



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123695** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

C07K 14/51 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	a 2012 02580	(72) Винахідник(и): Пашті Крістофер (US), Робінсон Мартін Кім (GB), Грехам Кевін (US), Генрі Елістер Джеймс (GB), Хоффманн Келлі Сью (US), Летам Джон (US), Лоусон Еластейр (GB), Лу Сіен Сень (US), Поуплвелл Енді (GB), Шень Венянь (US), Уінклер Девід (US), Уінтерс Аарон Джордж (US)
(22) Дата подання заявки:	28.04.2006	(73) Володілець (володільці): ЮСБ ФАРМА С.А., Allee de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium (BE), ЕМДЖЕН ІНК., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	20.05.2021	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/677,583, 60/776,847, 60/782,244, 60/792,645, 11/411,003	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2005014650 A, 17.02.2005 US 6057421 A, 02.05.2000
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.05.2005, 24.02.2006, 13.03.2006, 17.04.2006, 25.04.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.07.2012, Бюл.№ 13	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	19.05.2021, Бюл.№ 20	
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	a2007 13404, 28.04.2006	

(54) ЕПІТОП СКЛЕРОСТИНУ, АНТИТІЛО, ЯКЕ ЗВ'ЯЗУЄ СКЛЕРОСТИН, ТА ЗАСТОСУВАННЯ ТАКОГО АНТИТІЛА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ, ОПОСЕРЕДКОВАНОГО СКЛЕРОСТИНОМ

(57) Реферат:

Винахід належить до поліпептиду, що являє собою епітоп білка склеростину людини, способу одержання антитіла, яке зв'язує вказаний епітоп, антитіла, здатного зв'язуватися із вказаним епітопом склеростину, виділеного полінуклеотиду, клонуючого або експресуючого вектора, клітини-хазяїна, фармацевтичної композиції, застосування фармацевтичної композиції для лікування порушення, опосередкованого підвищеним рівнем склеростину та діагностичного набору, що містить зазначене антитіло.

UA 123695 C2

Даний винахід, головним чином, належить до епітопів білка склеростину, включаючи білок склеростину людини, і зв'язувальних агентів (таких як антитіла), здатних зв'язуватися зі склеростином або його фрагментами.

Протягом життя людини спостерігаються дві або три різні фази змін кісткової маси (дивися Riggs, West J., Med. 154:63-77 (1991)). Перша фаза настає у чоловіків і жінок і триває до досягнення піка кісткової маси. Зазначена перша фаза досягається за допомогою лінійного росту хрящових ростових пластинок і радіального росту, внаслідок певного ступеня стовщення надкисниці. Друга фаза починається приблизно у віці 30 років у випадку трабекулярної кістки (плоскі кістки, такі як хребці й кістки таза), і у віці приблизно 40 років, у випадку трубчастої кістки (наприклад, довгих кісток, наявних у кінцівках) і триває до старості. Дана фаза характеризується повільною втратою кісткової маси й відбувається як у чоловіків, так і у жінок. У жінок також має місце третя фаза втрати кісткової маси, найбільш ймовірно, внаслідок постменопаузної недостатності естрогенів. Під час зазначеної фази жінки можуть додатково втрачати кісткову масу із трубчастих кісток і із трабекулярної частини (дивися Riggs, вище).

Втрата вмісту мінеральних речовин у кістках може бути викликана широкою множиною станів і може призводити до суттєвих медичних проблем. Наприклад, остеопороз є захворюванням, що підриває здоров'я людини й характеризується помітним зниженням маси й мінеральної щільності кісток кістяка, ушкодженням структури кісток, включаючи руйнування мікроархітектури кісток, і відповідним збільшенням ламкості кісток (тобто зниженням міцності кісток) і чутливості до переломів у людей, що страждають захворюванням. Остеопорозу у людей звичайно передують клінічна остеопенія (мінеральна щільність кісток, яка більше ніж на одне стандартне відхилення, але менше ніж на 2,5 стандартного відхилення нижче середнього значення для кісток дорослих молодих людей), стан, що зустрічається приблизно у 25 мільйонів людей у Сполучених Штатах Америки. У інших 7-8 мільйонів людей у США діагностований клінічний остеопороз (обумовлений як стан, при якому вміст мінеральних речовин у кістках більше ніж на 2,5 стандартного відхилення нижче, ніж у кістках дорослих молодих людей). Частота зустрічності остеопорозу в популяції людини збільшується з віком. Серед європейців остеопороз переважає у жінок, які в США становлять 80 % від всіх пацієнтів, хворих на остеопороз. Підвищена ламкість і чутливість до переломів кісток кістяка у людей похилого віку погіршується більш високим ризиком випадкових падінь у даній популяції. Переломи стегна, зап'ястя й хребців є найпоширенішими ушкодженнями, пов'язаними з остеопорозом. Переломи стегна, зокрема, викликають найбільший дискомфорт, і їхнє лікування є дорогим для пацієнта, а для жінок переломи стегна корелюють із високим рівнем смертності й захворюваності.

Хоча остеопороз розглядають як збільшення ризику переломів, внаслідок зниженої маси кісток, деякі наявні в цей час способи лікування захворювань кістяка можуть збільшувати щільність кісток у дорослих людей, і більшість доступних у цей час способів лікування, головним чином, діють за допомогою інгібування подальшої резорбції кісток, а не за рахунок стимуляції утворення нової кісткової тканини. У цей час призначають естроген для того, щоб сповільнити втрату кісткової маси. Однак існують деякі розбіжності в думках із приводу того, чи одержують пацієнти яку-небудь довгострокову користь, і чи робить естроген який-небудь вплив на пацієнтів старше 75 років. Крім того, вважають, що застосування естрогену збільшує ризик розвитку раку молочної залози й ендометріального раку. Для жінок у постменопаузний період також пропонували кальцитонін, остеокальцин з вітаміном К або високі дози кальцію в продуктах харчування з вітаміном D або без нього. Однак високі дози кальцію часто мають небажані побічні ефекти в шлунково-кишковому тракті, і необхідно постійно контролювати рівні кальцію в сироватці й сечі (наприклад, Khosla and Riggs, Mayo Clin. Proc. 70:978982, 1995).

Інші сучасні терапевтичні способи лікування остеопорозу включають застосування біфосфонатів (наприклад, Fosamax™, Actonel™, Bonviva™, Zometa™, олпадронат, неридронат, скелід, бонефос), паратиреоїдного гормону, кальціолітиків, міметиків кальцію (наприклад, цинакальцету), статинів, анаболічних стероїдів, солей лантану й стронцію, і фториду натрію. Однак, такі терапевтичні засоби часто пов'язані з небажаними побічними ефектами (дивися Khosla and Riggs, вище).

Склеростин, продукт гена SOST, відсутній при склеростеозі, захворюванні кістяка, що характеризується надмірним ростом кісток і високою щільністю кісток (Brunkow et al., Am. J. Hum. Genet., 68:577-589, 2001; Balemans et al., Hum. Mol. Genet., 10:537-543, 2001). Амінокислотна послідовність склеростину людини повідомляється в Brunkow et al., там же, і зазначена в даному описі у вигляді SEQ ID NO: 1.

У даному описі розкриті композиції й способи, які можуть бути використані для збільшення щонайменше однієї ознаки: остеогенезу, мінеральної щільності кісток, вмісту мінеральних речовин у кістках, кісткової маси, якості кісток і міцності кісток, і які тому можна застосовувати

для лікування широкої множини станів, при яких потрібне збільшення щонайменше однієї з ознак: остеогенезу, мінеральної щільності кісток, вмісту мінеральних речовин у кістках, кісткової маси, якості кісток і міцності кісток. Даний винахід також забезпечує інші пов'язані переваги, зазначені в даному описі.

5 Винахід належить до областей (епітопів) склеростину людини, що упізнаються зв'язувальними агентами, описаними в даному описі, до способів застосування таких епітопів і способів одержання таких епітопів.

Винахід також належить до епітопів, специфічних до області склеростину, ідентифікованої у вигляді петлі 2, і до зв'язувальних агентів, які специфічно зв'язуються з даною областю.

10 Винахід також належить до епітопів, специфічних до області цистинового вузла склеростину, і до зв'язувальних агентів, таких як антитіла, що специфічно зв'язуються з такою областю.

Винахід належить до зв'язувальних агентів, таких як антитіла, які специфічно зв'язуються зі склеростином. Зв'язувальні агенти можна характеризувати за їхньою здатністю перехресно блокувати зв'язування щонайменше одного антитіла, розкритого в даному описі, зі склеростином і/або перехресно блокуватися відносно зв'язування зі склеростином щонайменше одним антитілом, розкритим у даному описі. Антитіла й інші зв'язувальні агенти також можна охарактеризувати по картині зв'язування з пептидами склеростину людини в «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини», що описана в даному описі.

Винахід належить до зв'язувальних агентів, таких як антитіла, які можуть збільшувати щонайменше одну з ознак: остеогенез, мінеральну щільність кісток, вміст мінеральних речовин у кістках, кісткову масу, якість кісток і міцність кісток у ссавця.

Винахід належить до зв'язувальних агентів, таких як антитіла, які можуть блокувати інгібуючу дію склеростину в аналізі мінералізації, основанийому на клітинах.

Винахід, крім того, належить до конструкцій поліпептидів, що містять два, три або чотири поліпептидних фрагменти, зв'язаних щонайменше одним дисульфідним зв'язком, які являють собою корову область цистинового вузла склеростину, і до антитіл, здатних специфічно зв'язуватися з ними.

Винахід належить до способів одержання епітопів, що придатні для застосування як імуногени для утворення у ссавців зв'язувальних агентів, таких як антитіла, здатні специфічно зв'язуватися зі склеростином; у деяких варіантах утворені зв'язувальні агенти, здатні нейтралізувати активність склеростину *in vivo*.

Винахід належить до композиції, що викликає утворення антитіла, специфічного відносно склеростину, при введенні композиції тварині, при цьому композиція містить поліпептид, який має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 або SEQ ID NO: 69.

Винахід також належить до композиції, що викликає утворення антитіла, специфічного відносно склеростину, при введенні композиції тварині, при цьому композиція містить щонайменше один поліпептид, який по суті складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 або SEQ ID NO: 5; композиція може містити щонайменше дві або щонайменше три амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, і композиція може містити всі чотири амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5.

Винахід, крім того, належить до композиції, що викликає утворення антитіла, специфічного відносно склеростину, при введенні композиції тварині, при цьому композиція містить поліпептид, який має амінокислотні послідовності SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, у якому послідовності SEQ ID NO: 2 і 4 зв'язані дисульфідним зв'язком у положеннях амінокислот 57 і 111 відносно SEQ ID NO: 1, і SEQ ID NO: 3 і 5 зв'язані щонайменше одним зв'язком з (а) дисульфідного зв'язку в положеннях амінокислот 82 і 142 відносно SEQ ID NO: 1, і (b) дисульфідного зв'язку в положеннях амінокислот 86 і 144 відносно SEQ ID NO: 1; поліпептид може зберігати третинну структуру відповідної області поліпептиду склеростину людини з послідовністю SEQ ID NO: 1.

Винахід також належить до поліпептиду T20.6, що, по суті, складається з багаторазово укороченого білка склеростину людини з послідовністю SEQ ID NO: 1, у якому амінокислоти 1-50, 65-72, 91-100, 118-137 і 150-190 послідовності поліпептиду SEQ ID NO: 1 відсутні; такий поліпептид може бути одержаний розщепленням склеростину людини трипсином, і білок може бути виділений ВЕРХ-фракціонуванням.

Винахід, крім того, належить до імуногенної частини T20.6 склеростину людини, що містить амінокислоти 51-64, 73-90, 101-117 і 138-149 послідовності SEQ ID NO: 1, при цьому імуногенна частина містить щонайменше один зі зв'язків:

- 5 (a) дисульфідний зв'язок між амінокислотами 57 і 111;
 - (b) дисульфідний зв'язок між амінокислотами 82 і 142; і
 - (c) дисульфідний зв'язок між амінокислотами 86 і 144;
- імуногенна частина може мати щонайменше два із зазначених дисульфідних зв'язків; і імуногенна частина може мати всі три дисульфідних зв'язки.

10 Винахід, крім того, належить до імуногенної частини T20.6, одержаної із склеростину людини, що містить амінокислоти 57-64, 73-86, 111-117 і 138-144 послідовності SEQ ID NO: 1, при цьому імуногенна частина містить щонайменше один зі зв'язків:

- (a) дисульфідний зв'язок між амінокислотами 57 і 111;
 - (b) дисульфідний зв'язок між амінокислотами 82 і 142; і
 - (c) дисульфідний зв'язок між амінокислотами 86 і 144;
- 15 імуногенна частина може мати щонайменше два із зазначених дисульфідних зв'язків; і імуногенна частина може мати всі три дисульфідних зв'язки.

Винахід також належить до поліпептиду, який, по суті, складається з білка склеростину людини з послідовністю SEQ ID NO: 1, укороченою на C-кінці й Те-кінці, при цьому у поліпептиді відсутні амінокислоти 1-85 і 112-190 послідовності SEQ ID NO: 1.

20 Винахід також належить до імуногенної частини склеростину людини, що містить амінокислоти 86-111 послідовності SEQ ID NO: 1, при цьому імуногенна частина, в основному, може складатися з безперервно зв'язаних амінокислот CGPARLLPNAIGRGKWWRPSPGPDFRC (SEQ ID NO: 6).

Винахід, крім того, належить до імуногенної частини склеростину щурів, що містить амінокислоти 92-109 послідовності SEQ ID NO: 98, при цьому імуногенна частина в основному може складатися з безперервно зв'язаних амінокислот PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96).

Винахід також належить до імуногенної частини склеростину щура, що містить амінокислоти 99-120 послідовності SEQ ID NO: 98, при цьому імуногенна частина в основному може складатися з безперервно зв'язаних амінокислот KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO: 97).

Винахід належить до способу одержання імуногенної частини склеростину людини, який включає стадії:

- (a) обробки склеростину людини для одержання повного розщеплення трипсином;
- 35 (b) збирання зразка після розщеплення трипсином, що має середню молекулярну масу 7122,0 дальтон (теоретична маса 7121,5 дальтон) або час утримання приблизно 20,6 хвилин, що визначається при елююванні з колонки для обернено-фазової ВЕРХ із лінійним градієнтом від 0,05 % трифтороцтової кислоти до 90 % ацетонітрилу в 0,05 % TFA зі швидкістю потоку 0,2 мл/хв.; і

40 (c) очищення імуногенної частини.

Винахід належить до способу одержання антитіла, здатного специфічно зв'язуватися зі склеростиним, який включає:

- (a) імунізацію тварини композицією, що містить поліпептид SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:96 або SEQ ID NO:97;
- 45 (b) збирання сироватки від тварини; і
- (c) виділення із сироватки антитіла, здатного специфічно зв'язуватися зі склеростиним.

Винахід також належить до способу одержання антитіла, здатного специфічно зв'язуватися зі склеростиним, який включає:

- 50 (a) імунізацію тварини композицією, що містить поліпептид T20.6 або похідне T20.6;
- (b) збирання сироватки від тварини; і
- (c) виділення із сироватки антитіла, здатного специфічно зв'язуватися зі склеростиним.

Винахід, крім того, належить до способу виявлення антитіла проти склеростину в біологічному зразку, який включає стадії:

- 55 (a) контактування біологічного зразка з поліпептидом, який по суті складається з послідовності SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:96 або SEQ ID NO:97, в умовах, що забезпечують утворення комплексу між антитілом і поліпептидом; і

60 (b) виявлення присутності або відсутності комплексу, при цьому присутність комплексу свідчить про те, що біологічний зразок містить антитіло проти склеростину.

Винахід також належить до способу виявлення антитіла проти склеростину в біологічному зразку, який включає стадії:

(a) контактування біологічного зразка з поліпептидом T20.6 або похідним T20.6 в умовах, що забезпечують утворення комплексу між антитілом і поліпептидом; і

5 (b) виявлення присутності або відсутності комплексу, при цьому присутність комплексу свідчить, що біологічний зразок містить антитіло проти склеростину.

Винахід, крім того, належить до зв'язуючого склеростин агента, такого як антитіло, що перехресно блокує зв'язування щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C або Ab-D з білком склеростином. Зв'язування зв'язуючого склеростин агента зі склеростином також може
10 бути перехресно блоковане щонайменше одним з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C або Ab-D. Ізольоване антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може бути поліклональним антитілом, моноклональним антитілом, гуманізованим антитілом, антитілом людини, химерним антитілом або тому подібним.

Винахід, крім того, належить до зв'язуючого склеростин агента, такого як антитіло,
15 зв'язування якого зі склеростином перехресно блокується щонайменше одним з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C або Ab-D. Ізольоване антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може бути поліклональним антитілом, моноклональним антитілом, гуманізованим антитілом, антитілом людини, химерним антитілом або тому подібним.

Винахід, крім того, належить до зв'язуючого склеростин агента, такого як ізольоване антитіло, що перехресно блокує зв'язування щонайменше одного з антитіл 1-24 (Ab-1-Ab-24) з білком склеростином. Зв'язування зв'язуючого склеростин агента зі склеростином також може
20 бути перехресно блоковане щонайменше одним з антитіл 1-24 (Ab-1-Ab-24). Ізольованим антитілом або його антигензв'язувальним фрагментом може бути поліклональне антитіло, моноклональне антитіло, гуманізоване антитіло, антитіло людини або химерне антитіло.

Винахід, крім того, належить до зв'язуючого склеростин агента, такого як ізольоване антитіло, зв'язування якого зі склеростином перехресно блокується щонайменше одним з антитіл 1-24 (Ab-1-Ab-24), при цьому ізольованим антитілом або його антигензв'язувальним
25 фрагментом може бути поліклональне антитіло, моноклональне антитіло, гуманізоване антитіло, антитіло людини або химерне антитіло.

Винахід, крім того, належить до зв'язувального агента, такого як ізольоване антитіло, що проявляє картину зв'язування з пептидами склеростину людини в «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини», подібну до картини зв'язування, що проявляється щонайменше одним з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C або Ab-D, при цьому ізольованим антитілом або його антигензв'язувальним
30 фрагментом може бути поліклональне антитіло, моноклональне антитіло, гуманізоване антитіло, антитіло людини або химерне антитіло.

Винахід також належить до способу лікування захворювання кісток, пов'язаного щонайменше з одною з ознак: недостатнім остеогенезом, низькою мінеральною щільністю кісток, низьким вмістом мінеральних речовин у кістках, низькою кістковою масою, низькою
35 якістю кісток і низькою міцністю кісток у ссавця, який включає введення суб'єктові, що потребує такого лікування, кількості зв'язувального агента проти склеростину, достатнього для збільшення щонайменше однієї з ознак: остеогенезу, мінеральної щільності кісток, вмісту мінеральних речовин у кістках, кісткової маси, якості кісток і міцності кісток, при цьому зв'язувальний проти склеростину агент включає антитіло або його зв'язуючий склеростин
40 фрагмент.

Винахід також належить до ізольованого поліпептиду склеростину або його фрагментів, при цьому поліпептид містить 6 консервативних залишків цистеїну, і його фрагменти містять від 7 до 14 амінокислот послідовності SEQ ID NO: 2, від 8 до 17 амінокислот послідовності SEQ ID NO: 3, від 8 до 18 залишків послідовності SEQ ID NO: 4 і від 6 до 12 залишків послідовності SEQ ID
45 NO: 5; і поліпептид або його фрагменти стабілізовані дисульфідними зв'язками між послідовностями SEQ ID NO: 2 і 4 і між послідовностями SEQ ID NO: 3 і 5, поліпептид або фрагменти можуть містити 10-14 амінокислот послідовності SEQ ID NO 2, від 14 до 17 амінокислот послідовності SEQ ID NO: 3, від 13 до 18 амінокислот послідовності SEQ ID NO: 4 і від 8 до 12 залишків послідовності SEQ ID NO: 5; і поліпептид або фрагменти можуть містити послідовності SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5.

У даному винаході пропонуються антитіла, які специфічно зв'язуються зі склеростином людини. Антитіла характеризуються їхньою здатністю перехресно блокувати зв'язування щонайменше одного антитіла, зазначеного в даному описі, зі склеростином людини й/або характеризуються перехресним блокуванням їхнього зв'язування зі склеростином людини
55 щонайменше одним антитілом, зазначеним у даному описі.

Також пропонується ізольоване антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, які можуть збільшувати щонайменше одну з ознак: остеогенез, мінеральну щільність кісток, вміст мінеральних речовин у кістках, кісткову масу, якість кісток і міцність кісток у ссавця.

5 Також пропонується ізольоване антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент, які можуть блокувати інгібуючу дію склеростину в аналізі мінералізації, основаному на клітинах.

Також пропонується зв'язувальний агент, такий як антитіло, що специфічно зв'язується зі склеростином людини й має щонайменше одну послідовність CDR, вибрану з SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 і 360, і їхніх варіантів, при цьому антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент нейтралізує склеростин.

15 Також пропонується зв'язувальний агент, такий як антитіло, що специфічно зв'язується зі склеростином людини й має щонайменше одну послідовність CDR, вибрану з SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 і 360, і їхніх варіантів.

Також пропонується області склеростину людини, які мають важливе значення для активності білка *in vivo*.

25 Зазначені й інші аспекти даного винаходу стануть очевидними при звертанні до наступного докладного опису й прикладених креслень. Всі посилання, наведені в даному описі, включені при цьому у вигляді посилання в повному обсязі, також як у випадку, коли кожне посилання включають окремо.

На фіг. 1 зображені амінокислотні послідовності зрілої форми (після відщеплення сигнальних пептидів) легкого ланцюга (фіг. 1A) (SEQ ID NO: 23) і важкого ланцюга (фіг. 1B) (SEQ ID NO: 27) антитіла проти склеростину людини й проти склеростину миші Ab-A.

На фіг. 2 зображені амінокислотні послідовності зрілої форми (після відщеплення сигнальних пептидів) легкого ланцюга (фіг. 2A) (SEQ ID NO: 31) і важкого ланцюга (фіг. 2B) (SEQ ID NO: 35) антитіла проти склеростину людини й проти склеростину миші Ab-B.

35 На фіг. 3 зображені амінокислотні послідовності зрілої форми (після відщеплення сигнальних пептидів) легкого ланцюга (фіг. 3A) (SEQ ID NO: 15) і важкого ланцюга (фіг. 3B) (SEQ ID NO: 19) антитіла проти склеростину людини й проти склеростину миші Ab-C.

На фіг. 4 зображені амінокислотні послідовності зрілої форми (після відщеплення сигнальних пептидів) легкого ланцюга (фіг. 4A) (SEQ ID NO: 7) і важкого ланцюга (фіг. 4B) (SEQ ID NO: 11) антитіла проти склеростину людини й проти склеростину миші Ab-D.

На фіг. 5 показана мінеральна щільність кісток у мишей, виміряна у двох місцях кістяка (поперекові хребці й метафіз великогомілкової кістки) після 3 тижнів обробки наповнювачем, PTH (1-34), Ab-A або Ab-B.

45 На фіг. 6 показана мінеральна щільність кісток у мишей, виміряна у двох місцях кістяка (поперекові хребці й метафіз великогомілкової кістки) після 2 тижнів обробки наповнювачем, PTH (1-34) або Ab-C.

На фіг. 7 показана мінеральна щільність кісток у мишей, виміряна у двох місцях кістяка (поперекові хребці й метафіз великогомілкової кістки) після 3 тижнів обробки наповнювачем або Ab-D.

50 На фіг. 8 зображена амінокислотна послідовність зрілої форми (після відщеплення сигнального пептиду) склеростину людини (SEQ ID NO: 1). Також зображена нуклеотидна послідовність кодуєчої області склеростину людини, яка кодує зрілу форму склеростину людини. Вісім цистеїнів пронумеровані від C1 до C8. Цистиновий вузол утворений трьома дисульфідними зв'язками (C1-C5; C3-C7; C4-C8). C2 і C6 також утворюють дисульфідний зв'язок, однак даний дисульфід не є частиною цистинового вузла.

55 На фіг. 9 показана схема основної структури склеростину людини. Є N-кінцеве плече (від першого Q до C1) і C-кінцеве плече (від C8 до кінцевого Y). Між зазначеними плечима знаходиться структура цистинового вузла (утвореного трьома дисульфідами: C1-C5; C3-C7; C4-C8) і три петлі, які позначені - петля 1, петля 2 і петля 3. Дистальні області петлі 1 і петлі 3 зв'язані C2-C6-дисульфідом. Зазначені потенційні сайти розщеплення трипсином (аргінін=R і

лізин=K). Зазначені деякі потенційні сайти розщеплення AspN (показані тільки залишки аспарагінової кислоти (D)).

На фіг. 10 показані одержані за допомогою ВЕРХ-пептидні карти склеростину людини після розщеплення або трипсином, або AspN. Показані пептиди склеростину людини, утворені при розщепленні трипсином (T19.2, T20, T20.6 і T21-22), також як пептиди склеростину людини, утворені при розщепленні AspN (AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5).

На фіг. 11 показана інформація про послідовність і масу ізольованих зв'язаних дисульфідним зв'язком пептидів склеростину людини, утворених при розщепленні трипсином. Полож.послід. = положення в послідовності. Спост. = спостережувана. Спостережувану масу визначали в ESI-PX-МС-аналізі.

На фіг. 12 показана інформація про послідовність і масу ізольованих пептидів склеростину людини, утворених при розщепленні AspN. Пептид AspN22.7-23.5 містить 4 дисульфідних зв'язки. Полож.послід. = положення в послідовності. Спост. = спостережувана. Спостережувану масу визначали в ESI-PX-МС-аналізі.

На фіг. 13 показана лінійна схема чотирьох пептидів склеростину людини (T19.2, T20, T20.6 і T21-22), утворених при розщепленні трипсином.

На фіг. 14 показана лінійна схема п'яти пептидів склеростину людини (AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5), утворених при розщепленні AspN. Пік ВЕРХ AspN14.6, складається із трьох пептидів, не зв'язаних дисульфідними зв'язками.

На фіг. 15 показаний резонансний сигнал в одиницях (Ru) у заснованому на Biacore «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини». Оцінювали відносно зв'язування МАТ з різними пептидами склеростину людини (у розчині), у порівнянні зі зв'язуванням МАТ з інтактною зрілою формою склеростину людини (імобілізованою на чипі Biacore). Дані показані для Ab-A. Використовували наступні пептиди склеростину людини: T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5.

На фіг. 16 показаний резонансний сигнал в одиницях (Ru) в основаному на Biacore «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини». Оцінювали відносно зв'язування МАТ з різними пептидами склеростину людини (у розчині), у порівнянні зі зв'язуванням МАТ з інтактною зрілою формою склеростину людини (імобілізованою на чипі Biacore). Дані показані для Ab-B. Використовували наступні пептиди склеростину людини T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5.

На фіг. 17 показаний резонансний сигнал в одиницях (Ru) в основаному на Biacore «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини». Оцінювали відносно зв'язування МАТ з різними пептидами склеростину людини (у розчині), у порівнянні зі зв'язуванням МАТ з інтактною зрілою формою склеростину людини (імобілізованою на чипі Biacore). Дані показані для Ab-C. Використовували наступні пептиди склеростину людини T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5.

На фіг. 18 показаний резонансний сигнал в одиницях (Ru) в основаному на Biacore «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини». Оцінювали відносно зв'язування МАТ з різними пептидами склеростину людини (у розчині), у порівнянні зі зв'язуванням МАТ з інтактною зрілою формою склеростину людини (імобілізованою на чипі Biacore). Дані показані для Ab-D. Використовували наступні пептиди склеростину людини T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5.

На фіг. 19 показані два зв'язуючі МАТ епітопи склеростину людини. На фіг. 19А показана послідовність епітопа петлі 2 для зв'язування Ab-A і Ab-B зі склеростином людини (SEQ ID NO:6). На фіг. 19В показані послідовність, дисульфідні зв'язки й схема епітопа T20.6 для зв'язування Ab-C і Ab-D зі склеростином людини (SEQ ID NO:2-5).

На фіг. 20 зображені, одержані, за допомогою ВЕРХ, пептидні карти склеростину людини після розщеплення трипсином. На фіг. 20А показане розщеплення комплексу склеростину людини й Ab-D. На фіг. 20В показане розщеплення склеростину людини окремо. Зазначені піки пептидів T19.2, T20, T20.6 і T21-22.

На фіг. 21 показані послідовність, дисульфідні зв'язки й схема епітопа «похідного 1 T20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)» для зв'язування Ab-D зі склеростином людини (SEQ ID NO:70-73).

На фіг. 22 показані результати аналізу мінералізації клітинної лінії остеобластів MC3T3-E1-BF, використовуюваного для ідентифікації нейтралізуючих МАТ проти склеростину. Використовували склеростин миші (Sc1) у концентрації 1 мкг/мл. Моноклональні антитіла використовували в концентрації 10 і 5 мкг/мл. Кількісно оцінювали ступінь мінералізації (різні типи нерозчинного фосфату кальцію), вимірюючи рівень кальцію.

На фіг. 23 зображені результати аналізу мінералізації клітинної лінії остеобластів MC3T3-E1-BF, використовуваного для ідентифікації нейтралізуючих мАт проти склеростину. Використовували склеростин людини (Sc1) у концентрації 1 мкг/мл. Моноклональні антитіла використовували в концентрації 8 і 4 мкг/мл. Кількісно оцінювали ступінь мінералізації (різні типи нерозчинного фосфату кальцію), вимірюючи рівень кальцію.

На фіг. 24 показані результати аналізу мінералізації клітинної лінії остеобластів MC3T3-E1-BF, використовуваного для ідентифікації нейтралізуючих мАт проти склеростину. Використовували склеростин людини (Sc1) у концентрації 1 мкг/мл. Моноклональні антитіла використовували в концентрації 10 мкг/мл. Кількісно оцінювали ступінь мінералізації (різні типи нерозчинного фосфату кальцію), вимірюючи рівень кальцію.

На фіг. 25 зображені результати, одержані в моделі індукованої запаленням втрати маси кісток у мишей SCID. Обробка Ab-A захищала мишей від пов'язаної із запаленням втрати маси при коліті, яку вимірювали по загальній мінеральній щільності кісток (фіг. 25A), щільності кісткової тканини хребців (фіг. 25B) і щільності стегнової кістки (фіг. 25C).

Дійсний винахід належить до областей білка склеростину людини, які містять епітопи, упізнавані антитілами, які також зв'язуються з повнорозмірним склеростином, і до способів одержання й застосування таких епітопів. Винахід також належить до зв'язувальних агентів (таких як антитіла), які специфічно зв'язуються зі склеростином або частинами склеростину, і до способів застосування таких зв'язувальних агентів. Зв'язувальні агенти застосовні для блокування або зменшення зв'язування склеростину людини з одним або декількома лігандами.

Рекомбінантний склеростин людини/SOST комерційно доступний з R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006, № у каталозі 1406-ST-025). Крім того, комерційно доступний рекомбінантний склеростин миші/SOST з R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006, № у каталозі 1589-ST-025). Очищені для дослідження зв'язуючі склеростин моноклональні антитіла комерційно доступні з R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; мишаче моноклональне: 2006, № у каталозі MAB1406; моноклональне щура: 2006, № у каталозі MAB1589). Патенти США № № 6395511 і 6803453 і публікації патентів США 20040009535 і 20050106683, загалом, належать до антитіл проти склеростину.

У використовуваному в даному описі розумінні мається на увазі, що термін склеростин людини включає білок з послідовністю SEQ ID NO: 1 і його алельні варіанти. Склеростин може бути очищений із клітин-хазяїнів 293T, які були трансфектовані геном, що кодує склеростин, за допомогою елювання профільтованого надосаду культуральної рідини клітин-хазяїнів на колонці з гепарином HP, використовуючи градієнт солі. Одержання й наступне очищення з використанням катіонообмінної хроматографії описані в прикладах 1 і 2.

Зв'язувальні агенти, відповідно до винаходу, переважно являють собою антитіла, які визначені в даному описі. Термін «антитіло» належить до інтактного антитіла або його зв'язувального фрагмента. Антитіло може містити повну молекулу антитіла (включаючи варіанти у вигляді поліклонального, моноклонального, химерного, гуманізованого або антитіла людини, що має повнорозмірні важкі й/або легкі ланцюги) або може містити його антигензв'язувальний фрагмент. Фрагменти антитіл включають F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc і Fd-фрагменти, і вони можуть бути включені в однокланні антитіла, однокланцеві антитіла, максі-антитіла, міні-антитіла, внутрішньоклітинні антитіла, димерні антитіла, тримерні антитіла, тетрамерні антитіла, v-NAR і bis-scFv (дивися, наприклад, Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). Поліпептиди антитіл також описані в патенті США № 6703199, включаючи поліпептидні моноантитіла проти фібрoneктину. Інші поліпептиди антитіл описані в публікації патенту США 2005/0238646, які являють собою однокланцеві поліпептиди.

Антигензв'язувальні фрагменти, одержувані з антитіла, можуть бути одержані, наприклад, протеолітичним гідролізом антитіла, наприклад розщепленням пепсином або папаїном цілих антитіл звичайними способами. Як приклад, фрагменти антитіл можуть бути одержані ферментативним розщепленням антитіл пепсином з утворенням 58-фрагмента, названого F(ab')₂. Зазначений фрагмент може бути додатково розщеплений з використанням відновлюючого тіол агента з одержанням моновалентних 3,5S Fab'-фрагментів. Необов'язково реакцію розщеплення можна здійснювати з використанням групи, яка блокує сульфгідрильні групи, які утворюються в результаті розщеплення дисульфідних зв'язків. Як альтернатива, ферментативне розщеплення з використанням папаїну безпосередньо дає два моновалентних Fab'-фрагменти й Fc-фрагмент. Зазначені способи описані, наприклад, Goldenberg у патенті США № 4331647, Nisonoff et al., Arch. Biochem. Biophys. 89:230, 1960; Porter, Biochem. J. 73:119, 1959; Edelman et al., Methods in Enzymology 1:422 (Academic Press 1967); і Andrews, S.M. and Titus, J.A. Current Protocols in Immunology (Coligan J.E., et al., eds), John Wiley and Sons, New York (2003), сторінки 2.8.1-2.8.10 і 2.10A.1-2.10A.5. Також можна застосовувати інші способи

розщеплення антитіл, такі як розділення важких ланцюгів, з утворенням моновалентних фрагментів, що складаються з легкого й важкого ланцюгів (Fd), додаткове розщеплення фрагментів або інші ферментативні, хімічні або генетичні способи, за умови, що фрагменти зв'язуються з антигеном, який упізнається інтактним антитілом.

Фрагмент антитіла також може являти собою будь-який синтетичний або генетично сконструйований білок. Наприклад, фрагменти антитіла включають ізольовані фрагменти, що складаються з варіабельної області легкого ланцюга, «Fv»-фрагменти, що складаються з варіабельних областей важкого й легкого ланцюгів, рекомбінантні одноланцюгові поліпептидні молекули, у яких варіабельні області легкого й важкого ланцюгів зв'язані пептидним лінкером (scFv-білки).

Іншою формою фрагмента антитіла є пептид, що містить одну або декілька областей (CDR) антитіла, що визначають комплементарність. CDR (також названі «мінімальними одиницями упізнання» або «гіперваріабельною областю») можуть бути одержані конструюванням полінуклеотидів, які кодуєть цікавлячі CDR. Такі полінуклеотиди одержують, наприклад, використовуючи полімеразну ланцюгову реакцію, щоб синтезувати варіабельну область, використовуючи мРНК із продукуючих антитіла клітин як матрицю (дивися наприклад, Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2:106, 1991; Courtenay-Luck, «Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies», in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), page 166 (Cambridge University Press 1995); i Ward et al., «Genetic Manipulation and Expression of Antibodies», in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al. (eds.), page 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

Таким чином, в одному варіанті зв'язувальний агент містить щонайменше одну CDR, що описана в даній публікації. Зв'язувальний агент може містити щонайменше дві, три, чотири, п'ять або шість CDR, які описані в даній публікації. Зв'язувальний агент, крім того, може містити щонайменше один домен варіабельної області антитіла, зазначеного в даному описі. Домен варіабельної області може бути будь-якого розміру або мати будь-який амінокислотний склад, і, як правило, буде містити щонайменше одну послідовність CDR, яка відповідає за зв'язування зі склеростином людини, наприкл CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 і/або CDR легкого ланцюга, спеціально описані в даній публікації, яка розташована поруч або в рамці зчитування з однією або декількома каркасними послідовностями. Загалом, домен варіабельної (V) області може мати будь-яку придатну структуру варіабельних доменів важкого (V_H) і/або легкого (V_L) ланцюга імунoglobуліну. Таким чином, наприклад, домен V-області може бути моомерним і може бути V_H-доменом або V_L-доменом, який здатний незалежно зв'язувати склеростин людини з афінністю щонайменше рівною 1×10^{-7} М або меншою, як описано нижче. Альтернативно, домен V-області може бути димерним і може містити димери V_H-V_H, V_H-V_L або V_L-V_L. Димер V-області містить щонайменше один V_H- і щонайменше один V_L-ланцюг, які можуть бути нековалентно зв'язані (надалі називані F_V). При бажанні ланцюги можуть бути ковалентно зв'язані або безпосередньо, наприклад, дисульфідним зв'язком між двома варіабельними доменами, або через лінкер, наприклад, пептидний лінкер, з утворенням одноланцюгового F_V (scFv).

Доменом варіабельної області може бути будь-який варіабельний домен, що зустрічається в природі, або його сконструйований варіант. Під сконструйованим варіантом мається на увазі домен варіабельної області, що був утворений з використанням методики конструювання рекомбінантної ДНК. Такі сконструйовані варіанти включають варіанти, утворені наприклад, з варіабельної області специфічного антитіла за допомогою інсерцій, делецій або замінів в амінокислотних послідовностях специфічного антитіла. Конкретні приклади включають сконструйовані домени варіабельної області, що містять щонайменше одну CDR і, необов'язково, одну або кілька амінокислот каркаса з першого антитіла, і іншу частину домену варіабельної області із другого антитіла.

Домен варіабельної області може бути ковалентно зв'язаний С-кінцевою амінокислотою щонайменше з одним іншим доменом антитіла або його фрагментом. Таким чином, наприклад V_H-доменом, який присутній у домені варіабельної області, може бути зв'язаний з доменом СH1 імунoglobуліну або його фрагментом. Подібним чином V_L-домен може бути зв'язаний з С_κ-доменом або його фрагментом. Таким чином, антитіло може являти собою, наприклад, Fab-фрагмент, у якому антигензв'язувальний домен містить асоційовані V_H- і V_L-домени, ковалентно зв'язані на своїх С-кінцях з доменом СH1 і С_κ, відповідно. Домен СH1 може бути подовжений додатковими амінокислотами, наприклад, щоб одержати шарнірну область або частину домену шарнірної області, яка є в Fab'-фрагменті, або щоб одержати додаткові домени, такі як домени СH2 і СH3 антитіла.

Як описано в даній публікації, зв'язувальні агенти містять щонайменше одну з CDR. Наприклад, одна або декілька CDR можуть бути введені у відомі каркасні області антитіла (IgG1,

IgG2 і т. д.) або кон'юговані з придатним носієм, щоб збільшити час їхнього напівжиття. Придатні носії включають без обмеження Fc, поліетиленгліколь (ПЕГ), альбумін, трансферин тощо. Зазначені й інші придатні носії, відомі в даній галузі. Такі кон'юговані пептиди CDR можуть бути в мономерній, димерній, тетрамерній або іншій формі. В одному варіанті один або декілька розчинних у воді полімерів зв'язані в одному або декількох конкретних положеннях, наприклад на амінокінці, зв'язувального агента.

У деяких переважних варіантах зв'язувальний агент містить один або декілька зв'язаних розчинних у воді полімерів, включаючи без обмеження поліетиленгліколь, поліоксіетиленгліколь або поліпропіленгліколь. Дивися, наприклад патенти США № № 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 і 4179337. У деяких варіантах похідний зв'язувальний агент містить один або кілька полімерів: монометоксиполіетиленгліколь, декстран, целюлозу або інші основані на вуглеводах полімери, полі(ТЧ-всілшролідон)поліетиленгліколь, гомополімери пропіленгліколю, співполімер поліпропіленоксид/етиленоксид, поліоксіетиленовані поліоли (наприклад, гліцерин) і полівініловий спирт, а також суміші таких полімерів. У деяких варіантах один або декілька розчинних у воді полімерів випадковим чином зв'язані з одним або декількома бічними ланцюгами. У деяких варіантах ПЕГ може діяти, поліпшуючи терапевтичну здатність зв'язувального агента, такого як антитіло. Деякі такі способи обговорюються, наприклад, у патенті США N 6133426, що включений у даний опис у вигляді посилання для будь-яких цілей.

Буде зрозуміло, що зв'язувальний агент, згідно з даним винаходом, може мати щонайменше одну амінокислотну заміну, за умови, що зв'язувальний агент зберігає специфічність зв'язування. Таким чином, модифікації структур зв'язувальних агентів входять в обсяг винаходу. Модифікації можуть включати амінокислотні заміни, які можуть бути консервативними або неконсервативними, які не порушують здатність зв'язувального агента зв'язувати склеростин. Консервативні амінокислотні заміни можуть включати не амінокислотні залишки, що зустрічаються в природі, які звичайно вводять за допомогою хімічного синтезу пептидів, а не синтезом у біологічних системах. Вони включають пептидоміметики й інші зворотні або інвертовані форми амінокислотних залишків. Консервативна амінокислотна заміна також може включати заміну нативного амінокислотного залишку стандартним залишком, так щоб вона здійснювала невеликий вплив або не здійснювала впливу на полярність, або заряд амінокислотного залишку в даному положенні.

Неконсервативні заміни можуть включати заміну представником одного класу амінокислот або міметиками амінокислот представника з іншого класу з іншими фізичними властивостями (наприклад, розміром, полярністю, гідрофобністю, зарядом). Такі заміни залишків можуть бути введені в області антитіла людини, які гомологічні антитілам тварин, відмінних від людини, або в негомологічні області молекули.

Крім того, фахівець у даній галузі може створити варіанти для тестування, які містять одну амінокислотну заміну в кожному необхідному положенні амінокислот. Потім варіанти можуть бути піддані скринінгу з використанням аналізів активності, відомих фахівцям у даній галузі. Такі варіанти можуть бути використані для одержання інформації про придатні варіанти. Наприклад, якщо виявлено, що заміна на конкретний амінокислотний залишок призводить до порушеної, небажано зниженої або невідповідної активності, то від варіантів з такою заміною можна відмовитися. Інакше кажучи, на підставі інформації, одержаної в результаті таких звичайних експериментів, фахівець у даній галузі легко може визначити амінокислоти, додаткових замін яких або окремо, або в комбінації з іншими мутаціями необхідно уникати.

Фахівець у даній галузі може визначити придатні варіанти поліпептиду, що зазначений у даному описі, використовуючи добре відомі способи. У деяких варіантах фахівець у даній галузі може ідентифікувати придатні області молекули, які можуть бути змінені без порушення активності цілеспрямованим впливом на області, які не вважаються важливими для активності. У деяких варіантах можна ідентифікувати залишки й частини молекули, які є консервативними в подібних поліпептидах. У деяких варіантах навіть ті області, які можуть бути важливими для біологічної активності або для структури, можуть бути піддані консервативним амінокислотним замінам без порушення біологічної активності або без несприятливого впливу на структуру поліпептиду.

Крім того, фахівець у даній галузі може проаналізувати дослідження структури-функції, у яких у подібних поліпептидах ідентифіковані залишки, важливі для активності або структури. На основі такого порівняння можна пророкувати значення амінокислотних залишків у білку, що відповідають амінокислотним залишкам, які мають важливе значення для активності або структури в подібних білках. Фахівець у даній галузі може вибрати хімічно подібні амінокислотні заміни для таких пророкованих важливих амінокислотних залишків.

Фахівець у даній галузі також може проаналізувати тривимірну структуру й амінокислотну послідовність, у порівнянні із тривимірною структурою подібних поліпептидів. На підставі такої інформації фахівець у даній галузі може пророкувати положення амінокислотних залишків антитіла відносно тривимірної структури. У деяких варіантах фахівець у даній галузі може виявити бажання не робити радикальних змін амінокислотних залишків, які, судячи із прогнозу, знаходяться на поверхні білка, тому що такі залишки можуть бути залучені у важливі взаємодії з іншими молекулами.

Ряд наукових публікацій був присвячений пророкуванню вторинної структури. Дивися Moulton J., *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4):422-427 (1996), Chou et al., *Biochemistry*, 13(2):222-245 (1974); Chou et al., *Biochemistry*, 113(2):211-222 (1974); Chou et al., *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978); Chou et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276 і Chou et al., *Biophys. J.*, 26:367-384 (1979). Крім того, у цей час доступні комп'ютерні програми, що допомагають пророкувати вторинну структуру. Один зі способів пророкування вторинної структури оснований на моделюванні гомології. Наприклад, два поліпептиди або білка, які мають послідовність, ідентичну більше ніж на 30 % або подібну більше ніж на 40 %, часто мають подібну структурну топологію. Збільшення бази даних про структуру білків (PDB) у цей час забезпечило більш високу передбачуваність вторинної структури, включаючи можливу кількість вигинів у структурі поліпептиду або білка. Дивися Holm et al., *Nucl. Acid. Res.*, 27(1):244-247 (1999). Було зроблене припущення (Brenner et al., *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (1997)), що існує обмежена кількість вигинів у даному поліпептиді або білку, і що після того, як буде з'ясована критична кількість структур, структурне прогнозування стане значно більш точним.

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

У деяких варіантах здійснення винаходу варіанти зв'язувальних агентів включають варіанти глікозилювання, у яких кількість і/або тип сайтів глікозилювання змінені, в порівнянні з амінокислотними послідовностями вихідного поліпептиду. У деяких варіантах здійснення винаходу варіанти містять більшу або меншу кількість N-зв'язаних сайтів глікозилювання, ніж у нативному білку. N-зв'язаний сайт глікозилювання характеризується послідовністю: Asn-X-Ser або Asn-X-Thr, де амінокислотний залишок, позначений X, може являти собою будь-який амінокислотний залишок, за винятком проліну. Заміна амінокислотних залишків з утворенням такої послідовності створює потенційний новий сайт для додавання N-зв'язаного вуглеводного ланцюга. Альтернативно, заміни, які усувають таку послідовність, будуть видаляти існуючий N-зв'язаний вуглеводний ланцюг. Також пропонується перестановка N-зв'язаних вуглеводних ланцюгів, при якій видаляють один або декілька N-зв'язаних сайтів глікозилювання (звичайно сайтів глікозилювання, що зустрічаються в природі) і створюють один або кілька нових N-зв'язаних сайтів. Додаткові переважні варіанти антитіл включають варіанти по цистеїну, в яких один або кілька залишків цистеїну делетовані або замінені іншою амінокислотою (наприклад, серином), у порівнянні з вихідною амінокислотою послідовністю. Цистеїнові варіанти можуть бути застосовні в тому випадку, коли антитіла повинні бути піддані рефолдингу з утворенням біологічно активної конформації, наприклад, після виділення нерозчинних тілець включення. Цистеїнові варіанти, як правило, мають менше залишків цистеїну, ніж нативний білок, і звичайно мають парну кількість, щоб мінімізувати взаємодії через наявність неспарених цистеїнів.

Необхідні амінокислотні заміни (або консервативні, або неконсервативні) можуть бути визначені фахівцями в даній галузі, коли такі заміни будуть потрібні. У деяких варіантах амінокислотні заміни можуть бути використані для ідентифікації важливих залишків антитіл до склеростину або для збільшення або зменшення афінності антитіл до склеростину, зазначених у даному описі.

Відповідно до деяких варіантів переважними амінокислотними замінами є заміни, які: (1) зменшують чутливість до протеолізу, (2) зменшують чутливість до окислювання, (3) змінюють афінність зв'язування для утворення комплексів з білками, (4) змінюють афінності зв'язування, й/або (5) надають або модифікують інші фізико-хімічні або функціональні властивості таких поліпептидів. Відповідно до деяких варіантів одиночні або множинні амінокислотні заміни (у деяких варіантах консервативні амінокислотні заміни) можуть бути здійснені в природній послідовності (у деяких варіантах у частині поліпептиду поза домену(iv), що утворює міжмолекулярні контакти). У деяких варіантах консервативна амінокислотна заміна звичайно суттєво не змінює структурні ознаки вихідної послідовності (наприклад, заміна амінокислоти не повинна вести до руйнування спіралі, яка є у вихідній послідовності, або руйнування інших типів

вторинної структури, які характерні для вихідної послідовності). Приклади відомих у даній галузі вторинних і третинних структур поліпептидів описані в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W.H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); і Thornton et al. *Nature* 354:105 (1991), кожна з публікацій включена в даний опис у вигляді посилання.

У деяких варіантах зв'язувальні агенти, відповідно до винаходу, можуть бути хімічно зв'язані з полімерами, ліпідами або іншими залишками.

Зв'язувальні агенти можуть містити щонайменше одну з CDR, описаних у даній публікації, введену в біосумісну каркасну структуру. В одному прикладі біосумісна каркасна структура містить поліпептид або його частину, яка є достатньою для утворення конформаційно стабільної структурної опори або каркаса або кістяка, що здатна виводити одну або кілька послідовностей амінокислот, які зв'язуються з антигеном (наприклад, CDR, варіабельна область і т. д.), на локалізованій області поверхні. Такі структури можуть являти собою поліпептид, що зустрічається в природі, або «укладку» поліпептиду (структурний мотив) або можуть мати одну або кілька модифікацій, таких як додавання, делеції або заміни амінокислот, у порівнянні із природним поліпептидом або «укладкою». Такі каркаси можуть бути одержані з поліпептиду будь-якого виду (або більше ніж одного виду), такого як людина, інший ссавець, інше хребетне, безхребетне, рослина, бактерія або вірус.

Звичайно біосумісні каркасні структури основані на каркасах або кістяках білків, відмінних від доменів імуноглобулінів. Наприклад, можна використовувати каркасні структури, основані на фібронектині, анкірині, ліпокаліні, неокарциностатині, цитохромі b, цинковому пальці CP1, PST1, подвійній спіралі, LACI-D1, Z-домени й доменах тендрамізату (дивися, наприклад, Nygren and Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469).

У переважних варіантах буде зрозуміло, що зв'язувальні агенти відповідно до винаходу включають гуманізовані антитіла, описані в даній публікації. Гуманізовані антитіла, такі як антитіла, зазначені в даному описі, можуть бути одержані з використанням способів, відомих фахівцям у даній галузі (Zhang, W., et al., *Molecular Immunology*, 42(12):1445-1451, 2005; Hwang W. et al., *Methods*, 36(1):35-42, 2005; Dall'Acqua WF, et al., *Methods*, 36(1):43-60, 2005; і Clark, M., *Immunology Today*, 21(8):397-402, 2000).

Крім того, фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що придатні зв'язувальні агенти включають частини зазначених антитіл, такі як одна або декілька CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, які спеціально описані в даній публікації. Щонайменше одна з областей CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3 може мати щонайменше одну амінокислотну заміну, за умови, що зв'язувальний агент зберігає специфічність зв'язування CDR, що не містить замін. Частина зв'язувального агента, що не належить до CDR, може являти собою небілкову молекулу, при цьому зв'язувальний агент перехресно блокує зв'язування антитіла, розкритого в даному описі, зі склеростином і/або нейтралізує склеростин. Частина зв'язувального агента, що не належить до CDR, може являти собою небілкову молекулу, при цьому зв'язувальний агент має картину зв'язування з пептидами склеростину людини в «аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини», подібну до картини зв'язування, що має щонайменше одне з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24, і/або нейтралізує склеростин. Частина зв'язувального агента, що не належить до CDR, може складатися з амінокислот, при цьому зв'язувальний агент являє собою рекомбінантний зв'язувальний білок або синтетичний пептид, і рекомбінантний зв'язувальний білок перехресно блокує зв'язування антитіла, розкритого в даному описі, зі склеростином і/або нейтралізує склеростин. Частина зв'язувального агента, що не належить до CDR, може складатися з амінокислот, при цьому зв'язувальний агент являє собою рекомбінантний зв'язувальний білок, і рекомбінантний зв'язувальний білок має картину зв'язування з пептидами склеростину людини в аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини (описаному нижче), подібну до картини зв'язування щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24, і/або нейтралізує склеростин.

У тому випадку, коли антитіло містить одну або декілька CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 і CDR-L3, які описані вище, його можна одержати експресією в клітині-хазяїні, що містить ДНК, яка кодує зазначені послідовності. ДНК, яка кодує кожен послідовність CDR, можна визначити на основі амінокислотної послідовності CDR і синтезувати разом з будь-якими необхідними послідовностями ДНК каркаса варіабельної області антитіла й константної області, використовуючи методику синтезу олігонуклеотидів, способи сайтнаправленого мутагенезу й

полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у відповідних випадках. ДНК, яка кодує каркаси варіабельної області й константні області, широко доступна фахівцям у даній галузі з баз даних генетичних послідовностей, таких як GenBank®. Кожна із зазначених вище CDR, як правило, буде розташована в каркасі варіабельної області в положеннях 31-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) і 95-102 (CDR-H3) важкого ланцюга й у положеннях 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) і 89-97 (CDR-L3) легкого ланцюга відповідно до системи нумерації Кабата (Kabat et al., 1987, в Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA):

Після синтезу ДНК, яка кодує антитіло, відповідно до винаходу, або його фрагмент, може бути розмножена й експресована відповідно до кожного з множини добре відомих способів вирізання нуклеїнової кислоти, лігування, трансформації й трансфекції з використанням ряду відомих експресуючих векторів. Таким чином, у деяких варіантах експресія фрагмента антитіла може бути переважно здійснена в прокаріотичній клітині, такий як *Escherichia coli* (дивися, наприклад, Pluckthun et al., 1989 Methods Enzymol. 178:497-515). У деяких інших варіантах експресія антитіла або його фрагмента може бути переважно здійснена в еукаріотичній клітині-хазяїні, включаючи дріжджі (наприклад, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* і *Pichia pastoris*), клітини тварин (включаючи клітини ссавців) або клітини рослин. Приклади придатних клітин тварин включають без обмеження клітини мієломи (такі як мишача лінія NSO), COS, CHO або клітини гібридами. Приклади рослинних клітин включають клітини тютюну, кукурудзи, сої й рису.

Можна одержати один або декілька експресуючих векторів, що реплікуються, які містять ДНК, що кодує варіабельну й/або константну область антитіла, і використати для трансформації придатної лінії клітин, наприклад, непродукуючої лінії клітин мієломи, такої як лінія NSO миші, або бактерій, таких як *E. coli*, у яких буде відбуватися продукування антитіла. Щоб одержати ефективну транскрипцію й трансляцію послідовність ДНК у кожному векторі повинна містити придатні регуляторні послідовності, зокрема промотор і лідерну послідовність, функціонально зв'язані з послідовністю варіабельного домену. Конкретні способи одержання антитіл таким чином, як правило, добре відомі й застосовуються в повсякденній практиці. Наприклад, основні способи молекулярної біології описані Maniatis et al. (Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; дивися також Maniatis et al, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, (2001)). Секвенування ДНК можна здійснити, як описано в Sanger et al. (PNAS 74:5463, (1977)) і в посібнику з секвенування Amersham International pic, і сайтнаправлений мутагенез можна здійснити відповідно до способів, відомих у даній галузі (Kramer et al., Nucleic Acids Res. 12:9441, (1984); Kunkel Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-92 (1985); Kunkel et al., Methods in Enzymol. 154:367-82 (1987); керівництво Anglian Biotechnology Ltd). Крім того, у численних публікаціях описані способи, що придатні для одержання антитіл за допомогою обробки ДНК, створення експресуючих векторів і трансформації й культивування придатних клітин (Mountain A. and Adair, J. R. в Biotechnology and Genetic Engineering Reviews (ed. Tombs, M P, 10, Chapter 1, 1992, Intercept, Andover, UK); «Current Protocols in Molecular Biology», 1999, F.M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, New York).

У тому випадку, коли потрібно поліпшити афінність антитіл відповідно до винаходу, які містять одну або декілька із зазначених вище CDR, можна використовувати ряд протоколів дозрівання афінності, включаючи збереження CDR (Yang et al., J. Mol. Biol. 254, 392-403, 1995), перестановку ланцюгів (Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), застосування мутантних штамів *E.coli* (Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996), перетасовування ДНК (Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997), фаговий дисплей (Thompson et al., J. Mol. Biol., 256, 7-88, 1996) і «статеву» ПЛР (Cramer, et al., Nature, 391, 288-291, 1998). Всі зазначені способи дозрівання афінності обговорюються Vaughan et al. (Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998).

Інші антитіла, відповідно до винаходу, можуть бути одержані звичайними способами імунізації й злиття клітин, які описані в даній публікації й відомі в даній галузі. Моноклональні антитіла, відповідно до винаходу, можуть бути створені з використанням різних відомих способів. Загалом, моноклональні антитіла, які зв'язуються зі специфічними антигенами, можуть бути одержані способами, відомими фахівцям у даній галузі (дивися, наприклад, Kohler et al., Nature 256:495, 1975; Coligan et al. (eds.), Current Protocols in Immunology, 1:2.5.12. 6.7 (John Wiley and Sons 1991); патенти США № № RE 32011, 4902614, 4543439 і 4411993; Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Plenum Press, Kennett, McKearn, і Bechtol (eds.) (1980); і Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picklesley et al., «Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*», в DNA Cloning 2: Expression Systems, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), page 93 (Oxford University Press 1995)). З них можуть бути одержані фрагменти антитіл з використанням

будь-якого придатного стандартного способу, такого як протеолітичне розщеплення, або, необов'язково, за допомогою протеолітичного розщеплення (наприклад, з використанням папаїну або пепсину) з наступним м'яким відновленням дисульфідних зв'язків і алкілуванням. Альтернативно, такі фрагменти також можуть бути створені способами рекомбінантної генетичної інженерії, які описані в даній публікації.

Моноклональні антитіла можуть бути одержані за допомогою ін'єкції тварині, наприклад щуру, хом'ячку, кролику або переважно миші, включаючи, наприклад, трансгенних або нокаутованих тварин, які відомі в даній галузі, імуногена, що містить склеростин людини з послідовністю SEQ ID NO:1 або його фрагмент, способами, відомими в даній галузі й описаними в даній публікації. Можна спостерігати наявність продукції специфічних антитіл після першої ін'єкції й/або після бустер-ін'єкції, одержуючи зразок сироватки й виявляючи присутність антитіла, що зв'язується зі склеростином людини або пептидом, з використанням кожного з декількох способів імунологічного аналізу, відомих у даній галузі й описаних у даній публікації. З організму тварин, продукуючих необхідні антитіла, витягають лімфоїдні клітини, найчастіше клітини із селезінки або лімфатичного вузла, щоб одержати В-лімфоцити. Потім В-лімфоцити зливають із сенсibiliзованими лікарським засобом клітинами мієломи, що є партнерами для злиття, переважно клітинами, які є сингенними відносно імунізованої тварини і які необов'язково мають інші необхідні властивості (наприклад, не здатні експресувати ендogenous продукти генів Ig, наприклад, Р3Х63 - Ag 8.653 (ATCC № CRL 1580); NSO, SP20), щоб одержати гібридоми, які являють собою безсмертні лінії еукаріотичних клітин. Лімфоїдні клітини (наприклад, клітини селезінки) і клітини мієломи можна поєднувати протягом декількох хвилин з агентом, що стимулює злиття мембран, таким як поліетиленгліколь або неіоногенний детергент, і потім висівати при низькій щільності на селективне середовище, яке підтримує ріст клітин гібридоми, але не підтримує ріст незлитих клітин мієломи. Переважним селективним середовищем є середовище HAT (гіпоксантин, аміноптерин, тимідин). Після достатнього періоду часу, звичайно від одного до двох тижнів, спостерігають колонії клітин. Окремі колонії виділяють, і антитіла, продукovanі клітинами, можна тестувати відносно активності зв'язування зі склеростином людини, використовуючи будь-який з множини імуноаналізів, відомих у даній галузі й описаних у даній публікації. Гібридоми клонують (наприклад, клонуванням на основі лімітуючого розведення або виділенням бляшок на м'якому агарі), і позитивні клони, які продукують антитіло, специфічне відносно склеростину, відбирають і культивують. Моноклональні антитіла з культур гібридом можуть бути виділені з надосадів культур гібридом. Альтернативний спосіб одержання мишачого моноклонального антитіла полягає в ін'єкції клітин гібридом у черевну порожнину сингенної миші, наприклад миші, що була піддана обробці (наприклад, примована пристаном), яка стимулює утворення асцитної рідини, що містить моноклональне антитіло. Моноклональні антитіла можуть бути виділені й очищені різними добре відомими способами. Такі способи виділення включають афінну хроматографію на білок А-сефарозі, ексклюзійну хроматографію по розміру й іонообмінну хроматографію (дивися, наприклад, Coligan на сторінках 2.7.1-2.7.12 і сторінках 2.9.1-2.9.3; Baines et al., «Purification of Immunoglobulin G (Ig)», в *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, pages 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Моноклональні антитіла можуть бути очищені афінною хроматографією з використанням придатного ліганду, вибраного на основі конкретних властивостей антитіла (наприклад, ізотипу важкого або легкого ланцюга, специфічності зв'язування й т. д.). Приклади придатних лігандів, іммобілізованих на твердій підкладці, включають білок А, білок G, антитіло проти константної області (легкого ланцюга або важкого ланцюга), антиідіотипічне антитіло й білок, що зв'язує TGF-бета, або їхній фрагмент або варіант.

Антитіло, згідно з даним винаходом, також може бути моноклональним антитілом людини. Моноклональні антитіла людини можуть бути створені кожним з ряду способів, які будуть відомі фахівцям у даній галузі. Такі способи включають без обмеження трансформацію вірусом Епштейна-Барра (EBV) клітин периферичної крові людини (наприклад, що містять В-лімфоцити), імунізацію *in vitro* В-клітин людини, злиття клітин селезінки від імунізованих трансгенних мишей, що несуть вбудовані гени імуноглобулінів людини, виділення з фагових бібліотек V-областей імуноглобулінів людини або інших способів, які відомі в даній галузі й описані в даній публікації. Наприклад, моноклональні антитіла людини можуть бути одержані від трансгенних мишей, які були сконструйовані так, щоб одержати специфічні антитіла людини у відповідь на антигенну стимуляцію. Способи одержання антитіл людини від трансгенних мишей описані, наприклад, в Green et al., *Nature Genet.* 7:13, 1994; Lonberg et al., *Nature* 368:856, 1994; Taylor et al., *Jnt. Immun.* 6:579, 1994; у патенті США № 5877397; Bruggemann et al., 1997 *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58; Jakobovits et al., 1995 *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:525-35. При використанні такого способу елементи локусу важкого й легкого ланцюга людини вводять у лінії

мишей, одержані з ліній ембріональних стовбурових клітин, які містять цілеспрямовані порушення ендегенних локусів важкого ланцюга й легкого ланцюга (дивися також Bruggemann et al., Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-58 (1997)). Наприклад, трансгени імуноглобулінів людини можуть являти собою конструкції міні-генів або транслокули в штучних дріжджових хромосомах, які піддаються специфічному для В-клітин реаранжуванню й гіпермутуванню ДНК у лімфоїдній тканині мишей. Моноклональні антитіла людини можуть бути одержані імунізацією трансгенних мишей, які після цього можуть продукувати антитіла людини, специфічні для склеростину. Лімфоїдні клітини імунованих трансгенних мишей можна використовувати для одержання секретуючих антитіла людини гідридом способами, описаними в даній публікації. Також із крові імунованих тварин можуть бути одержані поліклональні сироватки, що містять антитіла людини.

Інший спосіб створення антитіл людини, відповідно до винаходу, полягає в імморталізації клітин периферичної крові людини трансформацією EBV. Дивися, наприклад, патент США № 4464456. Така лінія імморталізованих В-клітин (або лінія лімфобластоїдних клітин), продукуючих моноклональне антитіло, що специфічно зв'язується зі склеростином, може бути ідентифікована способами імунологічного аналізу, які пропонуються в даному описі, наприклад ELISA, і потім виділена стандартними способами клонування. Стабільність лінії лімфобластоїдних клітин, продукуючих антитіло проти склеростину, може бути підвищена злиттям трансформованої лінії клітин з мієломою мишей з одержанням лінії гібридних клітин миша-людина, відповідно до способів, відомих у даній галузі (дивися, наприклад, Glasky et al., Hybridoma 8:377-89 (1989)). Ще одним способом створення моноклональних антитіл людини є імунізація *in vitro*, що полягає в примуванні В-клітин селезінки людини склеростином людини з наступним злиттям примованих В-клітин з партнером для злиття, що дає гетерогібридами. Дивися, наприклад, Boerner et al., 1991 J. Immunol. 147:86-95.

У деяких варіантах відбирають В-клітину, що продукує антитіло проти склеростину людини, і з В-клітини клонують варіабельні області легкого ланцюга й важкого ланцюга способами молекулярної біології, відовими в даній галузі (WO 92/02551; патент США 5627052; Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-48 (1996)) і описаними в даній публікації. В-клітини імунованої тварини можуть бути виділені із селезінки, лімфатичного вузла або зразка периферичної крові в результаті відбору клітин, які продукують антитіло, що специфічно зв'язується зі склеростином. В-клітини також можуть бути виділені з організму людини, наприклад, зі зразка периферичної крові. Способи виявлення окремих В-клітин, які продукують антитіло необхідної специфічності, добре відомі в даній галузі, наприклад утворення бляшок, активоване флюоресценцією сортування клітин, стимуляція *in vitro* з наступною реєстрацією специфічного антитіла тощо. Способи відбору В-клітин, продукуючих специфічні антитіла, включають, наприклад, одержання суспензії окремих В-клітин у м'якому агарі, що містить склеростин людини. Зв'язування специфічного антитіла, що продукується В-клітиною, з антигеном, приводить до утворення комплексу, який може бути видимим у вигляді імунопреципітату. