> 128  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13  
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 40 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Val Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 45 Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 50 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 55 Met Glu Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 60 Ala Arg Gly Ile Leu Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Asn Thr Pro  
 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 5  
 <210> 14  
 <211> 106  
 <212> протеїн  
 10 <213> Homo sapiens  
 <400> 14  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 15 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 20 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 25 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ile Gly Val Pro Ser Arg Ile Ser Gly  
 50 55 60  
 30 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Ser Trp Thr  
 35 85 90 95  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 40  
 <210> 15  
 <211> 385  
 <212> ДНК  
 45 <213> Homo sapiens  
 <400> 15  
 cagggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagggtc 60  
 50 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgta tcatctgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag gtcttgagtg gatggggggg gtcaccccta tcttgatac agtaaattac 180  
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag tactgcctac 240  
 55 atggagctga gcagcctgaa atctgaggac acggccgtat attactgtgc gagaggaatt 300  
 ctagcatatt gtggtggtga ttgctataat accccttacg gtatggacgt ctggggccaa 360  
 60 gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385



<210> 16  
 <211> 319  
 5 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 16  
 10 gacatccaga tgaccagtc tcctccatc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcactgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc caaaactcct aatctataag gcgtctagtt tagaaattgg ggtcccatca 180  
 15 aggatcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gatgatttg caactatta ctgccaacag tataatagtt cgtggacgtt cggccaaggg 300  
 acgaaggtgg aaatcaaac 319  
 20  
  
 <210> 17  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 25 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 17  
  
 Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala  
 30 1 5  
  
  
 <210> 18  
 <211> 10  
 35 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 18  
  
 40 Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr  
 1 5 10  
  
  
 <210> 19  
 <211> 18  
 45 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 19  
 50 Thr Arg Ala Ser Ser Leu Leu Trp Leu Leu Asn Pro Gln Pro Asn Phe  
 1 5 10 15  
  
 55 Asp Tyr  
  
  
 <210> 20  
 60 <211> 6

<212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 20  
 5 Asn Ile Gly Ser Asn Asn  
 1 5  
  
 10 <210> 21  
 <211> 3  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 21  
 Asp Asp Ser  
 1  
  
 20  
 <210> 22  
 <211> 11  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 22  
 Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val  
 1 5 10  
 30  
 <210> 23  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 35 <213> Homo sapiens  
 <400> 23  
 ggattcacct ttggtgatta tgct 24  
 40  
 <210> 24  
 <211> 30  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 24  
 attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 30  
 50  
 <210> 25  
 <211> 54  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 55  
 <400> 25  
 actagagcat cttcattact atggttacta aaccctcaac ccaacttga ctac 54  
 60  
 <210> 26  
 <211> 18

<212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 26  
 5 aacattggaa gtaacaat 18  
  
 <210> 27  
 <211> 9  
 10 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 27  
 15 gatgatagc 9  
  
 <210> 28  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 20 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 28  
 caggtgtggg atagtagtag tgatcatccg gta 33  
  
 25  
 <210> 29  
 <211> 127  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 29  
  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 35  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
 20 25 30  
 40  
 Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 45 Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
 50 55 60  
  
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile  
 50 65 70 75 80  
  
 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 55  
 Tyr Cys Thr Arg Ala Ser Ser Leu Leu Trp Leu Leu Asn Pro Gln Pro  
 100 105 110  
 60

Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

5 <210> 30  
<211> 108  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

10 <400> 30

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

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

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

25 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

30 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
65 70 75 80

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

35 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

40 <210> 31  
<211> 382  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

45 <400> 31  
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgtacagc cagggcggtc cctgagactc 60

tcctgtacag ctcttgatt caccttggg gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct 120

50 ccaggaagg ggctggagtg ggtaggttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 180

gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc 240

gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga 300

55 gcatctcat tactatgggt actaaaccct caaccaact ttgactactg gggccaggga 360

accctgggtca ccgtctcctc ag 382

60

<210> 32  
 <211> 325  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 32  
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60  
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaac aatgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120  
 10 cagggccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240  
 15 gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc ggtattcggc 300  
 ggagggacca agctgaccgt cctag 325  
 20 <210> 33  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 33  
 Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr Arg  
 1 5  
 30 <210> 34  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 35 <400> 34  
 Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
 1 5  
 40 <210> 35  
 <211> 19  
 <212> протеїн  
 45 <213> Homo sapiens  
 <400> 35  
 Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Thr Tyr Gly Val Val Tyr Ser Tyr Ser Ala  
 50 1 5 10 15  
 Met Asp Val  
 55  
 <210> 36  
 <211> 6  
 <212> протеїн  
 60 <213> Homo sapiens

<400> 36  
 Val Leu Pro Asn Gln Tyr  
 5 1 5  
  
 <210> 37  
 <211> 3  
 10 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 37  
 15 Lys Asp Thr  
 1  
  
 <210> 38  
 20 <211> 11  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 38  
 25 Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Ala Asp Tyr Val  
 1 5 10  
  
 30 <210> 39  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 35 <400> 39  
 ggattcacct ttcataacta tcgc 24  
  
 40 <210> 40  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 45 <400> 40  
 ataaagcaag atggaagtga gaaa 24  
  
 50 <210> 41  
 <211> 57  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 55 <400> 41  
 gcgaggggtg aagggtacac ctatggtgtc gtctactcct attccgctat ggacgtc 57  
  
 60 <210> 42  
 <211> 18  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 42  
 gtattgccaa accaatat 18  
 5  
 <210> 43  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 10  
 <400> 43  
 aaagacact 9  
 15  
 <210> 44  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 20  
 <400> 44  
 caatcagcag acagcagtgg tgccgattat gtc 33  
 25  
 <210> 45  
 <211> 126  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 45  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr  
 20 25 30  
 40 Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 45 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Ser Tyr Val Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 50 Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 55 Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Thr Tyr Gly Val Val Tyr Ser Tyr Ser Ala  
 100 105 110  
 60 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 46  
 <211> 108  
 5 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 46  
 10 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
  
 Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asn Val Leu Pro Asn Gln Tyr Ala  
 15 20 25 30  
  
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr  
 35 40 45  
 20  
  
 Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
  
 25 Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu  
 65 70 75 80  
  
 30 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Ala Asp  
 85 90 95  
  
 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
 35 100 105  
  
 <210> 47  
 <211> 379  
 40 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 47  
 gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtccggc ctggggggtc cctgagactc 60  
 45 tcatgtgcag cctctggatt caccttcat aactatcgca tgaactgggt ccgccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatcctat 180  
 50 gtggactctg tgaggggccc attcaccacc tcagagaca actccaagaa ttactctat 240  
 ctgcaaatta acagcctgcg agccgaggac acggctgtct attactgtgc gaggggtgaa 300  
 gggtagacct atggtgtcgt ctactcctat tccgctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360  
 55 acagtcacgc tctcctcag 379  
  
 <210> 48  
 60 <211> 325



<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 48

5 tcctatgagc tgacacagcc accctcgggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60  
acctgctctg gaaatgtatt gccaaaccaa tatgcttctt ggtaccagca gaagccaggc 120  
caggcccctg tattggtgat atataaagac actgagaggc cctcagggat ccctgggcga 180  
10 ttctctggct ccagctcagg gacgacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagag 240  
gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtgccgatta tgtcttcgga 300  
15 actgggacca aggtcaccgt cctag 325

<210> 49

<211> 8

20 <212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 49

25 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala  
1 5

<210> 50

30 <211> 8

<212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 50

35 Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys  
1 5

<210> 51

<211> 19

<212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 51

Ala Arg Glu Glu Leu Val Gly Leu Met Pro Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly  
1 5 10 15

50

Leu Asp Val

<210> 52

<211> 8

<212> протеїн

<213> Homo sapiens

60 <400> 52

Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr  
1 5

5  
<210> 53  
<211> 3  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

10  
<400> 53

Asp Asn Asp  
1

15  
<210> 54  
<211> 12  
<212> протеїн  
20 <213> Homo sapiens

<400> 54

Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Ala Val Val  
25 1 5 10

30  
<210> 55  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 55  
35 ggattcacct tcagttccta tgct 24

40  
<210> 56  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 56  
atttcatatg atggcgacaa caaa 24

45  
<210> 57  
<211> 57  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

50  
<400> 57  
gcgagagaag agttagtcgg gttgatgcct ccctattaca actacggatt ggacgtc 57

55  
<210> 58  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

60 <400> 58

aactccaaca tcggaataa ttat

24

5 <210> 59  
<211> 9  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

10 <400> 59  
gacaatgat 9

15 <210> 60  
<211> 36  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

20 <400> 60  
gaaacatggg ataccagcct gagtgctgct gttgtc 36

25 <210> 61  
<211> 126  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 61

30 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

40 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

45 Lys Gly Arg Phe Arg Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

50 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

55 Ala Arg Glu Glu Leu Val Gly Leu Met Pro Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly  
100 105 110

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

60

<210> 62  
 <211> 111  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 62  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 10  
 Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
 20 25 30  
 15  
 Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 20  
 Ile Tyr Asp Asn Asp His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 25  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Val Ile Thr Gly Leu Gln  
 65 70 75 80  
 30  
 Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu  
 85 90 95  
 35  
 Ser Ala Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110  
 40  
 <210> 63  
 <211> 379  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 63  
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggg gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt tcctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120  
 45  
 ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt attcatatg atggcgacaa caaattctac 180  
 gcagactccg tgaagggccg attcaggatc tccagagaca catccaagaa tacactgtat 240  
 50  
 ctggaaatga acagcctgag agctgcggac acggctatat attactgtgc gagagaagag 300  
 ttagtcgggt tgatgcctcc ctattacaac tacggattgg acgtctgggg ccaaggaacc 360  
 acggtcaccg tctcgtcag 379  
 55  
 <210> 64  
 <211> 334  
 <212> ДНК  
 60 <213> Homo sapiens

<400> 64  
 cagtctgtgt tgactcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60  
 5 tcctgtctctg gaagcaactc caacatcggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc 120  
 ccaggaagag cccccaaact cctcatttat gacaatgatc accgaccctc agggattcct 180  
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggatcacac cggactccag 240  
 10 actggggacg aggccgatta ttactgcgaa acatgggata ccagcctgag tgctgctgtt 300  
 gtcttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctac 334  
 15  
 <210> 65  
 <211> 10  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 20  
 <400> 65  
 Gly Phe Ser Leu Asn Thr Asn Gly Val Gly  
 1 5 10  
 25  
 <210> 66  
 <211> 7  
 <212> протеїн  
 30 <213> Homo sapiens  
 <400> 66  
 Ile Tyr Trp Asn Gly Asn Glu  
 35 1 5  
 <210> 67  
 <211> 17  
 40 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 67  
 45 Val His Trp Pro Gln Gly Leu Thr Thr Val Thr Arg Leu Ala Phe Asp  
 1 5 10 15  
 50 Ile  
 <210> 68  
 <211> 9  
 55 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 68  
 60 Thr Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Phe

1	5		
5		<210> 69 <211> 3 <212> протеїн <213> Homo sapiens	
10		<400> 69 Asp Val Ser 1	
15		<210> 70 <211> 12 <212> протеїн <213> Homo sapiens	
20		<400> 70  Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Asn Phe Phe Ser Tyr Val 1 5 10	
25		<210> 71 <211> 30 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
30		<400> 71 ggcttctcac tcaacactaa tggagtgggt	30
35		<210> 72 <211> 21 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
40		<400> 72 atttactgga atggtaatga g	21
45		<210> 73 <211> 51 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
50		<400> 73 gtacactggc cccaagggtt gactacggtg acaagacttg cttttgatat c	51
55		<210> 74 <211> 27 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
60		<400> 74 accagtgatg ttggtcgta taacttt	27

<210> 75  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 5 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 75  
 gatgtcagt 9  
  
 10  
 <210> 76  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 15  
 <400> 76  
 tgctcatatg caggcggcaa tttttctct tatgtc 36  
  
 20  
 <210> 77  
 <211> 125  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 25 <400> 77  
  
 Gln Ile Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln  
 1 5 10 15  
  
 30  
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Asn  
 20 25 30  
  
 35 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu  
 35 40 45  
  
 Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asn Glu Gly Tyr Ser Pro Ser  
 40 50 55 60  
  
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val  
 65 70 75 80  
 45  
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr  
 85 90 95  
  
 50  
 Cys Val His Trp Pro Gln Gly Leu Thr Thr Val Thr Arg Leu Ala Phe  
 100 105 110  
  
 55 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
  
 60  
 <210> 78  
 <211> 112

<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 78

5

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

10

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

15

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

20

Leu Met Tyr Asp Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser 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

25

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

30

Asn Phe Phe Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
100 105 110

35

<210> 79  
<211> 376  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

40

<400> 79  
cagatcacct tgaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctggctt ctactcaac actaatggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

45

cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt actggaatgg taatgagggc 180

tacagcccct ctctgaaaag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtcctgacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgtactactg 300

50

ccccagggt tgactacggt gacaagactt gcttttgata tctggggcca agggactatg 360

gtcaccgtct cttcag 376

55

<210> 80  
<211> 337  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

60

<400> 80



cagtctgccc tgactcagcc tcgctcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60  
 tcctgcactg gaaccaccag tgatgttggc cggtataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120  
 5 caccaggca aagcccccaa actcctgatg tatgatgtca gtcagcggcc ctcaggggtc 180  
 cctagtcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgaccat ctctgggctc 240  
 caggctgagg atgaggctgt ttttactgc tgctcatatg caggcggcaa tttttctct 300  
 10 tatgtcttcg gaactgggac caaggtcacc gtcttag 337

15 <210> 81  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

20 <400> 81  
 Gly Gly Ser Ile Arg Ser Tyr Tyr  
 1 5

25 <210> 82  
 <211> 7  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 82  
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr  
 1 5

35 <210> 83  
 <211> 14  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

40 <400> 83  
 Ala Arg His Asp Val Ile Val Val Arg Gly Val Phe Asp Val  
 1 5 10

45 <210> 84  
 <211> 9  
 <212> протеїн  
 50 <213> Homo sapiens

<400> 84  
 Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr Asn Leu  
 55 1 5

60 <210> 85  
 <211> 3  
 <212> протеїн

<213> Homo sapiens  
 <400> 85  
 5 Asp Gly Ser  
 1  
 <210> 86  
 10 <211> 12  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 86  
 15 Cys Ser Tyr Ala Gly Thr Ser Asp Phe Phe Val Val  
 1 5 10  
 20 <210> 87  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 87  
 ggtggctcca tccggagtta ctac 24  
 <210> 88  
 30 <211> 21  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 88  
 35 atctattaca gtggaacac c 21  
 <210> 89  
 <211> 42  
 40 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 89  
 45 gcgagacatg atgtgatagt agtccgcggt gtcttgatg tc 42  
 <210> 90  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 50 <213> Homo sapiens  
 <400> 90  
 agcagtgata ttggaactta taacctt 27  
 55 <210> 91  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 60

<400> 91  
gatggcagt 9

5 <210> 92  
<211> 36  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

10 <400> 92  
tgctcatatg ctggtactag cgatttctt gtggtt 36

15 <210> 93  
<211> 120  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

20 <400> 93  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
1 5 10 15

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

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

35 Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Gln  
50 55 60

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

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

45 Arg His Asp Val Ile Val Val Arg Gly Val Phe Asp Val Trp Gly Gln  
100 105 110

50 Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser  
115 120

55 <210> 94  
<211> 112  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 94

60 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

	1	5	10	15	
5	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr	20	25	30	
10	Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val	35	40	45	
15	Leu Ile Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe	50	55	60	
20	Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu	65	70	75	80
25	Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr	85	90	95	
30	Ser Asp Phe Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	100	105	110	
	<210> 95				
	<211> 361				
	<212> ДНК				
	<213> Homo sapiens				
35	cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccaggt ctggtgaagc ctcggagac cctgtccctc	60			
40	acctgcactg tctctggtgg ctccatccgg agttactact ggagctggat ccggcagccc	120			
	ccagggaagg gactggagtg gattgggcac atctattaca gtgggaacac caactacagc	180			
	ccctccctcc agagtcgagt caccatatca ttagacacgc ccaagaacca attctccctg	240			
	cggctgagct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtctatt actgtgagag acatgatgtg	300			
45	atagtagtcc gcggtgtctt tgatgtctgg ggccaaggga cagtggtcac cgtctcttca	360			
	g	361			
50	<210> 96				
	<211> 337				
	<212> ДНК				
	<213> Homo sapiens				
55	cagtgtgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtcac ctggacagtc gatcaccatc	60			
	tcctgcactg gaaccagcag tgatattgga acttataacc ttgtctcctg gtaccaacaa	120			
60	caccagggca aagcccccaa agtcctaatt tatgatggca gtaagcggcc ctcaggggtt	180			

```

tctagtcgct tctctgcctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc    240
caggctgagg acgagactga ttattactgc tgctcatatg ctggtactag cgatttcttt    300
5  gtggttttcg gcgaggaggac caagctgacc gtcctgg                                337

<210> 97
<211> 8
10 <212> протеїн
    <213> Homo sapiens

<400> 97

15 Gly Asp Thr Phe Pro Ala Tyr Trp
    1          5

<210> 98
20 <211> 8
    <212> протеїн
    <213> Homo sapiens

<400> 98

25 Ile Tyr Pro Ile Asp Ser Glu Thr
    1          5

30 <210> 99
    <211> 14
    <212> протеїн
    <213> Homo sapiens

35 <400> 99

    Ala Arg Gly Thr Ser Thr Gly Leu Arg Glu Ala Phe His Ile
    1          5          10

40 <210> 100
    <211> 11
    <212> протеїн
    <213> Homo sapiens

45 <400> 100

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

50 <210> 101
    <211> 3
    <212> протеїн
55 <213> Homo sapiens

<400> 101

    Glu Val Ser
60 1

```

<210> 102  
 <211> 11  
 5 <212> протейн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 102  
 10 Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Met Cys Ser  
 1 5 10  
  
 <210> 103  
 15 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 103  
 20 ggagacactt ttccgccta ctgg 24  
  
 <210> 104  
 <211> 24  
 25 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 104  
 30 atctatccta ttgactctga gacc 24  
  
 <210> 105  
 <211> 42  
 <212> ДНК  
 35 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 105  
 gcccggggga caagtactgg cctcagagag gctttcata tc 42  
 40  
 <210> 106  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 106  
 caaagcctcg gatacagtga tggaacacc tat 33  
  
 50 <210> 107  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 55 <400> 107  
 gaggttct 9  
  
 <210> 108  
 60 <211> 33

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 108

5 atgcaaggta cacactggcc tcccatgtgc agt 33

<210> 109

<211> 121

10 <212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 109

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

20 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Arg Glu Ser Gly Asp Thr Phe Pro Ala Tyr  
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Ile Asp Ser Glu Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

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

35 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys  
85 90 95

40 Ala Arg Gly Thr Ser Thr Gly Leu Arg Glu Ala Phe His Ile Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
115 120

45

<210> 110

<211> 114

50 <212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 110

55 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Thr Leu Gly  
1 5 10 15

Gln Pro Ala Tyr Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Gly Tyr Ser  
20 25 30

60

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 5  
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 10  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 15  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Gly  
 85 90 95  
 20  
 Thr His Trp Pro Pro Met Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu  
 100 105 110  
 Ile Lys  
 25  
 <210> 111  
 <211> 364  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 111  
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaggg aatctggaga cacttttccc gcctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 35  
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggaatt atctatccta ttgactctga gaccacatat 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240  
 40  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac tccgccattt attactgtgc ccggggggaca 300  
 agtactggcc tcagagaggc tttcatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360  
 tcag 364  
 45  
 <210> 112  
 <211> 343  
 <212> ДНК  
 50  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 112  
 gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctggccgtca cccttgga gcccgcctac 60  
 55  
 atctcctgca ggtcaagtca aagcctcgga tacagtgatg gaaacaccta ttgaattgg 120  
 tttcagcaga gaccaggcca atctcccagg cgcctaattt atgaggttgc taaccgggac 180  
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcgggca ctgatttcac actgaaaatc 240  
 60



agcagggtgg aggctgagga tgttgggact tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300

cccatgtgca gttttggcca ggggaccaag ttggagatca aac 343

5

<210> 113  
<211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

10

<400> 113

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly  
1 5

15

<210> 114  
<211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

20

<400> 114

Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Lys  
1 5

25

<210> 115  
<211> 19  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

30

<400> 115

Ala Arg Asp Glu Gly Val Gln Met Val Phe Ala Met Pro Asp Tyr Gly  
1 5 10 15

35

Met Asp Val

40

<210> 116  
<211> 6  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

45

<400> 116

Lys Leu Gly Asp Lys Phe  
1 5

50

<210> 117  
<211> 3  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

55

<400> 117

60

Gln Asp Ser  
1

5 <210> 118  
<211> 11  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

10 <400> 118

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

15 <210> 119  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

20 <400> 119  
ggattcacct tcagtaatta tggc 24

25 <210> 120  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

30 <400> 120  
atatggaatg atggaagtaa gaaa 24

35 <210> 121  
<211> 57  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

40 <400> 121  
gcgagagatg aaggtgtaca aatggtgttc gccatgcctg actacggtat ggacgtc 57

45 <210> 122  
<211> 18  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

50 <400> 122  
aaattggggg ataaattc 18

55 <210> 123  
<211> 9  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

60 <400> 123  
caagattcc 9

<210> 124  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 5  
 <400> 124  
 caggcgtggg acagcagcac tgcccattat gtc 33  
 10  
 <210> 125  
 <211> 126  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 125  
 Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 20  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 25  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 30  
 Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val  
 50 55 60  
 35  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 40  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 45  
 Ala Arg Asp Glu Gly Val Gln Met Val Phe Ala Met Pro Asp Tyr Gly  
 100 105 110  
 50  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125  
 55  
 <210> 126  
 <211> 108  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 126  
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 60  
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Phe Ala

