



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120596** (13) **C2**
(51) МПК

C07K 16/36 (2006.01)

C12P 21/08 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2016 03041	(72) Винахідник(и): Ванг Жуожі (CN/US), Пан Джунлянг (US), Джянг Хейян (US), Ліу Бінг (US), Мерфі Джон Е. (US)
(22) Дата подання заявки: 04.08.2009	(73) Власник(и): БАЄР ХЕЛСКЕР ЛЛСІ, 555 White Plains Road, Tarrytown, New York 10591, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2020	(74) Представник: Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/085,980	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 20040171538 A1, 02.11.2004 US 20060246071 A1, 02.11.2006 WOLBERG A.S. et al. Mechanisms of autoantibody-induced monocyte tissue factor expression. Thrombosis research, Tarrytown, NY, US, 2004, Vol. 114, no. 5-6, P. 391 – 396 WELSCH D.J. et al. Effect of lipoprotein- associated coagulation inhibitor (LACI) on thromboplastin-induced coagulation of normal and hemophiliac plasmas. Thrombosis research, Tarrytown, NY, US, 1991, Vol. 64, no. 2, P. 213 – 222
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.08.2008	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2016, Бюл.№ 14	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2020, Бюл.№ 1	
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): а201102585, 04.08.2009	

(54) МОНОКЛОНАЛЬНЕ АНТИТІЛО ПРОТИ ІНГІБІТОРА ШЛЯХУ ТКАНИННОГО ФАКТОРА (TFPI)

(57) Реферат:

Винахід стосується ізольованого моноклонального антитіла, яке зв'язує інгібітор шляху тканинного фактора людини (TFPI), ізольованої молекули нуклеїнової кислоти, що його кодує, фармацевтичної композиції, що включає анти-TFPI моноклональне антитіло, способу лікування дефіцитів або дефектів коагуляції та способу продукування такого антитіла.

UA 120596 C2

Перелік послідовностей

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

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

Галузь винаходу

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

Попередній рівень техніки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Короткий зміст винаходу

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

Короткий опис фігур

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Детальний опис

Визначення

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Моноклональні антитіла

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

Таблиця 1

Перелік ідентифікаційних номерів послідовностей ("SEQ ID NO") варіабельного регіону важкого ланцюга ("VH") і варіабельного регіону легкого ланцюга ("VL") кожного з TFP1-зв'язувальних моноклональних антитіл. Ідентифікаційні номери послідовностей для регіонів CDR ("CDR1", "CDR2", і "CDR3") кожного важкого і легкого ланцюгів також надані. N.A.: послідовність нуклеїнової кислоти; A.A.: амінокислотна послідовність.

Клон	VL		VH		VL			VH		
	N.A.	A.A.	N.A.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-2A2	1	2	3	4	173	216	259	302	345	388
TP-2A5,1	5	6	7	8	174	217	260	303	346	389
TP-2A6	9	10	11	12	175	218	261	304	347	390
TP-2A8	13	14	15	16	176	219	262	305	348	391
TP-2A10	17	18	19	20	177	220	263	306	349	392
TP-2B1	21	22	23	24	178	221	264	307	350	393
TP-2B3	25	26	27	28	179	222	265	308	351	394
TP-2B4	29	30	31	32	180	223	266	309	352	395
TP-2B8	33	34	35	36	181	224	267	310	353	396
TP-2B9	37	38	39	40	182	225	268	311	354	397
TP-2C1	41	42	43	44	183	226	269	312	355	398
TP-2C7	45	46	47	48	184	227	270	313	356	399
TP-2D7	49	50	51	52	185	228	271	314	357	400
TP-2E3	53	54	55	56	186	229	272	315	358	401
TP-2E5	57	58	59	60	187	230	273	316	359	402
TP-2F9	61	62	63	64	188	231	274	317	360	403
TP-2G2	65	66	67	68	189	232	275	318	361	404
TP-2G4	69	70	71	72	190	233	276	319	362	405
TP-2G5	73	74	75	76	191	234	277	320	363	406
TP-2G6	77	78	79	80	192	235	278	321	364	407
TP-2G7	81	82	83	84	193	236	279	322	365	408
TP-2G9	85	86	87	88	194	237	280	323	366	409
TP-2H10	89	90	91	92	195	238	281	324	367	410
TP-1A2	93	94	95	96	196	239	282	325	368	411
TP-1A1	97	98	99	100	197	240	283	326	369	412
TP-1A4	101	102	103	104	198	241	284	327	370	413
TP-1B1	105	106	107	108	199	242	285	328	371	414
TP-1B4	109	110	111	112	200	243	286	329	372	415
TP-1C2	113	114	115	116	201	244	287	330	373	416
TP-1C1	117	118	119	120	202	245	288	331	374	417

Клон	VL		VH		VL			VH		
	N.A.	A.A.	N.A.	A.A.	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3
TP-3D3	121	122	123	124	203	246	289	332	375	418
TP-3E1	125	126	127	128	204	247	290	333	376	419
TP-3F1	129	130	131	132	205	248	291	334	377	420
TP-3F2	133	134	135	136	206	249	292	335	378	421
TP-3G1	137	138	139	140	207	250	293	336	379	422
TP-3G3	141	142	143	144	208	251	294	337	380	423
TP-3H2	145	146	147	148	209	252	295	338	381	424
TP-4A7	149	150	151	152	210	253	296	339	382	425
TP-4A9	153	154	155	156	211	254	297	340	383	426
TP-4B7	157	158	159	160	212	255	298	341	384	427
TP-4E8	161	162	163	164	213	256	299	342	385	428
TP-4G8	165	166	167	168	214	257	300	343	386	429
TP-4H8	169	170	171	172	215	258	301	344	387	430
TP-3C1	85	86	135	136	194	237	280	335	378	421

Одне з втілень стосується ізолюваного моноклонального антитіла, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає CDR3, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 388-430. Ці CDR3 ідентифіковані з важких ланцюгів антитіл, що ідентифіковані під час пенінгу й скринінгу. У подальшому втіленні це антитіло додатково включає: (a) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 302-344, (b) CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 345-387, або (c) CDR1, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 302-344, та CDR2, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із групи, що складається з SEQ ID NO: 345-387.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[illegible]

(rr) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 86, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 136.

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

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

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

Відповідно, в іншому втіленні забезпечуються анти-TFPI антитіла, що включають:

(1) каркасний регіон людського важкого ланцюга, CDR1 регіон людського важкого ланцюга, CDR2 регіон людського важкого ланцюга, і CDR3 регіон людського важкого ланцюга, де регіон людського важкого ланцюга CDR3 є важким ланцюгом CDR3 TP-2A2, TP-2A5,1, TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8; і

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

TP-2A6, TP-2A8, TP-2A10, TP-2B1, TP-2B3, TP-2B4, TP-2B8, TP-2B9, TP-2C1, TP-2C7, TP-2D7, TP-2E3, TP-2E5, TP-2F9, TP-2G2, TP-2G4, TP-2G5, TP-2G6, TP-2G7, TP-2G9, TP-2H10, TP-3A2, TP-3A3, TP-3A4, TP-3B3, TP-3B4, TP-3C1, TP-3C2, TP-3C3, TP-3D3, TP-3E1, TP-3F1, TP-3F2, TP-3G1, TP-3G3, TP-3H2, TP-4A7, TP-4A9, TP-4B7, TP-4E8, TP-4G8, або TP-4H8.

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

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

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

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

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

30 Нуклеїнові кислоти

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

Способи Одержання Антитіл до TFPI

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

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

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

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

В одному з прикладів, щоб експресувати антитіла або фрагменти антитіл, ДНК, що кодують часткову або повну довжину легких або важких ланцюгів, отримані стандартними способами молекулярної біології, вставляють у вектори експресії таким чином, що гени оперативно зв'язуються з транскрипційними і трансляційними контрольними послідовностями. У цьому контексті під терміном "оперативно зв'язаний" розуміють, що ген антитіла замикається у вектор таким чином, що транскрипційна і трансляційна контрольні послідовності в межах вектора служать їхній призначеній функції регулювання транскрипції й трансляції гена антитіла. Вектор експресії і контроль експресії послідовностей вибирають, щоб бути сумісними з 50 використовуваною експресованою клітиною хазяїна. Ген легкого ланцюга антитіла й ген важкого ланцюга антитіла можуть бути вставлені в окремі вектори або, більш типово, обидва гени вставлені в той же самий вектор експресії. Гени антитіла вставляють у вектор експресії стандартними способами (наприклад, лігування комплементарних сайтів рестрикції на генному фрагменті антитіла та вектора, або лігування тупих кінців, якщо рестрикційні сайти відсутні). 60 Варіабельні регіони легкого й важкого ланцюга антитіл, описаних тут, можуть

використовуватися, щоб створити гени повнорозмірного антитіла будь-якого ізотипу антитіла, вставляючи їх у вектори експресії, що вже кодують константні регіони важкого ланцюга й легкого ланцюга бажаного ізотипу таким чином, що сегмент V_H є оперативно зв'язаним із сегментом (ами) C_H у межах вектора, і сегмент V_L є оперативно зв'язаний із сегментом C_L у межах вектора.

Додатково або альтернативно, рекомбінантний вектор експресії може кодувати сигнальний пептид, що полегшує секрецію ланцюга антитіла з клітини хазяїна. Ген ланцюга антитіла може бути клонований у вектор таким чином, що сигнальний пептид зв'язаний у каркасі з амінотермінацією ланцюга гена антитіла. Сигнальний пептид може бути імуноглобуліновим сигнальним пептидом або гетерологічним сигнальним пептидом (тобто, сигнальним пептидом від неімуноглобулінового білка).

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

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

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

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

Використання часткових послідовностей антитіла для експресії інтактних антитіл

Антитіла взаємодіють із антигенами-мішенями переважно через амінокислотні залишки, які розташовані в шести CDR важкого й легкого ланцюга. Тому, амінокислотні послідовності в межах CDR більш різноманітні між індивідуальними антитілами, ніж послідовності за межами

CDR. Див., наприклад, Фіг. 6 й 7, у яких CDR регіони ідентифіковані в легких і важких варіабельних ланцюгах моноклонального антитіла відповідно до даного винаходу. Оскільки послідовності CDR відповідають за більшість взаємодій антиген-антитіло, можливо експресувати рекомбінантні антитіла, які наслідують властивості специфічних природних антитіл, конструюючи вектори експресії, які включають послідовності CDR від специфічного природного антитіла, пересадженого на каркас послідовності від різних антитіл з різними властивостями (див., наприклад, Riechmann, L. та ін., 1998, *Nature* 332:323-327; Jones, P. та ін., 1986, *Nature* 321:522-525; and Queen, C. та ін., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86:10029-10033). Такі каркасні послідовності можуть бути отримані із суспільних баз даних ДНК, які включають зародкові послідовності гена антитіла. Ці зародкові послідовності будуть відрізнятися від зрілих послідовностей гена антитіла, тому що вони не будуть включати повністю зібрані варіабельні гени, які утворені V (D) J, що приєднуються під час дозрівання В-клітини. Немає необхідності отримувати всю ДНК-послідовність специфічного антитіла, щоб відновити інтактне рекомбінантне антитіло, що має зв'язувальні властивості, подібні до властивостей оригінального антитіла (див. WO 99/45962). Для цієї мети зазвичай достатньою є часткова послідовність важкого й легкого ланцюгів, що охоплює регіони CDR. Часткова послідовність використовується, щоб визначити які зародкові варіабельні й з'єднувальні сегменти гена внесені до варіабельних генів рекомбінантних антитіл. Зародкова послідовність потім використовується, щоб заповнити відсутні частини варіабельних регіонів. Лідерні послідовності важкого й легкого ланцюгів розколюються під час дозрівання білка й не сприяють властивостям заключного антитіла. З цією метою необхідно використовувати відповідну зародкову лідерну послідовність для експресії конструкту. Щоб додати відсутні послідовності, клоновані кДНК послідовності можуть бути об'єднані із синтетичними олігонуклеотидами лігуванням або ампліфікацією PCR. Альтернативно, повний варіабельний регіон може бути синтезований як ряд коротких перекриваючих олігонуклеотидів та об'єднаний ампліфікацією PCR, щоб створити повністю синтетичний варіабельний клон регіону. У цьому процесі є певні переваги, такі як виключення або включення, або специфічна рестрикція сайтів, або оптимізація специфічних кодонів.

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

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

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

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

людськими каркасними регіонами та CDR, щоб створити додаткові, рекомбінантно-сконструйовані людські анти-TFPI антитіла винаходу.

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

Фармацевтичні Композиції

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

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

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

Фармацевтичне застосування

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклади

Загальні матеріали та способи

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

Пенінг бібліотеки людських антитіл проти TFPI

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

Скринінг клонів антитіла зв'язуванням антигену в ELISA

Щоб відібрати клони антитіла, які зв'язуються із людським TFPI, Fab-гени клонів фага від другого й третього циклів пенінгу субклонували в бактеріальний вектор експресії та експресували в *E. coli*, штам TG1. До лунок людських TFPI-покритих Maxisorp планшетів додавали бактеріальний лізат. Після промивання HRP-кон'юговані козячі антилюдські Fab використовували як антитіла виявлення, і планшети розвивали, додаючи AmplexRed (Invitrogen) з перекисом водню. Сигнал принаймні вп'ятеро вищий, ніж попередній, розглядали як

позитивний. Перехресна реактивність антилюдських антитіл TFPI щодо мишачих TFPI була визначена подібно мишачим TFPI-зв'язуючим ELISA. Планшети покривали мишачими TFPI (R&D System), BSA і лізозимом. Пізніше два антигени використовували як негативний контроль. Представлений набір даних показаний на Фіг. 1.

5 Послідовності анти-TFPI людських антитіл

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

10 важких ланцюгів показує 28-VH3, 14-VH6, 1-VH1 й 1-VH5,

Таблиця 2

Пептидна послідовність варіабельного регіону 44 анти-TFPI антитіл

Клон	VL	VH
TP-2A2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI RTYYVHWYQQKPGQAPVVVIYGDSK RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSYDSEADSEVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 2)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNNAMNWVRQAPGKGLEWVST ISYDGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQAGG WTYSYTDVWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 4)
TP-2A5,1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI PEKYVHWYQQKPGQAPVLVIHGDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSF DAGSYFVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 6)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYGSWVRQAPGKGLEWVSVIS SGSGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARVNISTHF DVWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 8)
TP-2A6	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKI GSKYVYVYQQKPGQAPVLVIYDSNRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAED EADYYCASYDSIYSYVWFGGGTKLTV LGQ (SEQ ID NO: 10)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSS IISSSSETYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARLMGYGH YYPFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 12)
TP-2A8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNL RNYAHWYQQKPGQAPVVVIYDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSWDDGVPVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 14)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFRSYGMSWVRQAPGKGLEWVSS IRGSSSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKYRYW FDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 16)
TP-2A10	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKL GKKYVHWYQQKPGQAPVLVIYGDDK RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQAWGSISR FVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 18)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFTSYSMNWVRQAPGKGLEWVSAI SYTGSNTHYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAFLGY KESYFDIWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 20)

Клон	VL	VH
TP-2B1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNL GNKYAHWYQQKPGQAPVLVIYYDNK RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSWTPGSNTMVFGGGTR LTVLGQ (SEQ ID NO: 22)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMSWVRQASGKGLEWVSSI KSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNGLI DVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 24)
TP-2B3	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ NIGSNYLA WYQQKPGQAPRLIYGAS TRATGVPARFNGSGSGTDFTLTISSE PEDFAVYYCQQLNSIPVTFGQGTKVEI KRT (SEQ ID NO: 26)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG MIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARTMS KYGGPGMDVWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 28)
TP-2B4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDAL GTYAYWYQQKPGQAPVLVIYGD MN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSYDAGVKPAVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 30)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNYSM TWVRQAPGKGLEWVSG ISYNGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIYYMNL LAGWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 32)
TP-2B8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNL RGYYASWYQQKPGQAPVLVIYEDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSWDSPYVHVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS GYTFTGNSMHWVRQAPGQGLEWMG TIFPYDGTTKYAQKFQGRVTMTRDTSI STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVHS YFDYWGGGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 36)
TP-2B9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SIRSYLA WYQQKPGKAPKLLIYKASNL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFAVYYCHQYSDSPVTFGQGTKVEIK RT (SEQ ID NO: 38)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG MIYHRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYSSI GHMDYWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 40)
TP-2C1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSI GSYYAHWYQQKPGQAPVLVIYYDSKR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQAYTGQSSIRVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 42)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSPYVMSWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDSYMY DVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 44)
TP-2C7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DIRNNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFAVYYCQQRNGFPLTFGQGTKVEIK RT (SEQ ID NO: 46)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG IIYYRSKWYNHYAVSVKSRITINPDT SK NQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSNWS GYFDYWGGGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 48)
TP-2D7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQ SLLHSNGYTYLSWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGV PDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDVG VYYCQQYDNAPITFGQG TKVEIKRT (SEQ ID NO: 50)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG LIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT SK NQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARFGDT NRNGTDVWGQGT LTVTVSS (SEQ ID NO: 52)
TP-2E3	DIALTPASVSGSPGQSITISCTGTSSD IGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYGVN YRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCSSADKFTMSIVFGGGT	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG MIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVNQ

Клон	VL	VH
	KLTVLGQ (SEQ ID NO: 54)	YTSSDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 56)
TP-2E5	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQ PIYNSLSWYQQKPGKAPKLLIYGVSNL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFAVYYCLQVDNLPITFGQGTKVEIKR T (SEQ ID NO: 58)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLEWLG MIFYRSKWINDYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARVNA NGYYAYVDLWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 60)
TP-2F9	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSQYLAWYQQKPGQAPRLIYAAS SRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISLLE PEDFAVYYCQQDSNLPATFGQGTKVE IKRT (SEQ ID NO: 62)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFYKYAMHWVRQAPGKGLEWVSG IQYDGSYTTYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYCKC VDLWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 64)
TP-2G2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI RKIFYVHWYQQKPGQAPVLVIYGTNKR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQSYDSKFNTVFGGGTKLTV LGQ (SEQ ID NO: 66)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMNWRQAPGKGLEWVSA ILSDGSSTSYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYPDWG WYTDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 68)
TP-2G4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDAL RKHYVYVYQQKPGQAPVLVIYGDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSYDKPYPILVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 70)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSN SYSGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGYYY GFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 72)
TP-2G5	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ NVSSNYLAWYQQKPGQAPRLIYDAS NRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISLLE PEDFAVYYCQQFYDSPQTFGQGTKVE IKRT (SEQ ID NO: 74)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWSWIRQSPGRGLEWLG FIYRSKWINDYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARHNP DLGFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 76)
TP-2G6	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ YVTSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGSS RATGVPARFSGSGSGTDFTLTISLLE EDFATYYCQYSSSPITFGQGTKVEIK RT (SEQ ID NO: 78)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSSSAAWSWIRQSPGRGLEWLG IYYRSKWINDYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARHSMV GFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 80)
TP-2G7	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNL GTYYVHWYQQKPGQAPVLVIYGDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQTYDSNNESIVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 82)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN ISSNSSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKGGGE HGFFPSDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 84)
TP-2G9	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD LGGFNTVSWYQQHPGKAPKLMIVSVS SRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCQSYDLNNLVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAI KSDGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARND SG WFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 88)

Клон	VL	VH
TP-2H10	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSFYLAWYQQKPGQAPRLIYGSS SRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSE PEDFATYYCQQYDSTPSTFGQGTKVE IKRT (SEQ ID NO: 90)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNGAAWGWIRQSPGRGLEWLG FIYRRSKWYNSYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQDG MGMDSWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 92)
TP-3A2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDN GSRAYAWYQQKPGQAPVVIYDDSD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCAAYTFYARTVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 94)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNYYLSWVRQAPGKGLEWVSGI SYNGSSTNYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMWRY SLGADSWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 96)
TP-3A3	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDN GSKYVHWYQQKPGQAPVVIYEDSD RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSWDKSEG YVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 98)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNNAISWVRQAPGKGLEWVSAI NSSSSSTSYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARGHHRG HSWASFIDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 100)
TP-3A4	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDN LDKYASWYQQKPGQAPVLVIYSKSER PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCSSYTLNPNLNYVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 102)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYWMHWVRQAPGKGLEWVVS SISYDSSNTYYADSVKGRFTISRDN SK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYGGM DYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 104)
TP-3B3	DIELTQPASVSVAPGQTARISCSGDN RSKYAHWYQQKPGQAPVLVIYGDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCSAYAMGSSPVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 106)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSN ISYMGSTNYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGLFP YFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 108)
TP-3B4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ NISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYGTS LQPE QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPE DFAVYYCQQYGNPTTFGQGT KVEIK RT (SEQ ID NO: 110)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNGAAWGWIRQSPGRGLEWLG HIYRRSKWYNSYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARWG GIHDGDIYFDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 112)
TP-3C1	DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD LGGFNTVSWYQQHPGKAPKLMISVS SRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGL QAEDEADYYCQSYDLN NLVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 86)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMHWRQAPGKGLEWVSG ISYSSSFTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALGGG VDYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 136)
TP-3C2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SITNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDVSNL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPE DFAVYYCQQYSGYPLTFGQGTKVEIK RT (SEQ ID NO: 114)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSSSAAWSWIRQSPGRGLEWLG MIYRRSKWYNHYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGGS GVMDVWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 116)
TP-3C3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ SINPYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASNL	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLG

Клон	VL	VH
	QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQLDNRSITFGQGTKVEIKR T (SEQ ID NO: 118)	VIYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARARA KKSGGFDYWGGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 120)
TP-3D3	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSL GSKFAHWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCSTYTSRSHSYVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 122)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYASWVRQAPGKGLEWVSGIS GDGSNTHYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDNFYF DVWGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 124)
TP-3E1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI GSYYAYWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQSYDSTGLLVFGGGTKLTV LGQ (SEQ ID NO: 126)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSNYAMTWVRQAPGKGLEWVSVI SSVGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPTKAG RTWWWGPYMDVWGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 128)
TP-3F1	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI GSYFASWYQQKPGQAPVLVIYDDSNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCEGSNVFGGGTKLTVLGQ (SEQ ID NO: 130)	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSG YSFTDYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIQ PSDSDTNYSFSFQGGQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYCARFMWWGK YDSGFDVWGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 132)
TP-3F2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNI PSKSVYWYQQKPGQAPVLVIYGDNNR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQSWTSRPMVVFVGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 134)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMHWRQAPGKGLEWVSG ISYSSSFYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARALGGG VDYWGGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 136)
TP-3G1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISSYLHWYQQKPGKAPKLLIYGASTL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQNGYPFTFGQGTKVEIK RT (SEQ ID NO: 138)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSGGWGWIRQSPGRGLEWLG LIYYRSKWYNAYAVSVKSRITINPDT KNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYLGS NFYVYSDVWGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 140)
TP-3G3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ NIHSHLNWYQQKPGKAPKLLIYDASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQYYDYPLTFGQGTKVEIK RT (SEQ ID NO: 142)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSNTYYGDSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMHYKG MDIWGGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 144)
TP-3H2	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKL GKYYAYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYC SSAAFGSTVFVGGGTKLTVL GQ (SEQ ID NO: 146)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNSYYMSWVRQAPGKGLEWVSN ISSSGSNTNYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVHYGF DFWGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 148)
TP-4A7	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDAL GSKFAHWYQQKPGQAPVLVIYDDSER PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQAYDSGLLYVFGGGTKLTV LGQ (SEQ ID NO: 150)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFRNYAMNWRQAPGKGLEWVSV ISGSSSYTYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARADLPY MVFDYWGGQGTGLTVTVSS (SEQ ID NO: 152)

Клон	VL	VH
TP-4A9	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDAL GKYYASWYQQKPGQAPVLVIYGDNK RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSYTTRSLVFGGGTKLTV LGQ (SEQ ID NO: 154)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYGMWVRQAPGKGLEWVSLI SGVSSSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYLG FDVWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 156)
TP-4B7	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQ SLVFSDGNTYLNWYLQKPGQSPQLLI YKGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGYYCQYDSYPLTFGQ GTKVEIKRT (SEQ ID NO: 158)	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISG DSVSSNSAAWSWVRQSPGRGLEWLG IYKRSKWYNDYAVSVKSRITINPDT SK NQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARWHS D KHWGFDYWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 160)
TP-4E8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDAL GSKYVSWYQQKPGQAPVLVIYGDNK RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCQSYTSLNQVFGGGTKLT VLGQ (SEQ ID NO: 162)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFNDYAMSWVRQAPGKGLEWVSLI ESVSSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARTIGVLW DDVWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 164)
TP-4G8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDKL GSKSVHWYQQKPGQAPVLVIYRDTDR PSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE DEADYYCQTYDYILNVFGGGTKLTVLG Q (SEQ ID NO: 166)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSTYAMHWVRQAPGKGLEWVSTI SGYGSFTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNRKY GQMDNWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 168)
TP-4H8	DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSI GKKYVHWYQQKPGQAPVLVIYGDNN RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQA EDEADYYCSTADSVITYKNVFGGGTKL TVLGQ (SEQ ID NO: 170)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDHAMHWVRQAPGKGLEWVSV IEYSGSKTNYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYYP YLVFAIWGQGT LVT VSS (SEQ ID NO: 172)

Перехресна реактивність щодо мишачих TFPI

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

Приклад 2. Експресія й очищення анти-TFPI антитіл

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

Приклад 3. Визначення EC₅₀ й зв'язувальної афінності анти-TFPI антитіл.

Очищені Fab-антитіла використовувалися для визначення EC₅₀ анти-TFPI антитіл до людських або мишачих TFPI. EC₅₀ оцінювали в ELISA, так само, як описано вище. Результати аналізували, використовуючи SoftMax. Зв'язувальну афінність анти-TFPI антитіл визначали у дослідженні Biotec. Коротко, антиген або людські або мишачі TFPI, іммобілізували на CM5-чипах, використовуючи аміноз'єднувальний комплект (GE HealthCare) відповідно до інструкцій

виробника. Кількість іммобілізованого TFPI коригували до маси антигену, щоб одержати приблизно 300 RU. Антитіла Fabs аналізували в мобільній фазі при принаймні п'яти різних концентраціях (0,1, 0,4, 1,6, 6,4 й 25 нМ) очищених антитіл, використовуваних у дослідженні Біасоре. Кінетика й зв'язувальна афінність обчислювали, використовуючи Біасоре T100 оцінювальне програмне забезпечення.

Як показано в Таблиці 3, 24 анти-TFPI Fabs показали різні EC₅₀ щодо людських TFPI (0,09 до 792 нМ) і мишачих TFPI (0,06-1035 нМ) і афінність, визначена Біасоре, була відповідно різною щодо людських TFPI (1,25-1140 нМ). У дослідженні Біасоре Fabs щодо мишачих TFPI, варіація афінності була меншою (3,08 до 51,8 нМ).

Таблиця 3

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

Клони антитіла	Зв'язування EC ₅₀ (нМ)		Афінність (нМ)	
	hTFPI	mTFPI	hTFPI	mTFPI
TP-2A2	0,62	1035,88	6,57	29,8
TP-2A5	28,64	14,54	35,4	19,6
TP-2A8	0,09	0,06	1,25	3,08
TP-2B11	11,52	0,52	21,5	16,3
TP-2B3	0,84	20,18	7,40	27,0
TP-2C1	0,40	Негативний	2,64	Негативний
TP-2C7	0,60	0,60	2,01	9,33
TP-2E5	791,60	202,28	115	25,2
TP-2G5	342,52	871,34	42,1	16,1
TP-2G6	0,48	5,18	5,06	46,1
TP-2G7	23,48	Негативний	26,9	Негативний
TP-2G9	10,80	194,42	48,5	35,7
TP-2H10	2,18	32,40	10,2	11,5
TP-3A4	42,84	326,58	21,6	23,7
TP-3B4	35,76	34,62	14,1	20,4
TP-3C1	32,80	108,40	21,6	33,6
TP-3C2	59,00	956,68	17,1	28,5
TP-3G1	74,40	8,68	1140	49,1
TP-3G3	33,60	47,06	16,0	25,7
TP-4A9	0,17	117,68	7,60	Негативний
TP-4B7	0,74	2,64	15,8	51,8
TP-4E8	36,94	Негативний	35,9	ND
TP-4G8	846,92	Негативний	25,2	ND
TP-4H8	72,50	Негативний	32,2	ND

Приклад 4. Перетворення анти-TFPI Fab до IgG

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

Приклад 5 Селекція анти-TFPI нейтралізуючих антитіл

Анти-TFPI нейтралізуючі антитіла вибирали на основі їх інгібувальної активності TFPI за трьома експериментальними умовами. Активність TFPI вимірювали, використовуючи ACTICHROME® TFPI дослідження активності (American Diagnostica Inc, Stamford, CT), три стадії хромогенного дослідження для вимірювання здатності TFPI інгібувати каталітичну активність комплексу TF/FVIIa, щоб активувати фактор X до фактора Ха. Активність нейтралізації анти-

TFPI антитіла є пропорційною кількості відновленої генерації FXa. На першому етапі очищені анти-TFPI антитіла культивували з людським або мишачим рекомбінантним TFPI (R&D System) при визначених концентраціях. Після інкубації зразки змішували з TF/FVIIa й FX, і потім вимірювали залишкову активність комплексу TF/FVIIa, використовуючи SPECTROZYME® FXa, високоспецифічний fXa хромогенний субстрат. Цей субстрат розщеплювали тільки за допомогою FXa, генерованого у дослідженні, вивільняючи п-нітроаніліновий (pNA) хромофор, який вимірювали при 405 нм. Активність TFPI, представлену у зразку, інтерполювали від каліброваної кривої, побудованої з використанням відомих рівнів активності TFPI. Дослідження виконували способом граничних точок. У двох інших параметрах настроювання, анти-TFPI антитіла вводили в нормальну людську плазму або гемофільну плазму, і відновлену генерацію FXa вимірювали.

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

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

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

Система ROTEM (Pentapharm Gmb) включала інструмент із чотирма каналами, комп'ютер, стандартні плазми, активатори і доступні чашки та голки. Тромбеластографічні параметри гемостатичної системи ROTEM включали: Час коагуляції (СТ), що відбиває час реакції (час, необхідний, щоб одержати 2-мм амплітуду після ініціювання збору даних), необхідний для початку коагуляція крові; час утворення зсідка (CFT) і альфа-кут, щоб відбити поширення коагуляції, та максимальну амплітуду й максимальний пружний модуль, щоб відбити твердість зсідка. У дослідженні ROTEM оцінювали 300 мкл свіжої цитратної цільної крові або плазми. Усі компоненти відтворювали й змішували відповідно до інструкцій виробника, зі збором даних для періоду часу, необхідного для кожної системи. Коротко, зразки змішували видаленням/розподілом 300 мкл крові або плазми автоматизованою піпеткою в чаші ROTEM з 20 мкл CaCl₂ (200 ммоль), з наступним негайним змішуванням зразка та ініціюванням збору даних. Дані збирали протягом 2 годин, використовуючи керовану комп'ютером (версія 2,96 програмного забезпечення) систему ROTEM.

Зразковий результат дослідження ROTEM у виявленні впливу анти-TFPI антитіл на час скорочення коагуляції крові показаний на Фіг. 3 та 5. Фіг. 3 показує, що TP-2A8-Fab скорочував час коагуляції у людській гемофільній А плазмі або мишачій гемофільній А цільній крові, самостійно або в комбінації з рекомбінантним FVIII, коли система ROTEM була ініційована NATEM. Фіг. 5 показує, що анти-TFPI антитіла у форматі IgG (TP-2A8, TP-3G1, і TP-3C2) скорочують час коагуляції крові у порівнянні з негативним контролем мишачого антитіла IgG. Базуючись на цих результатах і розумінні в цій галузі, фахівець очікував би, що ці анти-TFPI антитіла також скорочують час коагуляції у комбінації з рекомбінантним FIX у порівнянні з одними тільки цими антитілами.

Приклад 8. In vitro функціональна активність анти-TFPI антитіл

Щоб досліджувати антитіла TFPI у блокуванні функції TFPI використовували як хромогенне дослідження ACTICHROME, так і подовжений протромбіновий час (dPT), щоб перевірити функціональну активність антитіл, отриманих від пенінгу й скринінгу. В обох дослідженнях моноклональні щурячі анти-TFPI антитіла (R&D System) використовували як позитивний контроль, і людські поліклональні Fab використовували як негативний контроль. У хромогенному дослідженні вісім з антитіл інгібували більш, ніж 50 % активності TFPI у порівнянні з моноклональним антитілом пацюка (Таблиця 4). У дослідженні dPT всі ці вісім анти-TFPI Fabs показали високий інгібувальний ефект, скорочуючи час коагуляції менше 80 секунд, і чотири з восьми Fabs скорочували dPT менше 70 секунд. Залежність дози чотирьох із представлених клонів у скороченні dPT показано на Фіг. 2. Однак, інші людські анти-TFPI Fabs з низькою або відсутньою інгібувальною активністю TFPI також скорочували час коагуляції у dPT. Наприклад, TP-3B4 і TP-2C7, показуючи менше, ніж 25 % інгібувальну активність, могли

скоротити dPT до менше ніж 70 секунд. Простий аналіз лінійної регресії інгібувальної активності та dPT пропонує істотну кореляцію ($p=0,0095$), але велике розходження (R квадрат = 0,258).

Таблиця 4

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

Клон	% інгібувальної активності hTFPI	dPT в гемо А плазмі (сек.)
анти-TFPI	100 %	63,5
TP-2B3	100 %	74,0
TP-4B7	100 %	53,9
TP-3G1	93 %	75,1
TP-3C2	92 %	68,9
TP-2G6	86 %	62,8
TP-2A8	100 %	57,9
TP-2H10	63 %	79,5
TP-2G7	55 %	72,2
TP-4G8	39 %	73,9
TP-2G5	36 %	73,2
TP-2A5	30 %	70,8
TP-4E8	29 %	71,9
TP-4H8	28 %	76,5
TP-3B4	25 %	69,1
TP-2A2	23 %	70,9
TP-2C1	21 %	70,9
TP-3G3	15 %	70,7
TP-2E5	0 %	79,0
TP-3A4	0 %	72,3
TP-3C1	0 %	72,3
TP-2B11	0 %	82,6
TP-2C7	0 %	62,5
TP-2G9	0 %	82,7
Необроб.	0 %	92,9

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

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

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

- 25 Приклад 10. Ефекти на ступінь виживання при моделі гемофільії А (НетА) у мишей з поперечним розрізом вени хвоста

Модель поперечного розрізу вени хвоста миші була встановлена для фармакологічної оцінки. Ця модель моделює широкий діапазон фенотипів геморагій, спостережуваних між

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

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

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

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

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

Приклад 13. Зв'язування інгібіторними анти-TFPI антитілами Kunitz домена 2 людських TFPI Вестерн-блотинг й ELISA використовувалися, щоб визначити, який домен (и) зв'язують TFPI інгібувальні антитіла. Рекомбінантний повної довжини людський TFPI або TFPI-домен використовували для цих досліджень. ELISA дослідження було подібне до Прикладу 3. У Вестерн-блотингу людські TFPI або домени додатково включали 4-12 % Bis-Tris SDS PAGE рухливий буфер MES (Invitrogen, Carlsbad, CA) і потім переносили на мембрану целюлози. Після інкубації із інгібувальними антитілами протягом 10 хвилин мембрану промивали три рази, використовуючи систему SNAPid (Millipore, Billerica, MA). HRP кон'юговані віслюкові анти-мишачі антитіла (Pierce, Rockford, IL) в 1-10000 розбавленні культивували з мембраною 10 хв. Після подібного кроку промивання мембрана була розвинена, використовуючи субстрат SuperSignal (Pierce, Rockford, IL). Беручи до уваги, що контрольний анти-Kunitz домен 1 антитіла зв'язується з повною довжиною TFPI, зрізаний TFPI й домени, інгібувальні анти-TFPI антитіла тільки зв'язуються з TFPI, що містить домен Kunitz 2. Це вказує, що зв'язування з Kunitz доменом 2 необхідно для інгібувальної функції антитіла.

Таблиця 5

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

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

У той час як даний винахід був описаний відносно певних втілень і прикладів, потрібно мати на увазі, що різні модифікації й зміни можуть бути зроблені і замінені еквівалентними, не відступаючи від суті й змісту винаходу. Опис й приклади повинні, відповідно, бути розцінені як

ілюстративні, ніж такі, що обмежують обсяг винаходу. Крім того, всі статті, книги, заявки на патент й патенти, згадані тут, включені посиланням у всій повноті.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

5 <110> Баєр Хелскер ЛЛСІ

ВАНГ Жуожі

МЕРФІ Джон

ПАН Джунлянг

ДЖЯНГ Хейян

10 ЛІУ Вінг

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

15 <130> MSB-7329 PCT

<150> US 61/085,980

<151> 2008-08-04

20 <160> 430

<170> Patentin version 3.5

<210> 1

25 <211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

<400>

30

gatatcgaac	tgacccagcc	gccttcagtg	agcgttgcac	caggtcagac	cgcgcgatc	60
tcgtgtagcg	gcgataatat	tcgtacttat	tatgttcatt	ggtagccagca	gaaacccggg	120
caggcgccag	ttgttgat	ttatggtgat	tctaagcgtc	cctcaggcat	cccggaacgc	180
tttagcggtat	ccaacagcgg	caacaccgcg	accctgacca	tttagcggtac	tcaggcgga	240
gacgaagcgg	attattattg	ccagtccttat	gattctgagg	ctgattctga	gggtgtttggc	300
ggcggtcacga	agttaacctg	tcttggtccag				330

<210> 2

<211> 110

35 <212> Білок

<213> Людина

<400> 2

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

40

<210> 3

<211> 365
<212> ДНК
<213> Людина

5 <400>

```
caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aataatgcta tgaattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttatg atggtagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtcaggct      300
ggtgggttga cttattctta tactgatgtt tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc      360
tcagc                                         365
```

10 <210> 4
<211> 121
<212> Білок
<213> Людина

15 <400> 4

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

20 <210> 5
<211> 327
<212> ДНК
<213> Людина

25 <400> 5

```
gatatogaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatat tcctgagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat tcatgggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcgga      240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttt gatgctggtt cttattttgt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                         327
```

30 <210> 6
<211> 109
<212> Білок
<213> Людина

<400> 6

```

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

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

```

5
 <210> 7
 <211> 353
 <212> ДНК
 <213> Людина

10
 <400> 7

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgggt cttgggtgcg ccaagccct      120
gggaagggtc tcgagtgggt gacggttatt tctggttctg gtagctctac ctattatgcg      180
gatagcgtga aaggccgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg      240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg tgtaaatatt      300
tctactcatt ttgatgtttg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agc      353

```

15
 <210> 8
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Людина

20
 <400> 8

```

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

```

25
 <210> 9
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина
 <400> 9

```

gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgcaac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataagat tggttctaag tatgtttatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgattct aatcgccct caggcatccc ggaacgcttt 180
agcggatcca acagcggcaa caccgcgacc ctgaccatta gcggcactca ggcggaagac 240
gaagcggatt attattgcgc ttcttatgat tctatttatt cttattgggt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

```

5
 <210> 10
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 10

```

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

```

15
 <210> 11
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 11

```

cagggtgcaat tgggtgaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct cgttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atcatttctt cttctagcga gacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtcttatg 300
ggttatggtc attattatcc ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 365
tcagc 365

```

20
 <210> 12
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 12

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

5
 <210> 13
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 13

10
 gatatcgaac tgaccacagcc gccttcagtg agcgttgacac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcgc gcgataatct tcgtaattat tatgctcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttgttgatgat ttattatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 tttagcggat ccaacagcgg caacacgcgc accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gatgatggtg ttctgtgtt tggcggcggc 300
 acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

15
 <210> 14
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 14

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

25
 <210> 15
 <211> 353
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 15

```

caggtgcaat tgggtggaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttcgt tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atccgtgggt cttctagctc tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaagtat      300
cgttattggt ttgattattg gggccaaggc accctgggtga cggttagctc agc      353

```

<210> 16

<211> 117

5 <212> Білок

<213> Людина

<400> 16

```

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

```

<210> 17

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 17

```

gatatcgaaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgccac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcgc gcgataagct tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccagc ttcttgatgat ttatggtgat gataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgc caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgc attattattg ccaggcttgg gggtctattt ctcgttttgt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag      327

```

<210> 18

<211> 109

<212> Білок

<213> Людина

<400> 18

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

5
 <210> 19
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 19

10
 cagggtgcaat tgggtggaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttact tcttattcta tgaattgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atctcttata ctggtagcaa taccattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtgctttt 300
 cttggttata aggagtotta ttttgatatt tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc 360
 tcagc 365

15
 <210> 20
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 20

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

25
 <210> 21
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 21

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcggttgac caggtcagac cgcgcggtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatct tggtaataag tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg      120
caggcgccag ttcttgatgat ttattatgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg actcctggtt ctaatactat ggtgtttggc      300
ggcggcacga ggттаaccgt tcttgccag                                     330

```

5

<210> 22

<211> 110

<212> Білок

<213> Людина

10

<400> 22

```

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

```

15

<210> 23

<211> 350

<212> ДНК

<213> Людина

20

<400> 23

```

cagggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattcta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
tctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atcaagggtt ctggtagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatggt      300
ggtcttattg atgtttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctcagc                                     350

```

<210> 24

<211> 116

<212> Білок

<213> Людина

25

<400> 24

30

```

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

```

```

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

```

<210> 25
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 25

```

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc      60
ctgagctgca gagcgagcca gaatattggt tctaattatc tggcttggtta ccagcagaaa      120
ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat ggtgcttcta ctgctgcaac tgggggtcccg      180
gcgcgtttta acggctctgg atccggcaacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa      240
cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagcttaatt ctattcctgt tacctttggc      300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg                                     330

```

<210> 26
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 26

```

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

```

<210> 27
 <211> 374
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 27

```

caggtgcaat tgcaacagtc tggtcggggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtaggct cgagtggtct ggcatgatct attatcgtag caagtgggat      180
aactcttatg cggtagagcg gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgtactatgt ctaagtatgg tggtcctggg atggatgttt ggggccaagg caccctgggt      360
acggttagct cagc

```

5
 <210> 28
 <211> 124
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 28

```

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

```

10

<210> 29
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

15

<400> 29

```

gatategaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggtaattat tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat atgaatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttat gatgctggtg ttaagcctgc tgtgtttggc      300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag
330

```

20

<210> 30
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

25

<400> 30

```

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

```

<210> 31

<211> 355

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 31

```

caggtgcaat tggtagaaag cggcggcggc ctggtgcacc gggcggcagc ctgcgtctga      60
gctgcgcggc ctccggattt accttttcta attattctat gacttgggtg cgccaagccc      120
ctgggaaggg tctcgagtgg gtgagcggta tctcttataa tggtagcaat acctattatg      180
cggatagcgt gaaaggccgt tttaccattt cacgtgataa ttcgaaaaac accctgtatc      240
tgcaaatgaa cagcctgcgt gcggaagata cggcgcgtgta ttattgcgcg cgtatttatt      300
atatgaatct tcttgctggt tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc tcagc      355

```

<210> 32

<211> 118

<212> Білок

<213> Людина

<400> 32

```

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

```

<210> 33

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 33

```

gatatcgaac tgaccacagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatct tcgtgggttat tatgcttctt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgtgat ttatgaggat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gattctcctt atgttcatgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

```

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

<400> 34

```

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

```

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

<400> 35

```

cagggtgcaat tgggttcagag cggcgcggaag gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagt 60
agctgcaaaag cctccggata tacctttact ggtaattcta tgcattgggt cgcgcaagcc 120
cctgggcaagg gtctcgagtg gatgggcaact atctttccgt atgatggcac tacgaagtac 180
gcgcagaagt ttcaggggcg ggtgaccatg acccgtgata ccagcattag caccgcgtat 240
atggaactga gcagcctgcg tagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggtgt 300
cattcttatt ttgattattg gggccaaggc accctgggtga cggtttagctc agc 353

```

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

<400> 36

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

<210> 37

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 37

gatatccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcga	gcgtgggtga	tcgtgtgacc	60
attacctgca	gagcgagcca	gtctattcgt	tcttatctgg	cttggtacca	gcagaaacca	120
ggtaaagcac	cgaaactatt	aatttataag	gcttctaatt	tgcaaagcgg	gggtcccgtcc	180
cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct	240
gaagactttg	cggtttatta	ttgccatcag	tattctgatt	ctcctgttac	ctttggccag	300
ggtacgaaag	ttgaaaattaa	acgtacg				327

<210> 38

<211> 109

<212> Білок

<213> Людина

<400> 38

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

<210> 39

<211> 365

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 39

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcca ttcccgga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgagg ttggattcgc      120
cagtcctctg ggcgtggcct cgagtggtct ggcattgatc atcatcgtag caagtgggtat      180
aacgattatg cgggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtata ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgttattctt ctattgggtc tatggattat tggggccaag gcaccctggt gacgggttagc      360
tcagc                                     365

```

5
 <210> 40
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 40

```

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

```

15
 <210> 41
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

20
 <400> 41

```

gatatacgaac tgaccacagcc gccttcagtg agcgttgacac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcgc gcgattctat tggttcttat tatgctcatt ggtaccagca gaaaccggg      120
cagggcgccag ttcttgatgat ttattatgat tctaagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgag accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccaggcttat actggtcagt ctatttctcg tgtgtttggc      300
ggcgggcacga agttaaccgt tcttgccag                                     330

```

25
 <210> 42
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 42

```

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

```

<210> 43

<211> 353

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 43

```

cagggtgcaat tgggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcgag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccgatt taccttttct ccttatgtta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagctct atctcttctt cttctagcaa taccattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtggtgat      300
tcttatatgt atgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc agc      353

```

<210> 44

<211> 117

<212> Білок

<213> Людина

<400> 44

```

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

```

<210> 45

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 45

```

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagcgagcca ggatattcgt aataatctgg ctgggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgct gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc      180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag cgtaatggtt ttcctcttac ctttggccag      300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg                                327

```

5
 <210> 46
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 46

```

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

```

15
 <210> 47
 <211> 365
 <212> ДНК
 <213> Людина

20
 <400> 47

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttgggg ttggattcgc      120
cagtcctcctg ggcgtggcct cgagtggctg ggcattatct attatcgtag caagtgggat      180
aaccattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cgcccggtga ttattgcgcg      300
cgttctaatg ggtctggtta ttttgattat tggggccaag gcaccctggt gacggtttagc      360
tcagc                                365

```

25
 <210> 48
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 48

```

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

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

```

5
 <210> 49
 <211> 342
 <212> ДНК
 <213> Людина

10
 <400> 49

```

gatatcgtga tgaccagag cccactgagc ctgccagtga ctccgggcca gcctgcgagc 60
attagctgca gaagcagcca aagcctgctt cattctaata gctataactta tctgtcttgg 120
taccttcaaa aaccaggtca aagcccgagc ctattaattt atcttggttc taatcgtgcc 180
agtgggggtcc cggatcggtt tagcggtctt ggatccggca ccgattttac cctgaaaatt 240
agccgtgtgg aagctgaaga cgtgggcgtg tattattgcc agcagtatga taatgctcct 300
attacctttg gccagggtac gaaagttgaa attaaacgta cg 342

```

15
 <210> 50
 <211> 114
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 50

```

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

```

20
 <210> 51
 <211> 371
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 51

cagggtgcaat	tgcaacagtc	tgggtccgggc	ctgggtgaaac	cgagccaaac	cctgagcctg	60
acctgtgcga	tttccggaga	tagcgtgagc	tctaattctg	ctgcttgggg	ttggattcgc	120
cagtctcctg	ggcgtggcct	cgagtggctg	ggccttatct	attatcgtag	caagtgggat	180
aacgattatg	cgggtgagcgt	gaaaagccgg	attaccatca	acccggatac	ttcgaaaaac	240
cagtttagcc	tgcaactgaa	cagcgtgacc	ccggaagata	cggccgtgta	ttattgcgcg	300
cgttttggtg	atactaatac	taatggtact	gatggttggg	gccaaaggac	cctgggtgacg	360
gtagctcag	c					371

5 <210> 52
 <211> 123
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 52

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

15 <210> 53
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 53

gatatcgcac	tgacccagcc	agcttcagtg	agcggctcac	caggtcagag	cattaccatc	60
tcgtgtacgg	gtactagcag	cgatattggt	ggttataatt	atgtgtcttg	gtaccagcag	120
catcccggga	aggcgcgaa	acttatgatt	tatggtgtta	attatcgtag	ctcaggcgtg	180
agcaaccgtt	ttagcggatc	caaaagcggc	aacaccgcga	gcctgaccat	tagcggcctg	240
caagcgggaag	acgaagcggg	ttattattgc	tcttctgctg	ataagtttac	tatgtctatt	300
gtgtttggcg	gcggcacgaa	gttaaccgtt	cttggccag			339

25 <210> 54
 <211> 113
 <212> Білок
 <213> Людина

30 <400> 54

```

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

```

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

<400> 55

```

gacctgtgcg atttccggag atagcgtgag ctctaattct gctgcttggg gttggattcg      60
ccagtctcct gggcgtggcc togagtggct gggcatgata tattatcgta gcaagtggta      120
taacgattat gcggtgagcg tgaaaagccg gattaccatc aaccgcggata cttcgaaaaa      180
ccagtttagc ctgcaactga acagcgtgac cccggaagat acggcctgtg attattgcgc      240

gcgtgttaat cagtatactt cttctgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacgggtag      300
ctcagc      306

```

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

<400> 56

```

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

```

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

<400> 57

gatatccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcga	gcgtgggtga	tcgtgtgacc	60
attacctgca	gagcgagcca	gcctatattat	aattctctgt	cttggtacca	gcagaaacca	120
ggtaaagcac	cgaaactatt	aatttatggg	gtttctaatt	tgcaaagcgg	gggtcccgtcc	180
cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct	240
gaagactttg	cggtttatta	ttgccttcag	gttgataatc	ttcctattac	ctttggccag	300
ggtacgaaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

5 <210> 58
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 58

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

15 <210> 59
 <211> 374
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 59

caggtgcaat	tgcaacagtc	tggtccgggc	ctggtgaaac	cgagccaaac	cctgagcctg	60
acctgtgcga	tttccggaga	tagcgtgagc	tctaattctg	ctgcttggtc	ttggattcgc	120
cagtctcctg	ggcgtggcct	cgagtggctg	ggcatgatct	tttatcgtag	caagtggaaat	180
aacgattatg	cggtgagcgt	gaaaagccgg	attaccatca	acccggatac	ttcgaaaaaac	240
cagtttagcc	tgcaactgaa	cagcgtgacc	cgggaagata	cggccgtgta	ttattgcgcg	300
cgtgttaatg	ctaattggtta	ttatgcttat	gttgatcttt	ggggccaagg	caccctggtg	360
acggttagct	cagc					374

25 <210> 60
 <211> 124
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 60

```

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

```

5
 <210> 1
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 61

```

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgagacc 60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctcagtatc tggcttggtta ccagcagaaa 120
ccaggtcaag caccgctctt attaatattat gctgcttctt ctgctgcaac tgggggtccc 180
gcgcgtttta gcggctcttg atccggcacg gattttacc caggattcta atcttctctgc 240
cctgaagact ttgcgggttta ttattgccag caggattcta atcttctctgc 300
cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

```

10

15
 <210> 62
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 62

```

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

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

```

20

25
 <210> 63
 <211> 351
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 63

```

caggtgcaat tgggtgaaag cggcgccggc ctggtgcaac cggcgccgag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttat aagtatgcta tgcattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggg atccagtatg atggtagcta tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttattat      300
tgtaagtgtg ttgatctttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a          351

```

5
 <210> 64
 <211> 117
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 64

```

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

```

15
 <210> 65
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

20
 <400> 65

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatat tcgtaagttt tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggtagt aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtccttat gattctaagt ttaataactgt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag          327

```

25
 <210> 66
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 66

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

<210> 67
 <211> 359
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 67

caggtgcaat	tggtggaag	cggcggcggc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cctccggatt	taccttttct	tcttatgcta	tgaattgggt	gcgccaagcc	120
cctgggaagg	gtctcgagtg	ggtgagcgct	atcctttctg	atggtagctc	tacctcttat	180
gcggatagcg	tgaaggcccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgttatcct	300
gattgggggt	ggtatactga	tgtttggggc	caaggcaccc	tggtgacggt	tagctcagc	359

<210> 68
 <211> 119
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 68

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

<210> 69
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 69

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgatgctct tcgtaagcat tatgtttatt ggtaccagca gaaacccggg    120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc    180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa    240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat gataagcctt atcctattct tgtgtttggc    300
ggcggcacga agttaaccgt tcttggccag                                     330

```

5 <210> 70
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 70

```

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

```

15 <210> 71
 <211> 356
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 71

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc    120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat atctcttatt ctggtagcaa tacctattat    180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat    240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgttggc    300
tattattatg gttttgatta ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc      356

```

25 <210> 72
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 72

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

<210> 73

<211> 330

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 73

gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gaatgtttct tctaattatc tggcttggtta ccagcagaaa 120
 ccaggtcaag caccgcgtct attaatattat gatgcttcta atcgtgcaac tgggggtcccg 180
 gcgcgtttta gcggctctgg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa 240
 cctgaagact ttgcggttta ttattgccag cagttttatg attctctca gacctttggc 300
 cagggtacga aagttgaaat taaacgtacg 330

10

<210> 74

<211> 110

<212> Білок

15 <213> Людина

<400> 74

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

20

<210> 75

<211> 365

<212> ДНК

<213> Людина

25

<400> 75

```

caggtgcaat tgcaacagtc tggtecgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcca ttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtaggct cgagtggtct ggctttatct attatcgtag caagtgggat      180
aacgattatg cggtagagcg gaaaagccgg attaccatca acccggtata ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgtcataatc ctgactctgg ttttgattat tggggccaaag gcaccctggt gacgggttagc      360
tcagc

```

5 <210> 76
 <211> 121
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 76

```

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

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

```

15 <210> 77
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 77

```

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccgggcga acgtgcgacc      60
ctgagctgca gagcgagcca gtatgttact tcttcttata tggtttggtg ccagcagaaa      120
ccaggtcaag caccgcgtct attaatattt ggcttctctc gtgcaactgg ggtcccggcg      180
cgttttagcg gctctggatc cggcaacgat tttaccctga ccattagcag cctggaacct      240
gaagactttg cgacttatta ttgccagcag tattcttctt ctctatttac ctttgccag      300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg
327

```

25 <210> 78
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 78

```

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

```

<210> 79

<211> 362

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 79

```

cagggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggtctg ggcattatct attatcgtag caagtgggat      180
aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtatac ttcgaaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgtcattcta tggttggttt tgatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca      360
gc

```

10

<210> 80

<211> 120

<212> Білок

15 <213> Людина

<400> 80

```

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

```

20

<210> 81

<211> 330

<212> ДНК

<213> Людина

25

<400> 81

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgataatct tggtagctat tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgatgat ttatggatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattctaata atgagtctat tgtgtttggc      300
ggcggcacga agttaaccgt tcttgccag      330

```

5
 <210> 82
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 82

```

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

```

15
 <210> 83
 <211> 368
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 83

20

```

cagggtgcaat tggtaggaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc      120

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

```

25
 <210> 84
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 84

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

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

<400> 85

gatatcgcac tgaccagcc agcttcagtg agcggctcac caggtcagag cattaccatc 60
 tcgtgtacgg gtactagcag cgatcttggt gggtttaata ctgtgtcttg gtaccagcag 120
 catcccgga aggcgcgaa acttatgatt tattctgttt ctctcgtcc ctcaggcgtg 180
 agcaaccgtt ttagcggatc caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
 caagcgggaag acgaagcggg ttattattgc cagtcttatg atcttaataa tcttggtgtt 300
 ggcgcgcgca cgaagttaac cggtcttggtc cag 333

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

<400> 86

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

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

<400> 87

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat tcttatgcta tgacttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct atcaagtctg atggtagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggcgg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtaatgat      300
tctggttggt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc      353

```

<210> 88

<211> 117

5 <212> Білок

<213> Людина

<400> 88

```

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

```

10

<210> 89

<211> 330

15 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 89

```

gatatcgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctgt ctccggggcga acgtgcgacc      60
ctgagctgca gagcgagcca gtctgtttct tctttttatc tggettggta ccagcagaaa      120
ccaggtcaag caccggtctc attaatattt ggttcttctt ctcgtagcaac tgggggtccc      180
gcgcgtttta gcggctcttg atccggcacg gattttaccc tgaccattag cagcctggaa      240
cctgaagact ttgcgactta ttattgccag cagtatgatt ctactccttc tacctttggc      300
cagggtagca aagttgaaat taaacgtacg      330

```

20

<210> 90

<211> 110

<212> Білок

<213> Людина

25

<400> 90

```

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

```

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

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

<400> 91

caggtgcaat	tgcaacagtc	tggtccgggc	ctggtgaaac	cgagccaaac	cctgagcctg	60
acctgtgcga	tttccggaga	tagcgtgagc	tctaattggtg	ctgcttgggg	ttggattcgc	120
cagtctcctg	ggcgtggcct	cgagtggctg	ggctttatct	atcgtcgtag	caagtgggat	180
aactcttatg	cggtgagcgt	gaaaagccgg	attaccatca	accgggatac	ttcgaaaaac	240
cagtttagcc	tgcaactgaa	cagcgtgacc	ccggaagata	cggccgtgta	ttattgcgcg	300
cgtcaggatg	gtatgggtgg	tatggattct	tggggccaag	gcaccctggt	gacggtttagc	360
tcagc						365

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

<400> 92

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

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

<400> 93

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgcac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataatat tggttctcgt tatgcttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
caggcgccag ttgttgatgat ttatgatgat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg cgctgcttat actttttatg ctcgtactgt gtttggcggc 300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag 327

```

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

<400> 94

```

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

```

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

<400> 95

```

cagggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattattatc tttcttggtg gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggg atctcttata atggtagctc taccaattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtatgtgg 300
cgttattctc ttggtgctga ttcttggggc caaggcaccg tgggtgacggg tagctcagc 359

```

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

<400> 96

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

<210> 97

<211> 327

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 97

gatatcgaac tgaccacagcc gccttcagtg agcgttgacac caggtcagac cgcgcgtatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatat tggttctaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttgttgatgat ttatgaggat tctgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg gataagtctg agggttatgt gtttggcggc 300
 ggacacgaagt taaccgttct tggccag 327

10

<210> 98

<211> 109

15 <212> Білок

<213> Людина

<400> 98

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

20

<210> 99

<211> 371

<212> ДНК

<213> Людина

25

<400> 99

```

caggtgcaat  tgggtgaaag  cggcgggcggc  ctggtgcaac  cggcgggcag  cctgcgtctg      60
agctgcgcgg  cctccggatt  tacctttaat  aataatgcta  tttcttgggt  gcgccaagcc     120
cctgggaagg  gtctcgagtg  ggtgagcgct  atcaattctt  cttctagctc  tacctcttat     180
gcggatagcg  tgaaaggccg  ttttaccatt  tcacgtgata  attcgaaaaa  caccctgtat     240
ctgcaaatga  acagcctgcg  tgcggaagat  acggccgtgt  attattgcgc  gcgtgggtcat    300
catcgtggtc  attcttgggc  ttcttttatt  gattattggg  gccaaaggcac  cctggtgacg     360
gttagctcag  c

```

5
 <210> 100
 <211> 123
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 100

```

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

```

15
 <210> 101
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Людина

20
 <400> 101

```

gatatcgaac  tgacccagcc  gccttcagtg  agcgttgcac  caggtcagac  cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg  gcgataatct  tcgtgataag  tatgcttctt  ggtaccagca  gaaacccggg     120
caggcgccag  ttcttgtgat  ttattctaag  tctgagcgct  cctcaggcat  cccggaacgc     180
tttagcggat  ccaacagcgg  caacaccgcg  accctgacca  ttagcggcac  tcaggcggaa     240
gacgaagcgg  attattattg  ctcttcttat  actcttaatc  ctaatcttaa  ttatgtgttt     300
ggcggcgcca  cgaagttaac  cgttcttggc  cag
333

```

25
 <210> 102
 <211> 111
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 102

```

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

```

<210> 103

<211> 347

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 103

```

caggtgcaat tgggtgaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct tcttattgga tgcattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagctct atctcttatg attctagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcgtgtg attattgcgc gcgttatggt      300
ggtatggatt attggggcca aggcaccctg gtgacggtta gctcagc      347

```

10

<210> 104

<211> 115

15 <212> Білок

<213> Людина

<400> 104

```

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

```

20

<210> 105

<211> 327

25 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 105

gatatcgaac	tgaccagcc	ggcttcagt	agcgttgac	caggtcagac	cgcgcgatc	60
tcgtgtagcg	gcgataatct	tcgttctaag	tatgctcatt	ggtaccagca	gaaacccggg	120
caggcgccag	ttcttgat	ttatggat	aataatcgtc	cctcaggcat	cccggaacgc	180
tttagcgat	ccaacagcg	caacacgcg	accctgacca	ttagcggaac	tcaggcgga	240
gacgaagcg	attattattg	ctctgcttat	gctatgggtt	cttctcctgt	gtttggcggc	300
ggcacgaagt	taaccgttct	tgccag				327

5 <210> 106
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 106

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

15 <210> 107
 <211> 356
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 107

cagggtgcaat	tggtggaaag	cgggcgccgc	ctggtgcaac	cgggcgccag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cctccgatt	tacctttct	tcttatggta	tgcatgggt	gcgccaagcc	120
cctgggaagg	gtctcgagt	ggtgagcaat	atctcttata	tggttagcaa	taccaattat	180
gcggatagcg	tgaaaggccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtggtctt	300
tttctggtt	attttgatta	ttggggccaa	ggcaccctgg	tgacggttag	ctcagc	356

25 <210> 108
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 108

```

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

```

<210> 109

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 109

```

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagcgagcca gaatatctct aattatctga attggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt acttctctct tgcaaagcgg ggtcccgctcc      180
cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tatggaata atcctactac ctttgccag      300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg      327

```

<210> 110

<211> 109

<212> Білок

<213> Людина

<400> 110

```

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

```

<210> 111

<211> 377

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 111

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tctaattggtg ctgcttgggg ttggattcgc      120
cagtctcctg ggctggcct cgagtggtctg ggccatatct attatcgtag caagtgggat      180
aactcttatg cggtagagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgttgggggtg gtattcatga tggatgatatt tattttgatt attggggcca aggcaccctg      360
gtgacgggta gctcagc

```

<210> 112

<211> 125

5 <212> Білок

<213> Людина

<400> 112

```

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

```

<210> 113

<211> 327

<212> ДНК

15 <213> Людина

<400> 113

```

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagcgagcca gtctattact aattatctga attggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgat gtttctaatt tgcaaagcgg gggtcccgctc      180
cgtttttagcg gctctggatc cggcaactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattctggtt atcctcttac ctttggccag      300
ggtacgaaag ttgaaattaa acgtacg

```

<210> 114

<211> 109

<212> Білок

<213> Людина

<400> 114

```

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

```

<210> 115

<211> 362

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 115

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tcttcttctg ctgcttggtc ttggattcgc      120
cagtctcctg ggcgtggcct cgagtggtct ggcatgatct attatcgtag caagtgggat      180
aaccattatg cggtagagct gaaaagccgg attaccatca acccggatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgtggtggtt ctggtgttat ggatgtttgg ggccaaggca ccctggtgac ggtagctca      360
gc                                          362

```

<210> 116

<211> 120

<212> Білок

<213> Людина

<400> 116

```

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

```

<210> 117

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 117

gatataccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcga	gcgtgggtga	tcgtgtgacc	60
attacctgca	gagcgagcca	gtctattaat	ccttatctga	attggtacca	gcagaaacca	120
ggtaaagcac	cgaaactatt	aatttatgct	gcttctaatt	tgcaaagcgg	ggccccgtcc	180
cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct	240
gaagactttg	cggtttatta	ttgccagcag	cttgataatc	gttctattac	ctttggccag	300
ggtagcgaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

5 <210> 118
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 118

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

<210> 119
 <211> 371
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 119

20

caggtgcaat	tgcaacagtc	tggtccgggc	ctggtgaaac	cgagccaaac	cctgagcctg	60
acctgtgcga	tttccggaga	tagcgtgagc	tctaattctg	ctgcttgggg	ttggattcgc	120
cagtctcctg	ggcgtggcct	cgagtggctg	ggcgttatct	attatcgtag	caagtgggat	180
aacgattatg	cggtgagcgt	gaaaagccgg	attaccatca	acccggatac	ttcgaaaaac	240
cagtttagcc	tgcaactgaa	cagcgtgacc	ccggaagata	cggccgtgta	ttattgcgcg	300
cgtgctcgtg	ctaagaagtc	tggtggtttt	gattattggg	gccaaggcac	cctggtgacg	360
gttagctcag	c					371

<210> 120
 <211> 123
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 120

25

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

5
 <210> 121
 <211> 330
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 121

10	gatatcgaac	tgaccagcc	gccttcagt	agcgttcac	caggtcagac	cgcggtatc	60
	tctgttagcg	gcgattctct	tggttctaag	tttgctcatt	ggtagcagca	gaaacccggg	120
	caggcgccag	ttcttgat	ttatgatgat	tctaatactc	cctcaggcat	cccggaaacgc	180
	tttagcggat	ccaacagcgg	caacacccgg	accctgacca	ttagcggcac	tcaggcggaa	240
	gacgaagcgg	attattattg	ctctacttat	acttctcgtt	ctcattctta	tgtgtttggc	300
	ggcggcacga	agttaaccgt	tcttgccag				330

15
 <210> 122
 <211> 110
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 122

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

20
 <210> 123
 <211> 350
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 123

```

caggtgcaat  tgggtgaaag  cggcgccggc  ctggtgcaac  cggcgccag  cctgcgtctg      60
agctgcgcgg  cctccggatt  taccttttct  tcttatgett  cttgggtgcg  ccaagccct      120
gggaagggtc  tcgagtgggt  gagcgggtatc  tctggtgatg  gtagcaatac  ccattatgcg      180
gatagcgtga  aaggccgttt  taccatttca  cgtgataatt  cgaaaaacac  cctgtatctg      240
caaatgaaca  gcctgcgtgc  ggaagatacg  gccgtgtatt  attgcgcgcg  ttatgataat      300
ttttattttg  atgtttgggg  ccaaggcacc  ctggtgacgg  ttagctcagc      350

```

5
 <210> 124
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 124

```

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

```

15
 <210> 125
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

20
 <400> 125

```

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

```

25
 <210> 126
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 126

```

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

```

<210> 127

<211> 377

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 127

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct aattatgcta tgacttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctcttctg ttggtagcaa tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtcctact      300
aaggctggtc gtacttggtg gtggggtcct tatatggatg tttggggcca aggcaccctg      360
gtgacgggta gtcacgc      377

```

<210> 128

<211> 125

<212> Білок

<213> Людина

<400> 128

```

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

```

<210> 129

<211> 312

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 129

gatatcgaac	tgacccagcc	gccttcagtg	agcgttgcac	caggtcagac	cgcgcgatc	60
tcgtgtagcg	gcgataatat	tggttccttat	tttgcttctt	ggtagcagca	gaaacccggg	120
caggcgccag	ttcttgatg	ttatgatgat	tctaatacgtc	cctcaggcat	cccggaaacgc	180
tttagcggat	ccaacagcgg	caacacccgg	accctgacca	ttagcggcac	tcaggcggaa	240
gacgaagcgg	attattattg	cgagggttct	aatgtgtttg	gcggcggcac	gaagttaacc	300
gttcttggcc	ag					312

5 <210> 130
 <211> 104
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 130

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

15 <210> 131
 <211> 368
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 131

cagggtgcaat	tggttcagag	cgggcgaggaa	gtgaaaaaac	cgggcgaaaag	cctgaaaatt	60
agctgcaaag	gttccggata	ttcctttact	gattattgga	ttggttgggt	gcgccagatg	120
cctgggaagg	gtctcgagtg	gatgggcatt	atccagccgt	ctgatagcga	taccaattat	180
tctccgagct	ttcagggccca	ggtgaccatt	agcgcgagata	aaagcattag	caccgcgtat	240
cttcaatgga	gcagcctgaa	agcgagcgat	acggccatgt	attattgcgc	gcgttttatg	300
tggtggggta	agtatgattc	tggttttgat	gtttggggcc	aaggcaccct	ggtgacggtt	360
agctcagc						368

25 <210> 132
 <211> 122
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 132

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

<210> 133

<211> 327

5

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 133

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgataatct tccttctaag tctgtttatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgat ttatggtgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gacgaagcgg attattattg ccagtcttgg acttctcgtc ctatgggtgt gtttggcggc 300
 ggcaacgaagt taaccgttct tggccag 327

10

<210> 134

<211> 109

<212> Білок

15

<213> Людина

<400> 134

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

20

<210> 135

<211> 353

<212> ДНК

<213> Людина

25

<220>

<221> misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> н е а, с, g, або t

<400> 135

5

caggtgcaat	tggtggaaag	cgggcgggcg	ctggtgcaac	cgggcgggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cctccggatt	taccttttct	tcttattcta	tgcatagggt	gcgccaagcc	120
cctgggaagg	gtctcgagtg	ggtgagcggt	atctcntatt	cttctagctt	tacctattat	180
gcggatagcg	tgaagggccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtgctctt	300
ggtggtggtg	ttgattattg	gggccaaggc	accctggtga	cggtagctc	agc	353

<210> 136

<211> 117

10

<212> Білок

<213> Людина

<400> 136

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

15

<210> 137

<211> 327

<212> ДНК

20

<213> Людина

<400> 137

gatatccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcg	gcgtgggtga	tcgtgtgacc	60
attacctgca	gagcgagcca	gggtatttct	tcttatctgc	attggtacca	gcagaaacca	120
ggtaaagcac	cgaaactatt	aatttatggt	gcttctactt	tgcaaagcgg	ggtcccgtcc	180
cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct	240
gaagactttg	cgacttatta	ttgccagcag	cagaatggtt	atccttttac	ctttggccag	300
ggtacgaaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

25

<210> 138

<211> 109

<212> Білок

<213> Людина

30

<400> 138

```

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

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

```

<210> 139

<211> 374

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 139

```

cagggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcga tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg gtggttgggg ttggattcgc      120
cagtctcctg ggctggcct cgagtggctg ggcttatct attatcgtag caagtggat      180
aacgcttatg cggtagcgt gaaaagccgg attaccatca acccggtac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggcgtgta ttattgcgcg      300
cgttatcttg gttctaattt ttatgtttat tctgatgttt ggggccaaag caccctgggtg      360
acggtagct cagc                                     374

```

<210> 140

<211> 124

<212> Білок

<213> Людина

<400> 140

```

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

```

<210> 141

<211> 327

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 141

gatatccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcga	gcgtgggtga	tcgtgtgacc	60
attacctgca	gagcgagcca	gaatattcat	tctcatctga	attggtacca	gcagaaacca	120
ggtaaagcac	cgaaactatt	aatttatgat	gcttcttctt	tgcaaagcgg	ggccccgtcc	180
cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct	240
gaagactttg	cgtttatta	ttgccagcag	tattatgatt	atcctcttac	ctttggccag	300
ggtacgaaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

5 <210> 142

<211> 109

<212> Білок

<213> Людина

10 <400> 142

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

<210> 143

15 <211> 353

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 143

20

caggtgcaat	tggtggaaaag	cggcgggcggc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cctccggatt	taccttttct	tcttattcta	tgtcttgggt	gcgccaagcc	120
cctgggaagg	gtctcgagt	ggtgagctct	atctcttctt	cttctagcaa	tacctattat	180
ggggatagcg	tgaaaggccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	cacctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggcctgt	attattgcgc	gcgtatgcat	300
tataagggta	tggatatttg	gggccaaggc	accctggtga	cggttagctc	agc	353

<210> 144

<211> 117

25 <212> Білок

<213> Людина

<400> 144

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

<210> 145

<211> 324

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 145

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

<210> 146

<211> 108

<212> Білок

<213> Людина

<400> 146

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

<210> 147

<211> 350

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 147

caggtgcaat	tggtggaag	cggcggcgcc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcg	cctccgatt	tacotttaat	tcttattata	tgtcttggt	gcgccaagcc	120
cctgggaagg	gtctcgagt	ggtgagcaat	atctcttctt	ctggtagcaa	taccaattat	180
gcggatagcg	tgaaaggccg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtgttcat	300
tatgggtttg	atttttgggg	ccaaggcacc	ctggtgacgg	ttagctcagc		350

5 <210> 148
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 148

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

15 <210> 149
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 149

gatatcgaac	tgaccagcc	gccttcagt	agcgttgcaac	caggtcagac	cgcgcgatc	60
tcgtgtagcg	gcgatgctct	tggttctaag	tttgctcatt	ggtaccagca	gaaacccggg	120
caggcgccag	ttcttgat	ttatgatgat	tctgagcgtc	cctcaggcat	cccggaaacgc	180
tttagcggat	ccaacagcgg	caacaccgcg	acctgaacca	ttagcggcac	tcaggcggaa	240
gacgaagcgg	attattattg	ccaggcttat	gattctgggc	ttctttatgt	gtttggcggc	300
ggcacgaagt	taaccgttct	tgccag				327

25 <210> 150
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 150

```

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

```

<210> 151

<211> 359

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 151

```

cagggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttcgt aattatgcta tgaattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atctctggtt cttctagcta tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgctgat      300
cttccttata tgggtttttga ttattggggc caaggcaccg tggtgacggt tagctcagc      359

```

<210> 152

<211> 119

<212> Білок

<213> Людина

<400> 152

```

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

```

<210> 153

<211> 324

<212> ДНК

<213> Людина

<400> 153

```

gatatcgaac tgacccagcc gccttcagtg agcgttgccac cagggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggtaagtat tatgcttctt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat actactcgtt ctcttgtgtt tggcggcggc      300
acgaagttaa ccgttcttgg ccag                                     324

```

<210> 154

<211> 108

5 <212> Білок

<213> Людина

<400> 154

```

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

```

10

<210> 155

<211> 353

<212> ДНК

15 <213> Людина

<400> 155

```

cagggtgcaat tgggtggaaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccgatt taccttttct tcttatggta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagt ggtgagcctt atctctggtg tttctagctc tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttcttat      300
cttggttatt ttgatgtttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc agc      353

```

20

<210> 156

<211> 117

<212> Білок

<213> Людина

25

<400> 156

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

<210> 157

<211> 342

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 157

gatatcgtga	tgacccagag	cccactgagc	ctgccagtga	ctccgggcga	gcctgcgagc	60
attagctgca	gaagcagcca	aagcctgggt	ttttctgatg	gcaataactta	tctgaattgg	120
taccttcaaa	aaccaggtca	aagcccgagc	ctattaattt	ataagggttc	taatcgtgcc	180
agtgggggtcc	cggatcggtt	tagcggctct	ggatccggca	ccgattttac	cctgaaaatt	240
agccgtgtgg	aagctgaaga	cgtgggcgtg	tattattgcc	agcagtatga	ttcttatcct	300
cttacctttg	gccagggtac	gaaagttgaa	attaaacgta	cg		342

10

<210> 158

<211> 114

<212> Білок

15 <213> Людина

<400> 158

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

20

<210> 159

<211> 371

<212> ДНК

<213> Людина

25

<400> 159

```

caggtgcaat tgcaacagtc tgggtccgggc ctggtgaaac cgagccaaac cctgagcctg      60
acctgtgcca tttccggaga tagcgtgagc tctaattctg ctgcttggtc ttggattcgc      120
cagtctcctg ggctggcct cgagtggctg ggcattatct ataagcgtag caagtgggtat      180
aacgattatg cggtgagcgt gaaaagccgg attaccatca acccgatac ttcgaaaaac      240
cagtttagcc tgcaactgaa cagcgtgacc ccggaagata cggccgtgta ttattgcgcg      300
cgttggcatt ctgataagca ttgggggttt gattattggg gccaaaggcag cctggtgacg      360
gtagctcag c                                     371

```

5 <210> 160
 <211> 23
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 160

```

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

```

15 <210> 161
 <211> 327
 <212> ДНК
 <213> Людина

20 <400> 161

```

gatatcgaac tgaccagacc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc      60
tcgtgtagcg gcgatgctct tggttctaag tatgtttctt ggtaccagca gaaacccggg      120
caggcgccag ttcttgtgat ttatggtgat aataagcgtc cctcaggcat cccggaacgc      180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa      240
gacgaagcgg attattattg ccagtcttat acttattctc ttaatcaggt gtttggcggc      300
ggcacgaagt taaccgttct tggccag                                     327

```

25 <210> 162
 <211> 109
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 162

```

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

```

5
 <210> 163
 <211> 356
 <212> ДНК
 <213> Людина

10
 <400> 163

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt tacctttaat gattatgcta tgtcttgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcctt atcgagtctg tttctagctc tacctattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactatt      300
ggtgttcttt gggatgatgt ttggggccaa ggcaccctgg tgacggttag ctcagc      356

```

15
 <210> 164
 <211> 118
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 164

```

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

```

20
 <210> 165
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Людина

<400> 165

```

gatatcgaac tgaccagcc gccttcagtg agcgttgac caggtcagac cgcgcgtatc 60
tcgtgtagcg gcgataagct tggttctaag tctgttcatt ggtaccagca gaaaccggg 120
caggcgccag ttcttgatgat ttatcgtgat actgatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
tttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
gacgaagcgg attattattg ccagacttat gattatattc ttaatgtgtt tggcggcggc 300
acgaagttaa ccgttcttgg ccag 324

```

5
 <210> 166
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Людина

10
 <400> 166

```

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

```

15
 <210> 167
 <211> 359
 <212> ДНК
 <213> Людина

20
 <400> 167

```

cagggtgcaat tgggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cctcgggatt taccttttct acttatgcta tgcattgggt gcgccaagcc 120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcact atctctgggt atggtagctt tacctattat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggcctgtg attattgcgc gcgtaatggt 300
cgtaagtatg gtcagatgga taattggggc caaggcaccg tgggtgacggt tagctcagc 359

```

25
 <210> 168
 <211> 119
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 168

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

<210> 169

<211> 333

5 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 169

gatatcgaaac tgaccagacc gccttcagtg agcggtgcac caggtcagac cgcgcgatc 60
 tcgtgtagcg gcgattctat tggtaagaag tatgttcatt ggtaccagca gaaacccggg 120
 caggcgccag ttcttgatgat ttatggatgat aataatcgtc cctcaggcat cccggaacgc 180
 ttttagcggat ccaacagcgg caacaccgcg accctgacca ttagcggcac tcaggcggaa 240
 gaggaagcgg attattattg ctctactgct gattctgtta ttacttataa gaatgtgttt 300
 ggcggcggca cgaagttaac cggtcttggc cag 333

<210> 170

<211> 111

15 <212> Білок

<213> Людина

<400> 170

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

<210> 171

<211> 362

25 <212> ДНК

<213> Людина

<400> 171

```

caggtgcaat tgggtgaaaag cggcgggcggc ctggtgcaac cggcgggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttct gatcatgcta tgcattgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt atcgagtatt ctggtagcaa gaccaattat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaataga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgggtgat      300
tattatcctt atcttgtttt tgctatttgg ggccaaggca cctgggtgac ggtagctca      360
gc

```

5 <210> 172
 <211> 120
 <212> Білок
 <213> Людина

10 <400> 172

```

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

```

15 <210> 173
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 173

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

25 <210> 174
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 174

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

35 <210> 175
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 175

	Ser Gly Asp Lys Ile Gly Ser Lys Tyr Val Tyr
	1 5 10
5	<210> 176 <211> 11 <212> Білок <213> Людина
10	<400> 176
	Ser Gly Asp Asn Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala His
	1 5 10
15	<210> 177 <211> 11 <212> Білок <213> Людина
	<400> 177
20	Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Lys Tyr Val His
	1 5 10
25	<210> 178 <211> 11 <212> Білок <213> Людина
	<400> 178
30	Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asn Lys Tyr Ala His
	1 5 10
35	<210> 179 <211> 12 <212> Білок <213> Людина
	<400> 179
40	Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Leu Ala
	1 5 10
45	<210> 180 <211> 11 <212> Білок <213> Людина
	<400> 180
50	Ser Gly Asp Ala Leu Gly Thr Tyr Tyr Ala Tyr
	1 5 10
	<210> 181 <211> 11 <212> Білок <213> Людина

<400> 181

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

5

<210> 182

<211> 11

<212> Білок

<213> Людина

10

<400> 182

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

15

<210> 183

<211> 11

<212> Білок

<213> Людина

20

<400> 183

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

25

<210> 184

<211> 11

<212> Білок

<213> Людина

<400> 184

30

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

<210> 185

<211> 16

35

<212> Білок

<213> Людина

<400> 185

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

40

<210> 186

<211> 14

<212> Білок

45

<213> Людина

<400> 186

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

50

<210> 187

<211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 5 <400> 187
 Arg Ala Ser Gln Pro Ile Tyr Asn Ser Leu Ser
 1 5 10
 <210> 188
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Людина
 15 <400> 188
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Gln Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 189
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 20 <400> 189
 Ser Gly Asp Asn Ile Arg Lys Phe Tyr Val His
 1 5 10
 <210> 190
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 30 <400> 190
 Ser Gly Asp Ala Leu Arg Lys His Tyr Val Tyr
 1 5 10
 35 <210> 191
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Людина
 40 <400> 191
 Arg Ala Ser Gln Asn Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 45 <210> 192
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Людина
 50 <400> 192

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

5
<210> 193
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

<400> 193

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

15
<210> 194
<211> 14
<212> Білок
<213> Людина

<400> 194

20
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Leu Gly Gly Phe Asn Thr Val Ser
1 5 10

25
<210> 195
<211> 12
<212> Білок
<213> Людина

<400> 195

30
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe Tyr Leu Ala
1 5 10

35
<210> 196
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

<400> 196

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

40
<210> 197
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

<400> 197

45
Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val His
1 5 10

50
<210> 198
<211> 11
<212> Білок

<213> Людина

<400> 198

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

<210> 199

<211> 11

10 <212> Білок

<213> Людина

<400> 199

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

<210> 200

<211> 11

<212> Білок

20 <213> Людина

<400> 200

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

<210> 201

<211> 11

<212> Білок

30 <213> Людина

<400> 201

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

35 <210> 202

<211> 11

<212> Білок

<213> Людина

40 <400> 202

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

<210> 203

45 <211> 11

<212> Білок

<213> Людина

<400> 203

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

5 <210> 204
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 204
 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr Ala Tyr
 1 5 10
 10 <210> 205
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 15 <400> 205
 Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Tyr Phe Ala Ser
 1 5 10
 20 <210> 206
 <211> 1
 <212> Білок
 <213> Людина
 25 <400> 206
 Ser Gly Asp Asn Leu Pro Ser Lys Ser Val Tyr
 1 5 10
 30 <210> 207
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 35 <400> 207
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10
 40 <210> 208
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 208
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile His Ser His Leu Asn
 1 5 10
 45 <210> 209
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 50 <400> 209

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

5
<210> 210
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

10
<400> 210

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

15
<210> 211
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

20
<400> 211

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

25
<210> 212
<211> 16
<212> Білок
<213> Людина

30
<400> 212

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

35
<210> 213
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

40
<400> 213

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

45
<210> 214
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

50
<400> 214

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

50
<210> 215
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

<400> 215

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

5

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

10

<400> 216

Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

15

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

20

<400> 217

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

25

<210> 218
<211> 6
<212> Білок
<213> Людина

30

<400> 218

Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

35

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

<400> 219

Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

40

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

45

<400> 220

Gly Asp Asp Lys Arg Pro Ser
1 5

50

<210> 221
<211> 7
<212> Білок

<213> Людина

<400> 221

Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 222

<211> 7

<212> Білок

<213> Людина

<400> 222

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 223

<211> 7

<212> Білок

<213> Людина

<400> 223

Gly Asp Met Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 224

<211> 7

<212> Білок

<213> Людина

<400> 224

Glu Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 225

<211> 7

<212> Білок

<213> Людина

<400> 225

Lys Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 226

<211> 7

<212> Білок

<213> Людина

<400> 226

Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 227

<211> 7

<212> Білок
 <213> Людина

 <400> 227
 5
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 228
 <211> 7
 10 <212> Білок
 <213> Людина

 <400> 228

 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 15

 <210> 229
 <211> 7
 <212> Білок
 20 <213> Людина

 <400> 229

 Gly Val Asn Tyr Arg Pro Ser
 1 5
 25

 <210> 230
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 30
 <400> 230

 Gly Val Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

 35 <210> 231
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина

 40 <400> 231

 Ala Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

 45 <210> 232
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина

 <400> 232
 50
 Gly Thr Asn Lys Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 233

<211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина

 5 <400> 233

 Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

 10 <210> 234
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина

 15 <400> 234

 Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1 5

 20 <210> 235
 <211> 6
 <212> Білок
 <213> Людина

 <400> 235

 Gly Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5
 25

 <210> 236
 <211> 7
 <212> Білок
 30 <213> Людина

 <400> 236

 Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 35

 <210> 237
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 40

 <400> 237

 Ser Val Ser Ser Arg Pro Ser
 1 5

 45 <210> 238
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина

 50 <400> 238

 Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

5

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

<400> 239

10

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

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

15

<400> 240

Glu Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

20

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

25

<400> 241

Ser Lys Ser Glu Arg Pro Ser
1 5

30

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

<400> 242

35

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

40

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

<400> 243

45

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

50

<210> 244
<211> 7
<212> Білок
<213> Людина

<400> 244

	Asp Val Ser Asn Leu Gln Ser
	1 5
5	<210> 245 <211> 7 <212> Білок <213> Людина <400> 245
10	Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
	1 5
15	<210> 246 <211> 7 <212> Білок <213> Людина <400> 246
20	Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
	1 5
25	<210> 247 <211> 7 <212> Білок <213> Людина <400> 247
30	Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
	1 5
35	<210> 248 <211> 7 <212> Білок <213> Людина <400> 248
40	Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser
	1 5
45	<210> 249 <211> 7 <212> Білок <213> Людина <400> 249
50	Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
	1 5
	<210> 250 <211> 7 <212> Білок <213> Людина <400> 250

	Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
	1 5
5	<210> 251 <211> 7 <212> Білок <213> Людина
10	<400> 251 Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser 1 5
15	<210> 252 <211> 7 <212> Білок <213> Людина
20	<400> 252 Gly Asp Ser Lys Arg Pro Ser 1 5
25	<210> 253 <211> 7 <212> Білок <213> Людина
30	<400> 253 Asp Asp Ser Glu Arg Pro Ser 1 5
35	<210> 254 <211> 7 <212> Білок <213> Людина
40	<400> 254 Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser 1 5
45	<210> 255 <211> 7 <212> Білок <213> Людина
50	<400> 255 Lys Gly Ser Asn Arg Ala Ser 1 5
	<210> 256 <211> 7 <212> Білок <213> Людина

<400> 256

Gly Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

5 <210> 257

<211> 7

<212> Білок

<213> Людина

10 <400> 257

Arg Asp Thr Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 258

15 <211> 7

<212> Білок

<213> Людина

<400> 258

20

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 259

<211> 11

25 <212> Білок

<213> Людина

<400> 259

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

30

<210> 260

<211> 10

<212> Білок

35 <213> Людина

<400> 260

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

40

<210> 261

<211> 11

<212> Білок

<213> Людина

45

<400> 261

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

50

<210> 262

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 262

5 Gln Ser Trp Asp Asp Gly Val Pro Val
1 5

<210> 263

<211> 10

<212> Білок

10 <213> Людина

<400> 263

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

<210> 264

<211> 11

<212> Білок

20 <213> Людина

<400> 264

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

<210> 265

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

30 <400> 265

Gln Gln Leu Asn Ser Ile Pro Val Thr
1 5

<210> 266

35 <211> 11

<212> Білок

<213> Людина

<400> 266

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

<210> 267

<211> 10

45 <212> Білок

<213> Людина

<400> 267

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

<210> 268

<211> 9

<212> Білок
<213> Людина

<400> 268

5

His Gln Tyr Ser Asp Ser Pro Val Thr
1 5

<210> 269

<211> 10

10

<212> Білок
<213> Людина

<400> 269

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

15

<210> 270

<211> 9

20

<212> Білок
<213> Людина

<400> 270

Gln Gln Arg Asn Gly Phe Pro Leu Thr
1 5

25

<210> 271

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

30

<400> 271

Gln Gln Tyr Asp Asn Ala Pro Ile Thr
1 5

35

<210> 272

<211> 11

<212> Білок

<213> Людина

40

<400> 272

Ser Ser Ala Asp Lys Phe Thr Met Ser Ile Val
1 5 10

45

<210> 273

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 273

50

Leu Gln Val Asp Asn Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 274

<211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина

5 <400> 274

Gln Gln Asp Ser Asn Leu Pro Ala Thr
 1 5

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

15 <400> 275

Gln Ser Tyr Asp Ser Lys Phe Asn Thr Val
 1 5 10

20 <210> 276
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 276

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

25 <210> 277
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина

30 <400> 277

Gln Gln Phe Tyr Asp Ser Pro Gln Thr
 1 5

35 <210> 278
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина

40 <400> 278

Gln Gln Tyr Ser Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5

45 <210> 279
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина

50 <400> 279

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

5 <210> 280
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 280
 Gln Ser Tyr Asp Leu Asn Asn Leu Val
 1 5
 10 <210> 281
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина
 15 <400> 281
 Gln Gln Tyr Asp Ser Thr Pro Ser Thr
 1 5
 20 <210> 282
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Людина
 25 <400> 282
 Ala Ala Tyr Thr Phe Tyr Ala Arg Thr Val
 1 5 10
 30 <210> 283
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Людина
 35 <400> 283
 Gln Ser Trp Asp Lys Ser Glu Gly Tyr Val
 1 5 10
 40 <210> 284
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 284
 Ser Ser Tyr Thr Leu Asn Pro Asn Leu Asn Tyr Val
 1 5 10
 45 <210> 285
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Людина
 50 <400> 285

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

5
<210> 286
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 286

10 Gln Gln Tyr Gly Asn Asn Pro Thr Thr
1 5

15
<210> 287
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 287

20 Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

25
<210> 288
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 288

30 Gln Gln Leu Asp Asn Arg Ser Ile Thr
1 5

35
<210> 289
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

<400> 289

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

40
<210> 290
<211> 10
<212> Білок
<213> Людина

<400> 290

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

50
<210> 291
<211> 5
<212> Білок
<213> Людина

<400> 291

Glu Gly Ser Asn Val
1 5

5 <210> 292

<211> 10

<212> Білок

<213> Людина

10 <400> 292

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

<210> 293

15 <211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 293

20

Gln Gln Gln Asn Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 294

25 <211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 294

30

Gln Gln Tyr Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 295

35 <211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 295

40

Ser Ser Ala Ala Phe Gly Ser Thr Val
1 5

<210> 296

45 <211> 10

<212> Білок

<213> Людина

<400> 296

50

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

<210> 297

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 297

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

<210> 298

<211> 9

<212> Білок

10 <213> Людина

<400> 298

15 Gln Gln Tyr Asp Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 299

<211> 10

<212> Білок

20 <213> Людина

<400> 299

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

<210> 300

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

30 <400> 300

Gln Thr Tyr Asp Tyr Ile Leu Asn Val
1 5

<210> 301

35 <211> 12

<212> Білок

<213> Людина

<400> 301

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

<210> 302

<211> 5

45 <212> Білок

<213> Людина

<400> 302

50 Asn Asn Ala Met Asn
1 5

<210> 303

<211> 4
 <212> Білок
 <213> Людина
 5 <400> 303
 Ser Tyr Gly Ser
 1
 10 <210> 304
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 15 <400> 304
 Arg Tyr Ala Met Ser
 1 5
 20 <210> 305
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 305
 Ser Tyr Gly Met Ser
 1 5
 25 <210> 306
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 30 <400> 306
 Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5
 35 <210> 307
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 40 <400> 307
 Ser Tyr Ser Met Ser
 1 5
 45 <210> 308
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 50 <400> 308
 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
 1 5

<210> 309
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 5
 <400> 309

 Asn Tyr Ser Met Thr
 1 5
 10
 <210> 310
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 15
 <400> 310

 Gly Asn Ser Met His
 1 5
 20
 <210> 311
 <211>
 <212> Білок
 <213> Людина
 25
 <400> 311

 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
 1 5
 30
 <210> 312
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 35
 <400> 312

 Pro Tyr Val Met Ser
 1 5
 40
 <210> 313
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 45
 <400> 313

 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
 1 5
 50
 <210> 314
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 314

 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
 1 5

<210> 315
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 5
 <400> 315

 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
 1 5
 10
 <210> 316
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 15
 <400> 316

 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
 1 5
 20
 <210> 317
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 25
 <400> 317

 Lys Tyr Ala Met His
 1 5
 30
 <210> 318
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 318

 Ser Tyr Ala Met Asn
 1 5
 35
 <210> 319
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 40
 <400> 319

 Ser Tyr Ala Met Thr
 1 5
 45
 <210> 320
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 50
 <400> 320

 Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
 1 5

5 <210> 321
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 321
 Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser
 1 5
 10 <210> 322
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 15 <400> 322
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5
 20 <210> 323
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Людина
 25 <400> 323
 Ser Tyr Ala Met Thr
 1 5
 30 <210> 324
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 324
 35 Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly
 1 5
 <210> 325
 <211> 5
 40 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 325
 Asn Tyr Tyr Leu Ser
 1 5
 45 <210> 326
 <211> 5
 <212> Білок
 50 <213> Людина
 <400> 326

	Asn Asn Ala Ile Ser
	1 5
5	<p><210> 327</p> <p><211> 5</p> <p><212> Білок</p> <p><213> Людина</p> <p><400> 327</p>
10	<p>Ser Tyr Trp Met His</p> <p>1 5</p>
15	<p><210> 328</p> <p><211> 5</p> <p><212> Білок</p> <p><213> Людина</p> <p><400> 328</p>
20	<p>Ser Tyr Gly Met His</p> <p>1 5</p>
25	<p><210> 123</p> <p><211> 7</p> <p><212> Білок</p> <p><213> Людина</p> <p><400> 329</p>
30	<p>Ser Asn Gly Ala Ala Trp Gly</p> <p>1 5</p>
35	<p><210> 330</p> <p><211> 7</p> <p><212> Білок</p> <p><213> Людина</p> <p><400> 330</p>
40	<p>Ser Ser Ser Ala Ala Trp Ser</p> <p>1 5</p>
45	<p><210> 331</p> <p><211> 7</p> <p><212> Білок</p> <p><213> Людина</p> <p><400> 331</p>
50	<p>Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly</p> <p>1 5</p>
	<p><210> 332</p> <p><211> 4</p> <p><212> Білок</p> <p><213> Людина</p> <p><400> 332</p>

Ser Tyr Ala Ser
1

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

10 <400> 333

Asn Tyr Ala Met Thr
1 5

15 <210> 334
<211> 5
<212> Білок
<213> Людина

<400> 334

20 Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 335
<211> 5
<212> Білок
25 <213> Людина

<400> 335

Ser Tyr Ser Met His
1 5

30 <210> 336
<211>
<212> Білок
<213> Людина

35 <400> 336

Ser Asn Ser Gly Gly Trp Gly
1 5

40 <210> 337
<211> 5
<212> Білок
<213> Людина

45 <400> 337

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

50 <210> 338
<211> 5
<212> Білок
<213> Людина

<400> 338

Ser Tyr Tyr Met Ser
1 5

5 <210> 339

<211> 5

<212> Білок

<213> Людина

10 <400> 339

Asn Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 340

15 <211> 5

<212> Білок

<213> Людина

<400> 340

20

Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 341

<211> 7

25 <212> Білок

<213> Людина

<400> 341

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Ser
1 5

30

<210> 342

<211> 5

<212> Білок

35 <213> Людина

<400> 342

Asp Tyr Ala Met Ser
1 5

40

<210> 343

<211> 5

<212> Білок

<213> Людина

45

<400> 343

Thr Tyr Ala Met His
1 5

50

<210> 344

<211> 5

<212> Білок

<213> Людина

<400> 344

Asp His Ala Met His
1 5

5

<210> 345

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

10

<400> 345

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

15

<210> 346

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

20

<400> 346

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

25

<210> 347

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

30

<400> 347

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

35

<210> 348

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 348

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

40

<210> 349

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

45

<400> 349

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

<210> 350

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 350

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

<210> 351

<211> 18

<212> Білок

<213> Людина

<400> 351

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

<210> 352

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 352

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

<210> 353

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 353

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

<210> 354

<211> 18

<212> Білок

<213> Людина

<400> 354

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

<210> 355
 <211> 17
 <212> Білок
 5 <213> Людина
 <400> 355
 Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 10
 <210> 356
 <211> 18
 <212> Білок
 15 <213> Людина
 <400> 356
 Ile Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn His Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 20
 <210> 357
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина
 25 <400> 357
 Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 30
 <210> 358
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 358
 35
 Met Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 40
 <210> 359
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 359
 Met Ile Phe Tyr Arg Ser Lys Trp Asn Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 45
 <210> 360
 <211> 17

<212> Білок
<213> Людина

<400> 360

5

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

<210> 361

<211> 17

10

<212> Білок
<213> Людина

<400> 361

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

15

<210> 362

<211> 17

20

<212> Білок
<213> Людина

<400> 362

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

25

<210> 363

<211> 18

<212> Білок

<213> Людина

30

<400> 363

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

35

<210> 364

<211> 18

<212> Білок

<213> Людина

40

<400> 364

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

45

<210> 365

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 365

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

5 <210> 366

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

10 <400> 366

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

<210> 367

15 <211> 18

<212> Білок

<213> Людина

<400> 367

20

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

<210> 368

25 <211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 368

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

30

<210> 369

<211> 17

<212> Білок

35 <213> Людина

<400> 369

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

40

<210> 370

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

45

<400> 370

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

5
 <210> 371
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 371

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

10
 <210> 372
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 372

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

20
 <210> 373
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 373

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

30
 <210> 374
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 374

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

40
 <210> 375
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Людина

<400> 375

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

45

<210> 376
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 376
 Val Ile Ser Ser Val Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 377
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 377
 Ile Ile Gln Pro Ser Asp Ser Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 378
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 378
 Gly Ile Ser Tyr Ser Ser Ser Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 379
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 379
 Leu Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ala Tyr Ala Val Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Ser
 <210> 380
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 380
 Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 381
 <211> 17

<212> Білок
<213> Людина

<400> 381

5

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

<210> 382

<211> 17

10

<212> Білок
<213> Людина

<400> 382

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

15

<210> 383

<211> 17

20

<212> Білок
<213> Людина

<400> 383

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

25

<210> 384

<211> 18

<212> Білок

<213> Людина

30

<400> 384

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

35

Lys Ser

<210> 385

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

40

<400> 385

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

45

<210> 386

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

<400> 386

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

5

<210> 387

<211> 17

<212> Білок

<213> Людина

10

<400> 387

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

15

<210> 388

<211> 12

<212> Білок

<213> Людина

20

<400> 388

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

25

<210> 389

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

<400> 389

30

Val Asn Ile Ser Thr His Phe Asp Val
1 5

<210> 390

<211> 12

35

<212> Білок

<213> Людина

<400> 390

Leu Met Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

40

<210> 391

<211> 8

<212> Білок

45

<213> Людина

<400> 391

Lys Tyr Arg Tyr Trp Phe Asp Tyr
1 5

50

<210> 392
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Людина
 5
 <400> 392

 Ala Phe Leu Gly Tyr Lys Glu Ser Tyr Phe Asp Ile
 1 5 10
 10
 <210> 393
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 15
 <400> 393

 Asn Gly Gly Leu Ile Asp Val
 1 5
 20
 <210> 394
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Людина
 25
 <400> 394

 Thr Met Ser Lys Tyr Gly Gly Pro Gly Met Asp Val
 1 5 10
 30
 <210> 395
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 395

 Ile Tyr Tyr Met Asn Leu Leu Ala Gly
 1 5
 35
 <210> 396
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Людина
 40
 <400> 396

 Gly Val His Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5
 45
 <210> 397
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина
 50
 <400> 397

Tyr Ser Ser Ile Gly His Met Asp Tyr
1 5

5
<210> 398
<211> 8
<212> Білок
<213> Людина

<400> 398

Gly Asp Ser Tyr Met Tyr Asp Val
1 5

10
15
<210> 399
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 399

Ser Asn Trp Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

20
25
<210> 400
<211> 11
<212> Білок
<213> Людина

<400> 400

Phe Gly Asp Thr Asn Arg Asn Gly Thr Asp Val
1 5 10

30
35
<210> 401
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 401

Val Asn Gln Tyr Thr Ser Ser Asp Tyr
1 5

40
45
<210> 402
<211> 12
<212> Білок
<213> Людина

<400> 402

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

50
<210> 403
<211> 8
<212> Білок
<213> Людина

<400> 403

Tyr Tyr Cys Lys Cys Val Asp Leu
1 5

5
<210> 404
<211> 10
<212> Білок
<213> Людина

<400> 404

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

15
<210> 405
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 405

20
Val Gly Tyr Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5

25
<210> 406
<211> 9
<212> Білок
<213> Людина

<400> 406

30
His Asn Pro Asp Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5

35
<210> 407
<211> 8
<212> Білок
<213> Людина

<400> 407

40
His Ser Met Val Gly Phe Asp Val
1 5

45
<210> 408
<211> 13
<212> Білок
<213> Людина

<400> 408

50
Lys Gly Gly Gly Glu His Gly Phe Phe Pro Ser Asp Ile
1 5 10

50
<210> 409
<211> 8
<212> Білок
<213> Людина

<400> 409

Asn Asp Ser Gly Trp Phe Asp Val
1 5

5

<210> 410

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

10

<400> 410

Gln Asp Gly Met Gly Gly Met Asp Ser
1 5

15

<210> 411

<211> 10

<212> Білок

<213> Людина

20

<400> 411

Met Trp Arg Tyr Ser Leu Gly Ala Asp Ser
1 5 10

25

<210> 412

<211> 14

<212> Білок

<213> Людина

<400> 412

30

Gly His His Arg Gly His Ser Trp Ala Ser Phe Ile Asp Tyr
1 5 10

35

<210> 413

<211> 6

<212> Білок

<213> Людина

<400> 413

Tyr Gly Gly Met Asp Tyr
1 5

40

<210> 414

<211> 9

<212> Білок

<213> Людина

45

<400> 414

Gly Leu Phe Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

50

<210> 415

<211> 13

<212> Білок

<213> Людина

<400> 415

5 Trp Gly Gly Ile His Asp Gly Asp Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 416

<211> 8

<212> Білок

10 <213> Людина

<400> 416

15 Gly Gly Ser Gly Val Met Asp Val
1 5

<210> 417

<211> 11

<212> Білок

20 <213> Людина

<400> 417

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

25 <210> 418

<211> 8

<212> Білок

<213> Людина

30 <400> 418

Tyr Asp Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 419

35 <211> 16

<212> Білок

<213> Людина

<400> 419

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

<210> 420

<211> 13

45 <212> Білок

<213> Людина

<400> 420

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

<210> 421

<211> 8

<212> Білок
 <213> Людина

 <400> 421
 5
 Ala Leu Gly Gly Gly Val Asp Tyr
 1 5

 <210> 422
 <211> 12
 10
 <212> Білок
 <213> Людина

 <400> 422

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

 <210> 423
 <211> 8
 <212> Білок
 20
 <213> Людина

 <400> 423

 Met His Tyr Lys Gly Met Asp Ile
 1 5
 25

 <210> 424
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Людина
 30

 <400> 424

 Val His Tyr Gly Phe Asp Phe
 1 5
 35

 <210> 425
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Людина
 40

 <400> 425

 Ala Asp Leu Pro Tyr Met Val Phe Asp Tyr
 1 5 10
 45

 <210> 426
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Людина

 <400> 426
 50

 Ser Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
 1 5

<210> 427
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 5 <400> 427

 Trp His Ser Asp Lys His Trp Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10
 10 <210> 428
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Людина
 15 <400> 428

 Thr Ile Gly Val Leu Trp Asp Asp Val
 1 5
 20 <210> 429
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Людина
 25 <400> 429

 Asn Gly Arg Lys Tyr Gly Gln Met Asp Asn
 1 5 10
 30 <210> 430
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Людина
 <400> 430

 Gly Asp Tyr Tyr Pro Tyr Leu Val Phe Ala Ile
 1 5 10
 35

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ізольоване моноклональне антитіло, що зв'язується з інгібітором шляху людського тканинного фактора, де антитіло включає:
 40 (a) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 173, 216 й 259, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 302, 345 й 388;
 45 (b) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 174, 217 й 260, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 303, 346 й 389;
 (d) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 176, 219 й 262, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 305, 348 й 391;
 50 (f) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 178, 221 й 264, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 307, 350 й 393;
 (g) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, яка включає SEQ ID NO: 179, 222 й 265, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить амінокислотну
 55 послідовність, яка включає SEQ ID NO: 308, 351 й 394;

- (t) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 78, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 80;
- (v) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 86, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 88;
- 5 (w) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 90, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 92;
- (z) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 102, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 104;
- 10 (bb) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 110, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 112;
- (cc) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 114, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 116;
- 15 (ii) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 138, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 140;
- (jj) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 142, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 144;
- 20 (mm) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 154, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 156;
- 25 (nn) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 158, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 160; або
- (rr) варіабельний регіон легкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 86, та варіабельний регіон важкого ланцюга, що містить поліпептидну послідовність SEQ ID NO: 136.
- 30 3. Ізольоване моноклональне антитіло за пунктом 1 або 2, де антитіло вибране із групи, що складається з IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, секреторного IgA, IgD і антитіла IgE.
4. Ізольоване моноклональне антитіло за будь-яким з пунктів 1-3, де час коагуляції крові в присутності антитіла є скороченим, як виміряно способом подовження протромбінового часу.
- 35 5. Ізольоване моноклональне антитіло за будь-яким з пунктів 1-4, що є фрагментом антитіла або одноланцюговим антитілом.
6. Фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість моноклонального антитіла за будь-яким з пунктів 1-5 і фармацевтично прийнятний носій.
7. Спосіб лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 6 пацієнту.
- 40 8. Спосіб за пунктом 7, де способом лікують гемофілію А або В.
9. Спосіб за пунктом 7 або 8, що додатково включає введення фактора VIII або фактора IX.
10. Фармацевтична композиція, що включає терапевтично ефективну кількість комбінації (а) моноклонального антитіла за будь-яким з пунктів 1-5 й (b) фактора VIII або фактора IX; де композиція не містить фактор VII.
- 45 11. Спосіб лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 10 пацієнту, який потребує цього.
12. Спосіб скорочення часу кровотечі, що включає призначення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за пунктом 7 або 10 пацієнту, який потребує цього.
- 50 13. Застосування моноклонального антитіла за будь-яким з пунктів 1-5 для приготування лікарського засобу лікування генетичних і набутих дефіцитів або дефектів коагуляції.
14. Ізольована молекула нуклеїнової кислоти, що кодує ізольоване моноклональне антитіло за будь-яким з пунктів 1-5.
- 55 15. Спосіб продукування моноклонального антитіла за будь-яким з пунктів 1-5, що включає:
- (i) трансфекцію нуклеотидної послідовності, що кодує моноклональне антитіло за будь-яким з пп. 1-5 в клітину-хазяїна, і
- (ii) культивування клітини-хазяїна так, щоб відбувалася експресія моноклонального антитіла.

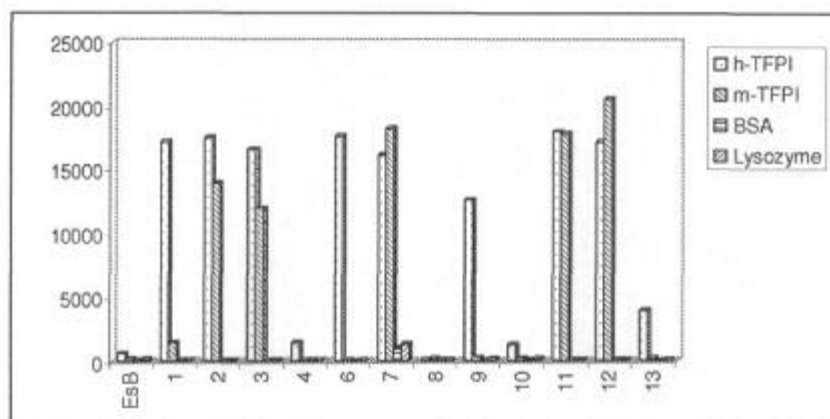
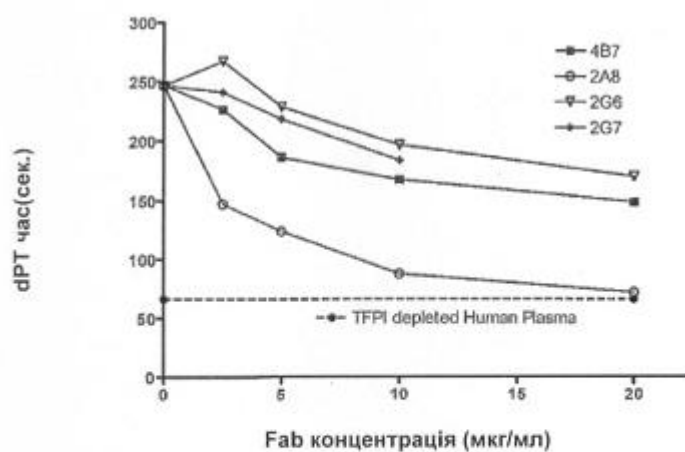


Fig. 1

Fab інгібування mTFPI активності

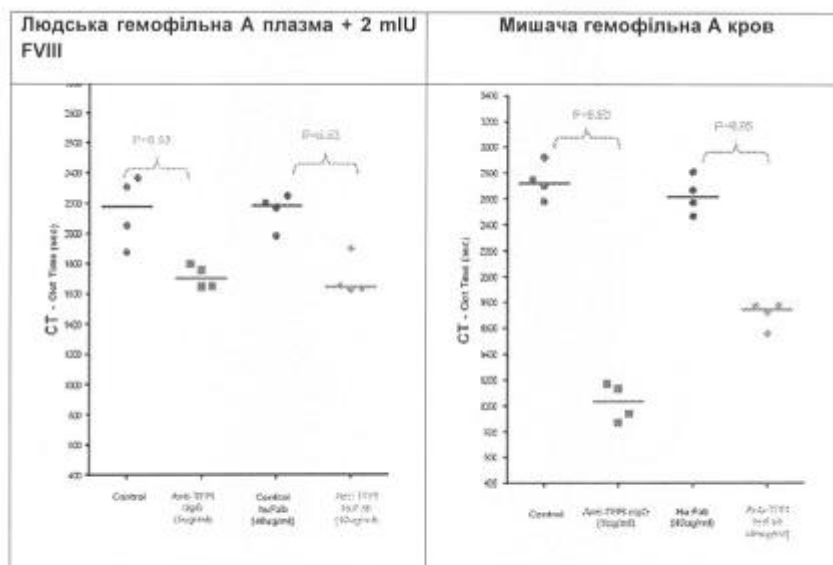


Прим.:

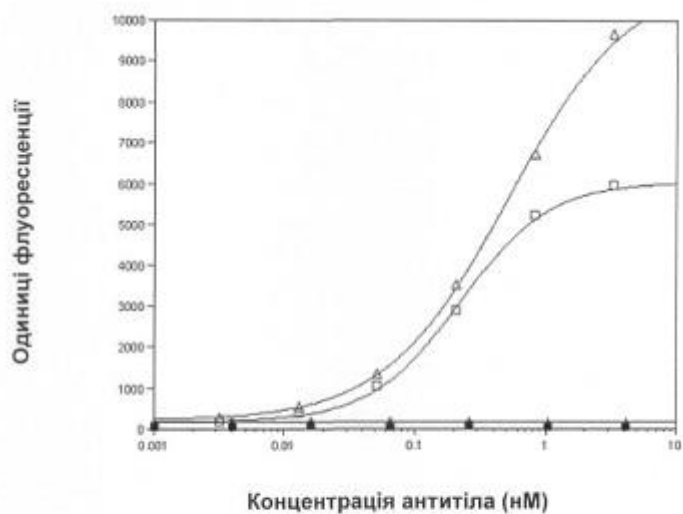
—●— TFPI depleted Human Plasma

(TFPI збіднена людська плазма)

Fig. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

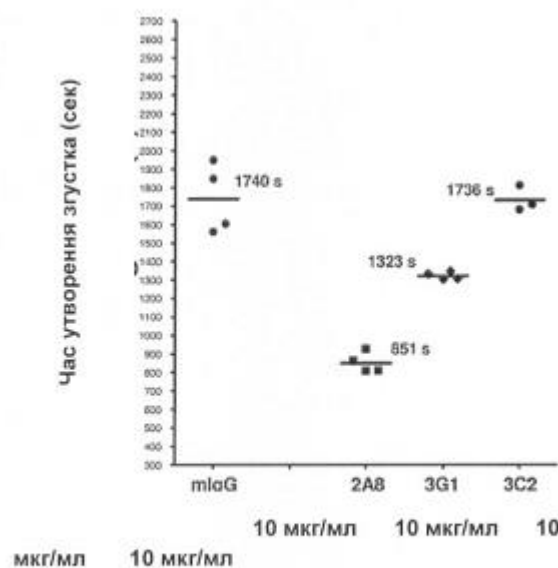
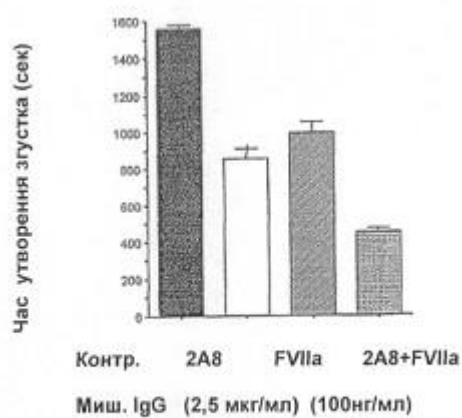
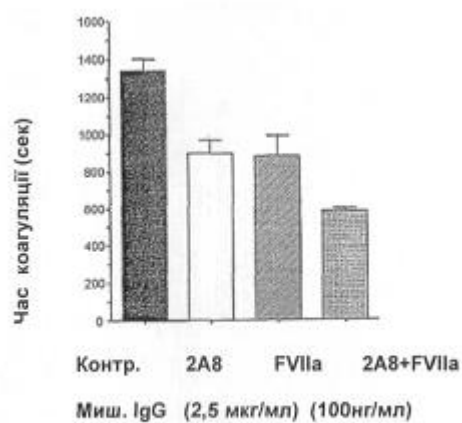


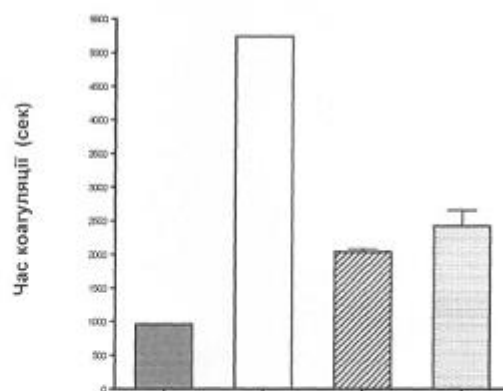
Fig. 5



Fig. 6



Фиг. 9



FVIII інгібітор	—	+	+	+
Анти-TFPI антитіло	—	—	2A8	4B7

Фиг. 10

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601