	20	25	30	
5	Cys Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile Tyr			
	35	40	45	
10	Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser			
	50	55	60	
15	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Gly Thr Gln Ala Met			
	65	70	75	80
20	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala His			
	85	90	95	
25	Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu			
	100	105		
30	<210> 127			
	<211> 379			
	<212> ДНК			
	<213> Homo sapiens			
35	<400> 127			
	cagggtgcagt tgctggagtc tgggggaggc gtgggccagc ctgggaggtc cctgagactc	60		
	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct	120		
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa gaaatattat	180		
	gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacagtatat	240		
	ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgaa	300		
	ggtgtacaaa tgggtgtcgc catgcctgac tacggtatgg acgtctgggg ccaggggacc	360		
	acggtcaccg tctcctcag	379		
45	<210> 128			
	<211> 325			
	<212> ДНК			
	<213> Homo sapiens			
50	<400> 128			
	tcctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc	60		
	actgtctctg gagataaatt gggggataaa ttcgcttgct ggtatcagca gaggccaggc	120		
	cagtctccta tactggtcat ctatcaagat tccaagcggc cctcagggat ccctgagcga	180		
	ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tccgcgggac ccaggctatg	240		
	gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgcccatta tgtcttcgga	300		
60				

actgggacca aggtcaccgt ccttg

325

5 <210> 129  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 129  
 Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr Gly  
 1 5

15 <210> 130  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

20 <400> 130  
 Ile Pro Ser Asp Gly Asn Tyr Gln  
 1 5

25 <210> 131  
 <211> 10  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 131  
 Ala His Leu Gly Gly Gly Leu Phe Asp Phe  
 1 5 10

35 <210> 132  
 <211> 9  
 <212> протеїн  
 40 <213> Homo sapiens

<400> 132

45 Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Glu Phe  
 1 5

50 <210> 133  
 <211> 3  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

<400> 133

55 Asp Val Asp  
 1

60 <210> 134  
 <211> 8

	<212> протеїн	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 134	
5	Tyr Ser Ser Ala Asp Thr Trp Val	
	1 5	
10	<210> 135	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 135	
	ggattctcct tcagtaatta tggc	24
20	<210> 136	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 136	
	ataccgtctg atggaaatta tcaa	24
30	<210> 137	
	<211> 30	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 137	
	gcccacctcg ggggggggtt attgacttc	30
40	<210> 138	
	<211> 27	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
45	<400> 138	
	agcagtgatg ttggtggta tgagttt	27
50	<210> 139	
	<211> 9	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 139	
	gatgtcgat	9
60	<210> 140	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 140	

tactcatctg cagacacctg ggtc

24

5 <210> 141  
 <211> 117  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

10 <400> 141  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30

20 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

25 Ala Leu Ile Pro Ser Asp Gly Asn Tyr Gln Tyr Tyr Thr Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

30 Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr His Cys  
 85 90 95

35 Ala His Leu Gly Gly Gly Leu Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110

40 Val Thr Val Ser Ser  
 115

45 <210> 142  
 <211> 108  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

<400> 142

50 Gln Ser Ala Leu Asn Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15

55 Ser Val Ser Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30

60 Glu Phe Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

5 Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
65 70 75 80

10 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Ser Ala Asp Thr  
85 90 95

15 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 143  
<211> 352  
20 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 143  
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggggggtc cctgagattg 60  
25 tcctgtgcag cgtctggatt ctcttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt ataccgtctg atggaaatta tcaatactat 180  
30 acagactccg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca attccaggaa cacgttgtat 240  
ctgcaaatga agagcctgag agctgaggac acggctagat atcattgtgc ccacctcggg 300  
35 ggggggttat ttgactctg gggccagggc accctggtca ccgtctctc ag 352

<210> 144  
<211> 325  
40 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 144  
cagtctgccc tgaatcagcc tcgctcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtctccatc 60  
45 tcctgcactg gctccagcag tgatgttggg gggtatgagt ttgtctctg gtaccaacac 120  
caccaggca aagcccccaa actcataatt tatgatgtcg ataagcggcc ctcaggggtc 180  
cctgatcgct tctctggctc caggctctggc gacacggcct cctgacat ctctgggctc 240  
50 caggctgagg atgaggctga ttattactgc tactcatctg cagacacctg ggtcttcggc 300  
ggagggacca agctcactgt cctag 325

55 <210> 145  
<211> 8  
<212> протеїн  
60 <213> Homo sapiens



<400> 145  
 Gly Gly Phe Thr Ser Ser Tyr Tyr  
 1 5  
 5  
 <210> 146  
 <211> 7  
 <212> протеїн  
 10 <213> Homo sapiens  
 <400> 146  
 Val Tyr Tyr Gly Glu Ser Thr  
 15 1 5  
 <210> 147  
 <211> 11  
 20 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 147  
 25 Ala Arg Glu Val Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 148  
 30 <211> 7  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 148  
 35 Gln Ser Val Ser Gly Gly Tyr  
 1 5  
 40 <210> 149  
 <211> 3  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 45 <400> 149  
 Gly Ala Ser  
 1  
 50 <210> 150  
 <211> 9  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 55 <400> 150  
 Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu Thr  
 1 5  
 60

	<210> 151		
	<211> 24		
	<212> ДНК		
5	<213> Homo sapiens		
	<400> 151		
	ggtggctca ccagtagtta ttat	24	
10	<210> 152		
	<211> 21		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
15	<400> 152		
	gtgtattacg gtgaaagtac c	21	
20	<210> 153		
	<211> 33		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
25	<400> 153		
	gcgagagaag tggataaacg gggctttgac tac	33	
30	<210> 154		
	<211> 21		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
35	<400> 154		
	cagagtgtta gcggcgggta c	21	
40	<210> 155		
	<211> 9		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
45	<400> 155		
	ggtgcatcc	9	
50	<210> 156		
	<211> 27		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
55	<400> 156		
	cagcagtatg gtaggacacc gctcact	27	
60	<210> 157		
	<211> 117		
	<212> протеїн		
	<213> Homo sapiens		

<400> 157

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

5

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

10

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

15

Gly Tyr Val Tyr Tyr Gly Glu Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

20

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

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

25

Arg Glu Val Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu  
100 105 110

30

Val Thr Val Ser Ser  
115

35

<210> 158

<211> 108

<212> протеїн

<213> Homo sapiens

40

<400> 158

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

45

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Gly  
20 25 30

50

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val  
35 40 45

55

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

60

Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro  
85 90 95

5

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

10

<210> 159  
<211> 352  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

15

<400> 159  
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctcggagac cctgtccctc 60  
acctgcagtg tctctggtgg cttcaccagt agttattatt ggagtggat ccggcaggcc 120

20

cccgggaagg gactggagtg gattggctat gtgtattacg gtgaaagtac cgattacaac 180  
ccctccctca agagtcgagc caccatatca atagacacgt ccaagaacca attctccctg 240  
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtctatt attgtgcgag agaagtggat 300

25

aaacggggct ttgactactg gggccaggga gccctggta ccgtctcctc ag 352

30

<210> 160  
<211> 325  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

35

<400> 160  
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctatcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc ggcggttact tagcctggta ccagcaggaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cgtcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
gacaggttca gtgccagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac cagactggag 240  
ccagaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagtatggta ggacaccgct cactttcggc 300

45

ggagggacca aggtggagat caaac 325

50

<210> 161  
<211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 161

55

Ile Ser Tyr Asp Ala Ser Ser Lys  
1 5

60

<210> 162  
<211> 17

<212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 162  
 5 Ala Lys Ala Leu Arg Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Ser Asp Pro Phe Asp  
    1      5      10      15  
  
 10 Tyr  
  
 <210> 163  
 15 <211> 7  
    <212> протеїн  
    <213> Homo sapiens  
  
 <400> 163  
 20 Gln Ser Val Ser Ser Asp Phe  
    1      5  
  
 25 <210> 164  
    <211> 8  
    <212> протеїн  
    <213> Homo sapiens  
  
 30 <400> 164  
  
    Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro Pro  
    1      5  
  
 35 <210> 165  
    <211> 24  
    <212> ДНК  
    <213> Homo sapiens  
 40 <400> 165  
    ggattcacct tcagtaacta tggc 24  
  
 45 <210> 166  
    <211> 24  
    <212> ДНК  
    <213> Homo sapiens  
  
 50 <400> 166  
    atatcttatg atgcaagtag taaa 24  
  
 55 <210> 167  
    <211> 51  
    <212> ДНК  
    <213> Homo sapiens  
  
 60 <400> 167  
    gcgaaagccc tacgatatct tgactgggtc ctctcggacc ccttcgacta c 51

<210> 168  
 <211> 21  
 5 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 168  
 10 cagagtgtta gtagcgactt c 21  
  
 <210> 169  
 <211> 24  
 15 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 169  
 cagcagtatg ctgcctcacc gccc 24  
  
 20  
 <210> 170  
 <211> 124  
 <212> протеїн  
 25 <213> Homo sapiens  
 <400> 170  
  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 30  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 35  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 40  
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Ala Ser Ser Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val  
 50 55 60  
 45  
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe  
 65 70 75 80  
 50  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 55  
 Ala Lys Ala Leu Arg Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Ser Asp Pro Phe Asp  
 100 105 110  
 60  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 171

<211> 107  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 171

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

10

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp  
 20 25 30

15

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45

20

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60

25

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro  
 85 90 95

30

Pro Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

35

<210> 172  
 <211> 373  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

40

<400> 172  
 cagggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctcagactc 60

tctctgtcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagggt 120

45

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcttatg atgcaagtag taaatactat 180

acagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag aggtgaagac acggctgtgt attactgtgc gaaagcccta 300

50

cgatatcttg actggttctc ctcggacccc ttcgactact ggggccaggg aacctggtc 360

accgtctcct cag 373

55

<210> 173  
 <211> 322  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

60

<400> 173  
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgtagt agcgacttct tagcctggta ccagcagaaa 120  
 5 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag ccgactggag 240  
 10 cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag cagtatgctg cctcaccgcc cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagattaa ac 322

15 <210> 174  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

20 <400> 174  
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Gly  
 1 5

25 <210> 175  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

30 <400> 175  
 Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Pro  
 1 5

35 <210> 176  
 <211> 15  
 <212> протеїн  
 40 <213> Homo sapiens  
 <400> 176

Ala Lys Asp Trp Ala Leu Phe Arg Trp Leu Arg Thr Phe Asp His  
 45 1 5 10 15

<210> 177  
 <211> 6  
 50 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 177

55 Gln Ser Val Gly Ile Asn  
 1 5

60 <210> 178  
 <211> 10



	<212> протеїн	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 178	
5	Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Pro Trp Thr	
	1 5 10	
10	<210> 179	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 179	
	ggattcacct tcagtagcga cggc	24
20	<210> 180	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
25	<400> 180	
	atatcatctg acggaagtac tcca	24
30	<210> 181	
	<211> 45	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
35	<400> 181	
	gccaaagatt gggcattatt tcggtggcta cgaacctttg atcat	45
40	<210> 182	
	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
45	<400> 182	
	cagagtgttg gcatcaat	18
50	<210> 183	
	<211> 30	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
55	<400> 183	
	caacaatata atgactggcc tccgtggacg	30
60	<210> 184	
	<211> 122	
	<212> протеїн	
	<213> Homo sapiens	
60	<400> 184	

Leu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 5  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp  
 20 25 30  
 10 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 15 Ala Phe Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 20 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 Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 25 Ala Lys Asp Trp Ala Leu Phe Arg Trp Leu Arg Thr Phe Asp His Trp  
 100 105 110  
 30 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 185  
 <211> 108  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 185  
 40 Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 45 Gly Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
 20 25 30  
 50 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 55 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80

60

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Pro  
85 90 95

5 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

10 <210> 186  
<211> 367  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

15 <400> 186  
ctggtggaac tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agcgacggca tgcactgggt ccgccagagt 120  
ccaggcaggg ggctggaatg ggtggccttt atatcatctg acggaagtac tccatactat 180  
20 gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240  
ctgcaaatga acagcctcag agctgaggac acggctatgt acttctgtgc caaagattgg 300  
25 gcattatttc ggtggctacg aacctttgat cattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360  
tcctcag 367

30 <210> 187  
<211> 325  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

35 <400> 187  
gaaacggtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctctctgggg aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtcag gagtgttggc atcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120  
40 ggccagggtc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggcctctgg ttcccagcc 180  
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcaccag cctgcagtct 240  
gaagattttg cagtctatta ctgtcaacaa tataatgact ggctccgtg gacgttcggc 300  
45 caagggacca aggtggagat caaac 325

50 <210> 188  
<211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

55 <400> 188  
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp  
1 5

60 <210> 189

<211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 5 <400> 189  
 Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile  
 1 5  
 10  
 <210> 190  
 <211> 12  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 190  
 Ala Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr  
 1 5 10  
 20  
 <210> 191  
 <211> 6  
 <212> протеїн  
 25 <213> Homo sapiens  
 <400> 191  
 Lys Leu Gly Glu Lys Tyr  
 30 1 5  
 <210> 192  
 <211> 3  
 35 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 192  
 40 Gln Asp Thr  
 1  
 <210> 193  
 45 <211> 9  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 193  
 50 Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile  
 1 5  
 55 <210> 194  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 60 <400> 194

	ggatacagct ttaccaacta ctgg	24
5	<210> 195 <211> 24 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
10	<400> 195 atctatcctg gtgactctga tatc	24
15	<210> 196 <211> 36 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
20	<400> 196 gcgagacatg caatacgagg agatggggtt gactac	36
25	<210> 197 <211> 18 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
30	<400> 197 aaattggggg aaaaatac	18
35	<210> 198 <211> 9 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
40	<400> 198 caagatacg	9
45	<210> 199 <211> 27 <212> ДНК <213> Homo sapiens	
50	<400> 199 caggcgtggg acaccaacac tgtgata	27
55	<210> 200 <211> 119 <212> протеїн <213> Homo sapiens	
60	<400> 200 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 Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr	

20 25 30

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

10 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Lys Tyr Ser Pro Ser Phe  
50 55 60

15 Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Asn Ala Phe  
65 70 75 80

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

25 Ala Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

30 <210> 201  
<211> 106  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 201

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

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

45 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Met Tyr  
35 40 45

50 Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

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

60 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile  
85 90 95

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

<210> 202  
 <211> 358  
 5 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 202  
 gaggtgcagc tgggtcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 10 tcctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggcatc atctatcctg gtgactctga tatcaaatac 180  
 15 agcccgtcct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag taatgccttc 240  
 ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgca 300  
 atacgaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358  
 20  
 <210> 203  
 <211> 319  
 <212> ДНК  
 25 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 203  
 tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60  
 30 acctgctctg gagataaatt gggggaaaaa tacgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtcccttg ttttggtcat gtatcaagat acgaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccgggctatg 240  
 35 gatgaagctg actattactg tcaggcgtgg gacaccaaca ctgtgatatt cggcggaggg 300  
 accaagctga ccgtcctag 319  
 40  
 <210> 204  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 45  
 <400> 204  
  
 Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr  
 1 5  
 50  
  
 <210> 205  
 <211> 12  
 <212> протеїн  
 55 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 205  
  
 Gly Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr  
 60 1 5 10

5 <210> 206  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 10 <400> 206  
 atctatcctg gtgactctga tacc 24  
  
 15 <210> 207  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 20 <400> 207  
 gggagacatg caatacgagg agatgggttt gactac 36  
  
 25 <210> 208  
 <211> 119  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 30 <400> 208  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
  
 35 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30  
  
 40 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
  
 45 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
  
 50 Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe  
 65 70 75 80  
  
 55 Leu Gln Trp Arg Ser Leu Arg Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
  
 60 Gly Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
  
 65 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115  
  
 60 <210> 209



<211> 358  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 209  
 gaggtgcagc tgggtcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtcagg ctctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 10 cccgggaaag gcctggagtg gatgggcatc atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180  
 agcccgctct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag tactgccttc 240  
 ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtgg gagacatgca 300  
 15 atacgaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctcag 358

<210> 210  
 20 <211> 12  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

<400> 210  
 25 Glu Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr  
 1 5 10

30 <210> 211  
 <211> 36  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 211  
 gagagacatg caatacgagg agatgggttt gactac 36

<210> 212  
 40 <211> 119  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

<400> 212  
 45 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15

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

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 55 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 60

Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe  
 65 70 75 80  
 5  
 Leu Gln Trp Arg Ser Leu Arg Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 10  
 Glu Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 15 115  
 <210> 213  
 <211> 106  
 20 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 213  
 25 Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Lys Tyr Ala  
 30 20 25 30  
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Met Tyr  
 35 35 40 45  
 Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 40  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Arg Ala Met  
 65 70 75 80  
 45 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile  
 85 90 95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 50 100 105  
 <210> 214  
 <211> 358  
 55 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 214  
 gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 60

tcctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggcatc atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180  
 5 agcccgtcct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag tactgccttc 240  
 ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtga gagacatgca 300  
 atacgaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358  
 10  
 <210> 215  
 <211> 319  
 <212> ДНК  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 215  
 tcctatgtcc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60  
 20 acctgtcttg gagataaatt gggggaaaaa tacgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtcccctg ttttggtcat gtatcaagat acgaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccgggctatg 240  
 25 gatgaagctg actattactg tcaggcgtgg gacaccaaca ctgtgatatt cggcggaggg 300  
 accaagctga ccgtcctag 319  
 30  
 <210> 216  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 35 <400> 216  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr  
 1 5  
 40  
 <210> 217  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 45 <213> Homo sapiens  
 <400> 217  
 Ile His Pro Ser Ser Gly Gly Thr  
 50 1 5  
 <210> 218  
 <211> 16  
 55 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 218  
 60 Gly Arg Ala Phe Arg Ile Leu Gly Leu Ser Asp Val Phe Val Asn Asp

1	5	10	15
5	<210> 219 <211> 6 <212> протеїн <213> Homo sapiens		
10	<400> 219 Gln Gly Ile Asn Asn Tyr 1 5		
15	<210> 220 <211> 3 <212> протеїн <213> Homo sapiens		
20	<400> 220 Ala Ala Ser 1		
25	<210> 221 <211> 9 <212> протеїн <213> Homo sapiens		
30	<400> 221 Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr 1 5		
35	<210> 222 <211> 24 <212> ДНК <213> Homo sapiens		
40	<400> 222 ggatacacct tcaccaacta ctat		24
45	<210> 223 <211> 24 <212> ДНК <213> Homo sapiens		
50	<400> 223 atccacccta gtagtggtgg caca		24
55	<210> 224 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens		
60	<400> 224		

gggagagcct ttcggatctt gggactttcg gatgtctttg ttaatgac 48

5 <210> 225  
<211> 18  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

10 <400> 225  
cagggcatta acaattat 18

15 <210> 226  
<211> 9  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

20 <400> 226  
gctgcatcc 9

25 <210> 227  
<211> 27  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 227  
caaaagtata acagtgtccc cttcact 27

30 <210> 228  
<211> 123  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

35 <400> 228

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

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

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

50 Gly Ile Ile His Pro Ser Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

55 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Ser  
65 70 75 80

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

Gly Arg Ala Phe Arg Ile Leu Gly Leu Ser Asp Val Phe Val Asn Asp  
100 105 110

5 Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser  
115 120

10 <210> 229  
<211> 107  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

15 <400> 229  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

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

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

35 Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Thr Ile Leu Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe  
85 90 95

40 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

45 <210> 230  
<211> 370  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

50 <400> 230  
caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
tcctgcaagg catctggata caccttcacc aactactata tacactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag gacttgagtg gatgggaata atccacccta gtagtggtgg cacaagctac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtttcc 240  
atggacctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attactgtgg gagagccttt 300

60

cggatcttgg gactttcgga tgtctttgtt aatgactggg gccaggggaac tgggtcacc 360  
 gtctcctcag 370  
 5 <210> 231  
 <211> 322  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 10 <400> 231  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc gggcgagtca gggcattaac aattatttag cctggatatca gcagaaacca 120  
 15 gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccacat tgcaatcagg ggtcccatct 180  
 cggttcagtg gcagtggatc tgggacagct ttcaccctca ccatcctcag cctgcagcct 240  
 20 gaagatgttg caactatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccttcac ttctggccct 300  
 gggaccaaag tggacatcaa ac 322  
 25 <210> 232  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 30 <400> 232  
 Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala  
 1 5  
 35 <210> 233  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 40 <400> 233  
 Ile Val Leu Gly Ser Gly Asn Thr  
 1 5  
 45 <210> 234  
 <211> 14  
 <212> протеїн  
 50 <213> Homo sapiens  
 <400> 234  
 Ala Ala Asp Arg Gly Arg Gly Gly Tyr Asn Val Tyr Thr Tyr  
 55 1 5 10  
 <210> 235  
 <211> 7  
 60 <212> протеїн

<213> Homo sapiens  
 <400> 235  
 5 Gln Thr Ile Ser Asn Thr Tyr  
 1 5  
 <210> 236  
 10 <211> 9  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 236  
 15 Gln Gln Asn Gly Gln Ser Pro Trp Thr  
 1 5  
 20 <210> 237  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 237  
 ggattcacct ttactagctc tgct 24  
 <210> 238  
 30 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 238  
 35 atcgtccttg gcagcggtaa caca 24  
 <210> 239  
 <211> 42  
 40 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 239  
 gcggcagata ggggtagagg tggatacaat gtatacactt ac 42  
 45  
 <210> 240  
 <211> 21  
 <212> ДНК  
 50 <213> Homo sapiens  
 <400> 240  
 cagactatta gtaacaccta c 21  
 55  
 <210> 241  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 60



<400> 241  
cagcagaatg gtcagtcacc ttggacg 27

5 <210> 242  
<211> 121  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

10 <400> 242  
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gln Val Lys Lys Pro Gly Thr  
1 5 10 15  
15 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser  
20 25 30  
20 Ala Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Pro Glu Trp Ile  
35 40 45  
25 Gly Trp Ile Val Leu Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
30 Gln Glu Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Met Ser Thr Ala 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  
35 Ala Ala Asp Arg Gly Arg Gly Gly Tyr Asn Val Tyr Thr Tyr Trp Gly  
100 105 110  
40 Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser  
115 120  
45 <210> 243  
<211> 108  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens  
50 <400> 243  
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
55 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Thr  
20 25 30  
60 Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 5  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 10  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Gly Gln Ser Pro  
 85 90 95  
 15 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 20 <210> 244  
 <211> 364  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 244  
 caaatgcagc tgggtgcagtc tgggcctcaa gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg ctcttgatt caccttact agctctgcta tgcagtgggt gcggcaggct 120  
 cgtaggacagc gccctgagtg gataggatgg atcgctcttg gcagcggtaa cacaactac 180  
 30 gcacagaagt tccaggaaag agtcaccctt accagggaaca tgtccactgc tacagcctac 240  
 atggaactga gcagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcagatagg 300  
 35 ggtagaggtag gatacaatgt atacacttac tggggccagg ggaccctggt cgccgtctcc 360  
 tcag 364  
 40 <210> 245  
 <211> 325  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 45 <400> 245  
 gaaattgtga tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtc gactattagt aacacctacg tggcctgcta ccagcagaaa 120  
 50 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gactcactc tcaccatccg cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag cagaatggc agtcacctg gacgttcggc 300  
 55 caagggaaca acgtggaat caaac 325  
 60 <210> 246  
 <211> 8

<212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 246  
 5 Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr  
   1          5  
  
 10 <210> 247  
     <211> 8  
     <212> протеїн  
     <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 247  
  
   Ile Asn Pro Met Thr Gly Ala Thr  
   1          5  
  
 20  
     <210> 248  
     <211> 18  
     <212> протеїн  
     <213> Homo sapiens  
 25  
     <400> 248  
  
   Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ser Thr Arg Ile Thr Gly Lys Arg His Phe  
   1          5          10          15  
 30  
  
   Asp Leu  
  
 35  
     <210> 249  
     <211> 9  
     <212> протеїн  
     <213> Homo sapiens  
 40  
     <400> 249  
  
   Ile Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser  
   1          5  
 45  
  
     <210> 250  
     <211> 3  
     <212> протеїн  
 50 <213> Homo sapiens  
  
     <400> 250  
  
   Asp Val Thr  
 55 1  
  
  
     <210> 251  
     <211> 10  
 60 <212> протеїн

<213> Homo sapiens  
 <400> 251  
 5 Ser Ser Tyr Thr Thr Ser Asp Thr Tyr Val  
 1 5 10  
 <210> 252  
 10 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 252  
 15 ggatacacct tcaccggcta ctat 24  
 <210> 253  
 <211> 24  
 20 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 253  
 25 atcaacccta tgactggagc caca 24  
 <210> 254  
 <211> 54  
 <212> ДНК  
 30 <213> Homo sapiens  
 <400> 254  
 gcgagaggag gtcctaccag taccggaata acagggaac ggcacttga tctc 54  
 35 <210> 255  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 40 <400> 255  
 atcagtgacg ttggtgctta taactct 27  
 45 <210> 256  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 50 <400> 256  
 gacgtcact 9  
 <210> 257  
 55 <211> 30  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 257  
 60 agctcatata caaccagtga cacttatgtc 30

<210> 258  
 <211> 125  
 5 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 258  
 10 Arg Ala Gln Leu Val Gln Ser Ala Ala Glu Met Lys Asn Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 15 20 25 30  
  
 Tyr Val His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 20  
  
 Gly Trp Ile Asn Pro Met Thr Gly Ala Thr Lys Ser Pro Gln Lys Phe  
 50 55 60  
  
 25 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Thr Ala Thr His  
 65 70 75 80  
  
 30 Ile Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Phe Cys  
 85 90 95  
  
 Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ser Thr Arg Ile Thr Gly Lys Arg His Phe  
 35 100 105 110  
  
 Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Ile Thr Val Ala Ser  
 115 120 125  
 40  
  
 <210> 259  
 <211> 110  
 45 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 259  
  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Glu  
 50 1 5 10 15  
  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Ala Tyr  
 20 25 30  
 55  
  
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ser Gly Thr Ala Pro Glu Leu  
 35 40 45  
 60

Ile Ile Tyr Asp Val Thr Asn Arg Pro Ala Gly Val Ser Ser Arg Phe  
50 55 60

5 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Trp Leu  
65 70 75 80

10 Gln Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Ser  
85 90 95

15 Asp Thr Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Val Thr Val Leu  
100 105 110

<210> 260  
<211> 376  
<212> ДНК  
20 <213> Homo sapiens

<400> 260  
cgggcgcagt tgggtgcagtc tgcggctgag atgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60

25 tcctgcgagg ctctggata caccttcacc ggctactatg tacactggat gcgacaggcc 120

cccggacaag gactagagtg gatgggatgg atcaacccta tgactggagc cacaaggtct 180

ccacagaagt ttacgggcag ggtcaccatg accagggaaca ctccaccac cgcaaccac 240

30 atagaactga ctaggctgag atctgacgac agtgccgtct tttctgtgc gagaggaggt 300

cctaccagta cccgaataac agggaaacgg cacttcgac tctggggccg cggcaccctg 360

35 atcactgtcg cctcag 376

<210> 261  
<211> 331  
40 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 261  
cagtctgcc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggagagtc gatcaccatc 60

45 tcctgcactg gaaccatcag tgacgttggg gcttataact ctgtctctg gtaccaacaa 120

cactcaggca cagccccga actcatcatt tatgacgtca ctaatcggcc cgcaggggtt 180

50 tcgagtcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct cctgacat ctcttggtc 240

cagtctgagg acgaggctga atattattgc agctcatata caaccagtga cacttatgtc 300

55 ttcggaagtg ggacccaagt caccgtccta a 331

<210> 262  
<211> 8  
<212> протеїн  
60 <213> Homo sapiens

<400> 262

5 Gly Phe Thr Val Ser Thr Thr Tyr  
1 5

<210> 263  
<211> 12  
10 <212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 263

15 Ile His Thr Gly Gly Ile Phe Gly Val Gly Gly Thr  
1 5 10

<210> 264  
20 <211> 13  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 264

25 Ala Arg Glu His Arg Gly Thr Ile Asp Ala Phe Asp Ala  
1 5 10

30 <210> 265  
<211> 6  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

35 <400> 265

Gln Asn Ile Arg Asn Tyr  
1 5

40 <210> 266  
<211> 3  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

45 <400> 266

Thr Thr Ser  
1

50 <210> 267  
<211> 8  
<212> протеїн  
55 <213> Homo sapiens

<400> 267

Gln Gln Ser Tyr Asp Gly Trp Thr  
60 1 5

	<210> 268		
	<211> 24		
5	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 268		
10	ggattcaccg tcagtaccac ctac	24	
	<210> 269		
	<211> 36		
15	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
	<400> 269		
	attcataccg gtggcatttt tggcgttggc ggtaca	36	
20			
	<210> 270		
	<211> 39		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
25			
	<400> 270		
	gcgaggggaac atcgggggaac tatcgatgct ttgatgcc	39	
30			
	<210> 271		
	<211> 18		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
35			
	<400> 271		
	cagaacattc gaaattat	18	
40			
	<210> 272		
	<211> 9		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
45			
	<400> 272		
	actacatcc	9	
50			
	<210> 273		
	<211> 24		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
55			
	<400> 273		
	caacagagtt acgatgggtg gacg	24	
60			
	<210> 274		
	<211> 124		
	<212> протеїн		
	<213> Homo sapiens		



<400> 274

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

10    Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Thr Thr  
      20            25            30

15    Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
      35            40            45

20    Ser Leu Ile His Thr Gly Gly Ile Phe Gly Val Gly Gly Thr Ser Tyr  
      50            55            60

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

30    Asn Thr Val Ser Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala  
      85            90            95

35    Ile Tyr Phe Cys Ala Arg Glu His Arg Gly Thr Ile Asp Ala Phe Asp  
      100            105            110

40    Ala Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Ile Val Ser Ser  
      115            120

45    <210> 275  
      <211> 106  
      <212> протеїн  
      <213> Homo sapiens

50    <400> 275

55    Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
      1            5            10            15

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

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

70    Tyr Thr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
      50            55            60

75    Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro  
      65            70            75            80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Gly Trp Thr  
           85                  90                  95  
 5  
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Met Lys  
           100                  105  
 10  
 <210> 276  
 <211> 373  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 15  
 <400> 276  
 gaggtgacgac tggaggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt accacctaca tggcctgggt ccgccaggct 120  
 20 ccaggaagg ggctggaatg ggtctcactt attcataccg gtggcatttt tggcgttggc 180  
 ggtacatcct acgcagactc cgtgaagggc agattcacca tctccagaga cactccaag 240  
 25 aacacagtgt ctctcaaat gagcagcctg agagtcgagg acacggccat ctattctgt 300  
 gcgaggggaac atcggggaac tatcgatgct ttgatgcct ggggccaagg gacagtggtc 360  
 atcgtctctt cag 373  
 30  
 <210> 277  
 <211> 319  
 <212> ДНК  
 35 <213> Homo sapiens  
 <400> 277  
 gacatccaca tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60  
 40 atcacttgcc gggcaagtca gaacattcga aattatttaa attggtatca acataaacca 120  
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatact acatcccgtc tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccgtcaacag cctgcaacca 240  
 45 gaagactttg caagttacta ctgtcaacag agttacgatg ggtggacgtt cggccagggg 300  
 accaaggtgg aatgaaac 319  
 50  
 <210> 278  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 55  
 <400> 278  
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu  
   1          5  
 60

<210> 279  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 5 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 279  
  
 Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile  
 10 1 5  
  
 <210> 280  
 <211> 16  
 15 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 280  
  
 Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 20 1 5 10 15  
  
 <210> 281  
 25 <211> 9  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 281  
 30 Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp  
 1 5  
  
 35 <210> 282  
 <211> 3  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 40 <400> 282  
  
 Gly Asn Asn  
 1  
  
 45 <210> 283  
 <211> 11  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 50  
 <400> 283  
  
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Asn Gly Trp Val  
 1 5 10  
 55  
  
 <210> 284  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 60 <213> Homo sapiens

	<400> 284		
	ggattcactt tcagtagcta tgag	24	
5	<210> 285		
	<211> 24		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
10	<400> 285		
	attgatttta ctggctcaac catc	24	
15	<210> 286		
	<211> 48		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
20	<400> 286		
	gtgagagatg cgggccgttg gggcaccagt tggactact ttgactat	48	
25	<210> 287		
	<211> 27		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
30	<400> 287		
	agctccaaca tcggggcagg ttatgat	27	
35	<210> 288		
	<211> 9		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
40	<400> 288		
	ggtaacaac	9	
45	<210> 289		
	<211> 33		
	<212> ДНК		
	<213> Homo sapiens		
50	<400> 289		
	cagtcgtatg acagcagcct gaatggttg gtg	33	
55	<210> 290		
	<211> 123		
	<212> протеїн		
	<213> Homo sapiens		
60	<400> 290		
	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg		
	1 5 10 15		

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

5  
Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

10  
Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

15  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

20  
Leu Gln Met Asn Lys Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

25  
Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

30  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

35  
<210> 291  
<211> 111  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

40  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15

45  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Leu Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly  
20 25 30

50  
Tyr Asp Ile His Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

55  
Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

60  
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
65 70 75 80

65  
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser  
85 90 95

Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu  
100 105 110

5 <210> 292  
<211> 370  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

10 <400> 292  
gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggcggc ttggcacagc ctggacgggc cctgaggctc 60  
tcgtgtaaag tgtctggatt cactttcagt agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct 120  
15 ccagggaagg ggctggagtg gattgcatac attgatttta ctggctcaac catctactac 180  
gcagactctg tgaaggagc attcaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctactctat 240  
ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300  
20 ggccgttggg gcaccagtg gtactacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc 360  
gtctcctcag 370

25 <210> 293  
<211> 334  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

30 <400> 293  
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg ggctcagctc caacatcggg gcaggttatg atatacactg gtatcagcag 120  
35 attccaggaa aagcccccaa actcctcatc tatggttaaca acaatcggcc ctgagggtc 180  
cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagctc cctggccat cactgggctc 240  
40 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcgtatg acagcagcct gaatggttgg 300  
gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334

45 <210> 294  
<211> 123  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

50 <400> 294

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

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

60 Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

5 Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

10 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

15 Leu Gln Met Asn Lys Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

20 Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

25 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 295  
<211> 370  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

30 <400> 295  
gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggacgac ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc 60  
tcgtgtaaag tgtctggatt cacttcagt agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg gattgcatac attgatttta ctggctcaac catctactac 180  
35 gcagactctg tgaagggacg attcaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctactctat 240  
ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300  
40 ggccgttggg gcaccagttg gtactacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc 360  
gtctcctcag 370

45 <210> 296  
<211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

50 <400> 296  
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Glu  
1 5

55 <210> 297  
<211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

60

<400> 297  
 Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ile Ile  
 1 5  
 5  
 <210> 298  
 <211> 16  
 <212> протеїн  
 10 <213> Homo sapiens  
 <400> 298  
 Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 15 1 5 10 15  
 <210> 299  
 <211> 9  
 20 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 299  
 25 Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly Tyr Asp  
 1 5  
 <210> 300  
 30 <211> 2  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 300  
 35 Gly Ser  
 1  
 40 <210> 301  
 <211> 11  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 45 <400> 301  
 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val  
 1 5 10  
 50 <210> 302  
 <211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 55 <400> 302  
 ggattcacct tcagttctca tgag 24  
 60 <210> 303



<211> 24  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

5 <400> 303  
 attgatttta ctggcagtat tata 24

10 <210> 304  
 <211> 48  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

15 <400> 304  
 gcgagagatg ggggtcgttg gggcaccagt tggactact ttgactac 48

20 <210> 305  
 <211> 27  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

25 <400> 305  
 agttccaact tcggggcagg ttatgat 27

30 <210> 306  
 <211> 6  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 306  
 ggtagc 6

40 <210> 307  
 <211> 33  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens

<400> 307  
 cagtcctatg acagcagcct gagcgcttgg gtg 33

45 <210> 308  
 <211> 123  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens

50 <400> 308

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

55 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His  
 20 25 30

60 Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

5 Ser Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

10 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Ser Leu Phe  
65 70 75 80

15 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

20 Trp Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

25 <210> 309  
<211> 110  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

30 <400> 309

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

35 Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly  
20 25 30

40 Tyr Asp Gly His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

45 Leu Ile Tyr Gly Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

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

50 Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu  
85 90 95

55 Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

60 <210> 310  
<211> 370

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 310

5 gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacggc ctggaggggc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tctcatgaga tgcactgggt ccgccaggct 120  
 ccaggggaagg ggctggaatg gctttcatatc attgatttta ctggcagtat tatatactac 180  
 10 gcagactctg tgaggggtcg gttcaccatc tccagagaca acaccaaaaa gtcactgttt 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggat acggctcttt attactgtgc gagagatggg 300  
 15 ggtcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactactggg gccagggagt cctggtcacc 360  
 gtctcctcag 370

20 <210> 311

<211> 331

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

25 <400> 311

cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccata 60  
 acctgcactg ggagcagttc caacttcggg gcaggttatg atggacactg gtaccagcaa 120  
 30 cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggttagca atcgccctc aggggtccct 180  
 gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagtctccc tggccatcac tgggtccag 240  
 gctgacgatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag cgcttgggtg 300  
 35 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta c 331

40 <210> 312

<211> 8

<212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 312

45 Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ser Ile  
 1 5

50 <210> 313

<211> 24

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

55 <400> 313

attgatttta ctggcagtag tata 24

60 <210> 314

<211> 123

<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 314

5

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

10

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His  
20 25 30

15

Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu  
35 40 45

20

Ser Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

25

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

30

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

35

Trp Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 315  
<211> 370  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

40

<400> 315

gcggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctggaggggc cctgagactc 60

45

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tctcatgaga tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg gctttcatatc attgatttta ctggcagtag tatatactac 180

50

gcagactctg tgagggggtcg gttcaccatc tccagagaca ataccaaaaa gtcactgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agacgaggat acggctcttt attactgtgc gagagatggg 300

55

ggtcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactactggg gccagggagt cctggtcacc 360

gtctcctcag 370

60

<210> 316  
<211> 8

<212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 316  
 5 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr  
 1 5  
  
 10 <210> 317  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 15 <400> 317  
  
 Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr  
 1 5  
  
 20  
 <210> 318  
 <211> 23  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 25  
 <400> 318  
  
 Ala Lys Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe  
 1 5 10 15  
 30  
  
 Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 20  
  
 35  
 <210> 319  
 <211> 8  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 40  
 <400> 319  
  
 Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn Tyr  
 1 5  
 45  
  
 <210> 320  
 <211> 3  
 <212> протеїн  
 50 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 320  
  
 Lys Asn Asn  
 55 1  
  
 <210> 321  
 <211> 11  
 60 <212> протеїн

<213> Homo sapiens

<400> 321

5 Ser Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Arg Pro Leu  
1 5 10

<210> 322  
10 <211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 322  
15 ggatacacct tcaccgacta ctat 24

<210> 323  
<211> 24  
20 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 323  
25 ttcaacccta acagtgtgg caca 24

<210> 324  
<211> 69  
<212> ДНК  
30 <213> Homo sapiens

<400> 324  
gcgaaagatt ccgcgaaaac tgcgagtgt tattatggac tgaacttct ctactacggt 60  
35 atggacgtc 69

<210> 325  
<211> 24  
40 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 325  
45 agttccaaca tcggaagaa ttat 24

<210> 326  
<211> 9  
<212> ДНК  
50 <213> Homo sapiens

<400> 326  
aagaataat 9  
55

<210> 327  
<211> 33  
<212> ДНК  
60 <213> Homo sapiens

<400> 327  
tcagcgtggg atggcagcct gagtcgtcca cta 33

5 <210> 328  
<211> 130  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

10 <400> 328  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

20 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

25 Gly Trp Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Val Gln Asn Phe  
50 55 60

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

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

35 Ala Lys Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe  
100 105 110

40 Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
115 120 125

45 Ser Ser  
130

50 <210> 329  
<211> 110  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 329

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

60 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn  
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 5  
 Met Phe Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 10  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65 70 75 80  
 15 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Gly Ser Leu  
 85 90 95  
 20 Ser Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
 100 105 110  
 <210> 330  
 <211> 391  
 25 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 330  
 30 cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcttgcaagg ctcttgata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag gacttgagtg gatgggctgg ttcaacccta acagtgggtg cacaacttt 180  
 35 gtacagaact ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240  
 atggagctca gcaggctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gaaagattcc 300  
 40 gcgaaaactg cgagtgtcta ttatggactg aactttctt actacgggtat ggacgtctgg 360  
 ggccaaggga ccacgggtcac cgtctcctca g 391  
 <210> 331  
 45 <211> 331  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 331  
 50 cagtctgtac tgagtcagcc accctcagca tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 tcttgtctg gaagcagttc caacatcgga aagaattatg tatattgga ccagcaggtc 120  
 ccaggaacgg cccccaact cctcatgttt aagaataatc agcgaccctc aggggtccct 180  
 55 gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcag tgggtccgg 240  
 tccgaggatg aggctgatta ttattgtca gcgtgggatg gcagcctgag tcgtccacta 300  
 60 ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta g 331



<210> 332  
 <211> 23  
 5 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 332  
 10 Ala Arg Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe  
 1 5 10 15  
  
 Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 15 20  
  
 <210> 333  
 <211> 69  
 20 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 333  
 gcgagagatt ccgcgaaaac tgcgagtgtc tattatggac tgaacttctt ctactacggt 60  
 25 atggacgtc 69  
  
 <210> 334  
 30 <211> 130  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 334  
 35 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
  
 40 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20 25 30  
  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 45 35 40 45  
  
 Gly Trp Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Val Gln Asn Phe  
 50 50 55 60  
  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 55 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
  
 60 Ala Arg Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe

	100	105	110	
5	Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val			
	115	120	125	
10	Ser Ser			
	130			
15	<210> 335			
	<211> 391			
	<212> ДНК			
	<213> Homo sapiens			
	<400> 335			
	cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc	60		
20	tcttgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc	120		
	cctggacaag gacttgagtg gatgggctgg ttcaacccta acagtgggtg cacaacttt	180		
25	gtacagaact ttcagggcag ggtcaccatg accaggga cgtccatcag cacagcctac	240		
	atggagctca gcaggctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagattcc	300		
	gcgaaaactg cgagtgccta ttatggactg aactcttct actacggtat ggacgtctgg	360		
30	ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca g	391		
35	<210> 336			
	<211> 8			
	<212> протеїн			
	<213> Homo sapiens			
	<400> 336			
40	Gly Phe Arg Phe Asn Glu Phe Asn			
	1 5			
45	<210> 337			
	<211> 8			
	<212> протеїн			
	<213> Homo sapiens			
	<400> 337			
50	Ile Ser Ile Asp Gly Arg His Lys			
	1 5			
55	<210> 338			
	<211> 16			
	<212> протеїн			
	<213> Homo sapiens			
60	<400> 338			

	Val Thr Asp Gly Lys Ala Val Asp Gly Phe Ser Gly Ile Leu Glu Phe	
	1                      5                      10                      15	
5	<210> 339	
	<211> 6	
	<212> протеїн	
	<213> Homo sapiens	
10	<400> 339	
	Gln Ser Val Gly Gly Tyr	
	1                      5	
15	<210> 340	
	<211> 3	
	<212> протеїн	
20	<213> Homo sapiens	
	<400> 340	
	Asp Ala Ser	
25	1	
	<210> 341	
	<211> 10	
30	<212> протеїн	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 341	
35	Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro Leu Thr	
	1                      5                      10	
	<210> 342	
40	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 342	
45	ggattcaggt tcaatgaatt taat	24
	<210> 343	
	<211> 24	
50	<212> ДНК	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 343	
	atctcaattg atgggagaca caaa	24
55		
	<210> 344	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
60	<213> Homo sapiens	

<400> 344  
 gtgacagatg ggaaagcagt ggatgggttt tccggaattt tagagttc 48  
 5  
 <210> 345  
 <211> 18  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 10  
 <400> 345  
 cagagtgttg gcggctac 18  
 15  
 <210> 346  
 <211> 9  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 20  
 <400> 346  
 gatgcatcc 9  
 25  
 <210> 347  
 <211> 30  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 30  
 <400> 347  
 cagcagcgta acaactggcc accactcact 30  
 35  
 <210> 348  
 <211> 123  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 348  
 40 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15  
 45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe Asn Glu Phe  
 20 25 30  
 50 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 55 Ala Val Ile Ser Ile Asp Gly Arg His Lys Tyr Asn Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 60 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 60 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

	85	90	95	
5	Val Thr Asp Gly Lys Ala Val Asp Gly Phe Ser Gly Ile Leu Glu Phe			
	100	105	110	
10	Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Thr			
	115	120		
15	<210> 349			
	<211> 108			
	<212> протеїн			
	<213> Homo sapiens			
	<400> 349			
20	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	1	5	10	15
25	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Val Gly Gly Tyr			
	20	25	30	
30	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
	35	40	45	
35	Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60	
40	Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Pro			
	65	70	75	80
45	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro			
	85	90	95	
50	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105		
55	<210> 350			
	<211> 370			
	<212> ДНК			
	<213> Homo sapiens			
	<400> 350			
	caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtgtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60		
	tcctgtgcag cctctggatt caggttcaat gaatttaata tgcactgggt ccgccaggct	120		
	ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcagtt atctcaattg atgggagaca caaatacaac	180		
60	gcagactccg tggagggccg attcaccatc tccagagaca attccagaaa cactcttat	240		

ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acggctcttt attactgtgt gacagatggg 300  
aaagcagtgg atgggttttc cggaatttta gaggctctgg gccagggaaac cccagtcacc 360

5 gtctccacag 370

<210> 351  
<211> 325  
10 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 351  
15 gaaattgtgt tgacacagtc tccggccacc ctgtcttctg ctccagggga gagagccacc 60  
ctctcctgct gggccagtca gagggttggc ggctacttag cctggtacca acaaaaacct 120  
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccatca gggccactgg catcccagcc 180  
20 aggttcagtg gcagtggttc tgggacacac ttactctca ccatcaatag cctcgagcct 240  
gaagattttg ccgtttatta ctgtcagcag cgtaacaact ggccaccact cacttccggc 300  
ggagggacca aggtggagat caaac 325

25

<210> 352  
<211> 8  
30 <212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 352

Gly Phe Ser Phe Ser Asn Phe Glu  
35 1 5

<210> 353  
<211> 24  
40 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 353  
45 ggattcagtt tcagtaactt tgag 24

<210> 354  
<211> 24  
50 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 354  
attgatttta ctggctctac catc 24

55

<210> 355  
<211> 48  
60 <212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 355  
gtgagagatg cgggccgttg gggcaccagt tggactatt ttgactat 48

5 <210> 356  
<211> 33  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

10 <400> 356  
cagtcatatg acagcagcct gaatggttg gtg 33

15 <210> 357  
<211> 123  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

20 <400> 357  
Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Phe  
20 25 30

30 Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

35 Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val  
50 55 60

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

40 Leu Gln Met Asn Lys Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

45 Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110

50 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

55 <210> 358  
<211> 370  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

60 <400> 358  
gcggtgcagc tgggtggaatc cgggggcggc ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc 60

tcgtgtaaag tgtccggatt cagtttcagt aactttgaga tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg gattgcatat attgatttta ctggctctac catctactac 180  
5 tcagactctg tgaagggacg gtttaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctactctat 240  
ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300  
ggccgttggg gcaccagttg gtactatfff gactattggg gccagggcac cctggtcacc 360  
10 gtctcctcag 370

<210> 359  
15 <211> 334  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

<400> 359  
20 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg ggctcagctc caacatcggg gcaggttatg atataactg gtatcagcag 120  
attccaggaa aagcccccaa actcctcatc tatggaaca acaatcggcc ctgaggggtc 180  
25 cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagctt ccctggccat cactgggctc 240  
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcatatg acagcagcct gaatggttgg 300  
30 gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334

<210> 360  
35 <211> 8  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 360  
40 Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Glu  
1 5

<210> 361  
45 <211> 11  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

<400> 361  
50 Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Asn Gly Trp Val  
1 5 10

55 <210> 362  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

60 <400> 362



ggattcacct tcggaagcta tgaa 24

5 <210> 363  
<211> 24  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

10 <400> 363  
attgacttta ctggtcaac catc 24

15 <210> 364  
<211> 48  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

20 <400> 364  
gtgagagatg cgggccgctg gggcaccagt tggattact ttgactat 48

25 <210> 365  
<211> 9  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

30 <400> 365  
ggcaacaac 9

35 <210> 366  
<211> 33  
<212> ДНК  
<213> Homo sapiens

40 <400> 366  
cagtcctatg acaacagcct gaatggttg gtg 33

45 <210> 367  
<211> 123  
<212> протеїн  
<213> Homo sapiens

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

50 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gln Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr  
20 25 30

55 Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

60 Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

5 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 15 Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 20 Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Pro  
 115 120  
 <210> 368  
 <211> 111  
 <212> протеїн  
 <213> Homo sapiens  
 25 <400> 368  
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 30 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ile Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly  
 20 25 30  
 35 Tyr Asp Ile His Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45  
 40 Leu Val Tyr Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu  
 65 70 75 80  
 45 Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser  
 85 90 95  
 50 Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu  
 100 105 110  
 55 <210> 369  
 <211> 370  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 60 <400> 369  
 gcgggtgcggc tgggtggagtc tgggggaggc ttggcacagc ctggacggtc cctgagactc 60

tcgtgtcaag tgtctggatt caccttcgga agctatgaaa tgaactgggt ccgccaggct 120  
 cccggcaagg gactggagtg gattgcctac attgacttta ctggttcaac catctactac 180  
 5 gcagactctg tgaagggccg attcaccata tccagaaaca ccgccaggaa ctactctat 240  
 ctgcagatga acagcctgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300  
 10 ggccgctggg gcaccagttg gtattacttt gactattggg gccaaaggaac ccgggtcacc 360  
 gtctccccag 370  
 15 <210> 370  
 <211> 334  
 <212> ДНК  
 <213> Homo sapiens  
 20 <400> 370  
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg ggatcagctc caacatcggg gcaggttatg atatacactg gtatcagcag 120  
 25 attccaggaa aagcccccaa actcctcgtc tatggcaaca acaatcggcc ctccaggagtc 180  
 cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagctc ccctggccat cactgggctc 240  
 caggttgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gaatggttg 300  
 30 gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 35 1. Виділене антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що зв'язується з цитомегаловірусом людини (hCMV), причому антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент включає:
- 40 (а) послідовності варіабельних ділянок важких ланцюгів CDR1, CDR2 і CDR3, як визначено в SEQ ID NO: 316, 317 та 318, відповідно, та послідовності варіабельних ділянок легких ланцюгів CDR1, CDR2 і CDR3, як визначено в SEQ ID NO: 319, 320 і 321, відповідно або (b) послідовності варіабельних ділянок важких ланцюгів CDR1, CDR2 і CDR3, як визначено в SEQ ID NO: 316, 317 та 332, відповідно, та послідовності варіабельних ділянок легких ланцюгів CDR1, CDR2 і CDR3, як визначено в SEQ ID NO: 319, 320 і 321, відповідно.
- 45 2. Антитіло або фрагмент за п. 1, яке **відрізняється** тим, що містить послідовність варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів, як визначено в (а) SEQ ID NO: 328 та 329, відповідно, або (b) SEQ ID NO: 334 та 329, відповідно.
3. Антитіло або фрагмент за п. 1 або п. 2, яке **відрізняється** тим, що інгібує інфекцію епітеліальних клітин, при цьому концентрація антитіла, необхідна для 90 % нейтралізації hCMV, становить 10 мкг/мл або менше.
- 50 4. Антитіло або фрагмент за п. 3, яке **відрізняється** тим, що концентрація антитіла, необхідна для 90 % нейтралізації hCMV, становить 1,2 мкг/мл або менше.
5. Антитіло або фрагмент за п. 1 або п. 2, яке **відрізняється** тим, що антитіло являє собою антитіло людини, моноклональне антитіло, одноланцюгове антитіло, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv або scFv.
- 55 6. Композиція, що містить антитіло або фрагмент за будь-яким з пп. 1-5 і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.
7. Композиція, що містить антитіло або фрагмент за будь-яким з пп. 1-5 та друге антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, що інгібує інфекцію hCMV.
8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що друге антитіло або фрагмент зв'язується з:
- 60 (а) комбінацією білків hCMV UL130 та UL131 A;

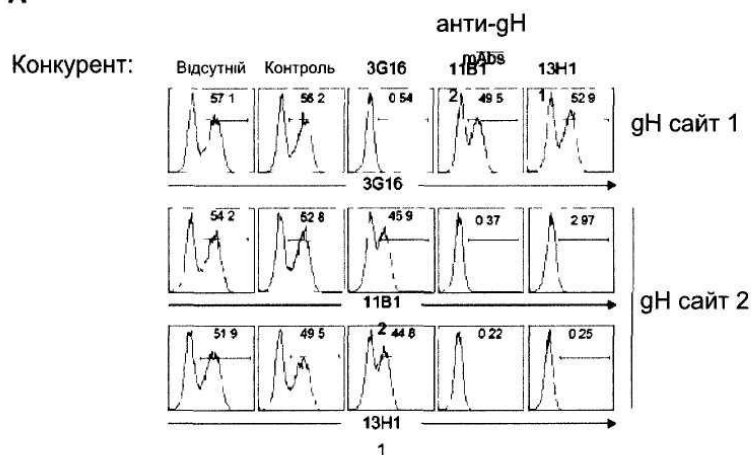
- (b) комбінацією білків hCMV UL128, UL130 та UL131A;  
 (c) комбінацією білків hCMV gH, gL, UL128 та UL130;  
 (d) комбінацією білків hCMV gM та gN;  
 (e) білком hCMVgH;  
 5 (f) білком hCMV UL128; або  
 (g) білком hCMV gB.
9. Композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що друге антитіло або фрагмент містить послідовності варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів, як відповідно визначено в:
- 10 (a) SEQ ID NO: 13 та 14;  
 (b) SEQ ID NO: 29 та 30;  
 (c) SEQ ID NO: 45 та 46;  
 (d) SEQ ID NO: 61 та 62;  
 (e) SEQ ID NO: 125 та 126;  
 (f) SEQ ID NO: 258 та 259;  
 15 (g) SEQ ID NO: 242 та 243;  
 (h) SEQ ID NO: 228 та 229;  
 (i) SEQ ID NO: 348 та 349;  
 (j) SEQ ID NO: 290 та 291;  
 (k) SEQ ID NO: 294 та 291;  
 20 (l) SEQ ID NO: 357 та 291;  
 (m) SEQ ID NO: 308 та 309;  
 (n) SEQ ID NO: 314 та 309;  
 (o) SEQ ID NO: 367 та 368;  
 (p) SEQ ID NO: 77 та 78;  
 25 (q) SEQ ID NO: 141 та 142;  
 (r) SEQ ID NO: 93 та 94;  
 (s) SEQ ID NO: 157 та 158;  
 (t) SEQ ID NO: 109 та 110; або  
 (u) SEQ ID NO: 170 та 171.
- 30 10. Спосіб інгібування інфекції hCMV у суб'єкта, що включає введення ефективної кількості композиції за будь-яким з пп. 6-9, при цьому інфекція hCMV інгібується.
11. Спосіб інгібування інфекції hCMV у суб'єкта, що включає введення ефективної кількості антитіла або фрагмента за будь-яким з пп. 1-5, при цьому інфекція hCMV інгібується.
- 35 12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що додатково включає стадію введення другого антитіла або його антигензв'язувального фрагменту, що інгібує інфекцію hCMV, причому друге антитіло або його фрагмент вводять одночасно або послідовно.
13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що друге антитіло або фрагмент зв'язується з:
- 40 (a) комбінацією білків hCMV UL130 та UL131A;  
 (b) комбінацією білків hCMVUL128, UL130 та UL131 A;  
 (c) комбінацією білків hCMV gH, gL, UL128 та UL130;  
 (d) комбінацією білків hCMV gM та gN;  
 (e) білком hCMV gH;  
 (f) білком hCMV UL128; або  
 (g) білком hCMV gB.
- 45 14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що друге антитіло або фрагмент містить послідовності варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів, як відповідно визначено в:
- 50 (a) SEQ ID NO: 13 та 14;  
 (b) SEQ ID NO: 29 та 30;  
 (c) SEQ ID NO: 45 та 46;  
 (d) SEQ ID NO: 61 та 62;  
 (e) SEQ ID NO: 125 та 126;  
 (f) SEQ ID NO: 258 та 259;  
 (g) SEQ ID NO: 242 та 243;  
 (h) SEQ ID NO: 228 та 229;  
 55 (i) SEQ ID NO: 348 та 349;  
 (j) SEQ ID NO: 290 та 291;  
 (k) SEQ ID NO: 294 та 291;  
 (l) SEQ ID NO: 357 та 291;  
 (m) SEQ ID NO: 308 та 309;  
 60 (n) SEQ ID NO: 314 та 309;

- (o) SEQ ID NO: 367 та 368;  
 (p) SEQ ID NO: 77 та 78;  
 (q) SEQ ID NO: 141 та 142;  
 (r) SEQ ID NO: 93 та 94;  
 5 (s) SEQ ID NO: 157 та 158;  
 (t) SEQ ID NO: 109 та 110; або  
 (u) SEQ ID NO: 170 та 171.  
 15. Спосіб in-vitro інгібування інфекції hCMV у клітині, що включає контактування клітини з антитілом або фрагментом за будь-яким з пп. 1-5, при цьому інфекція hCMV інгібується.  
 10 16. Застосування антитіла або фрагмента за будь-яким з пп. 1-5 у виготовленні лікарського засобу для інгібування інфекції hCMV клітини.  
 17. Застосування композиції за будь-яким з пп. 6-9 у виготовленні лікарського засобу для інгібування інфекції hCMV клітини.  
 18. Виділена молекула нуклеїнової кислоти, що містить послідовність нуклеотиду, яка кодує варіабельну ділянку антитіла або фрагмента антитіла за будь-яким з пп. 1-5.  
 15 19. Молекула нуклеїнової кислоти за п. 18, яка містить послідовність нуклеотиду, як відповідно визначено в: SEQ ID NO: 330, 331, 335 або 331.  
 20. Вектор, що включає молекулу нуклеїнової кислоти за п. 19.  
 21. Виділена клітина, що містить вектор за п. 20.

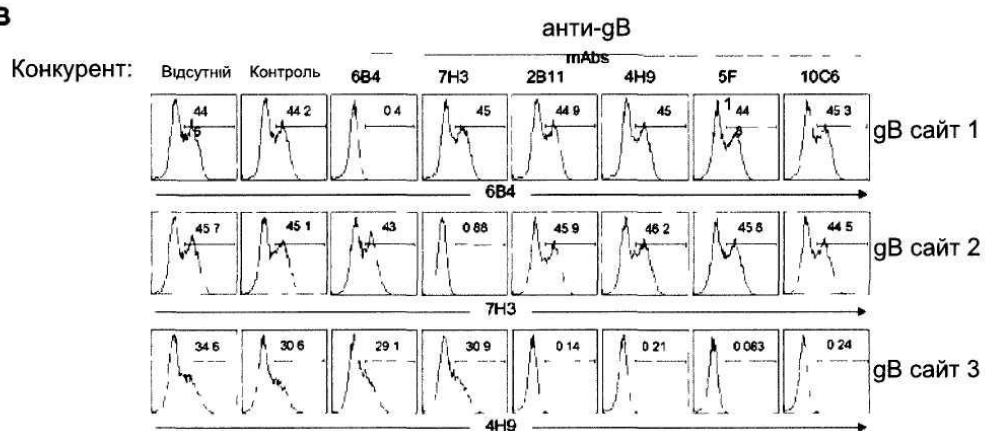


Фігура 1

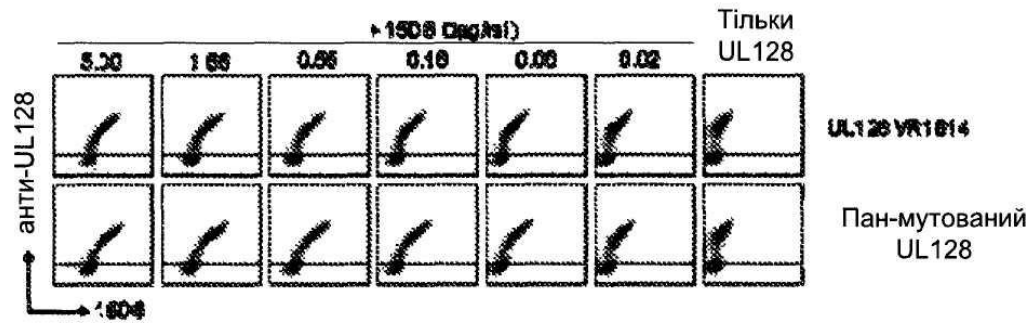
**A**



**B**



Фігура 2



Фігура 3

Комп'ютерна верстка В. 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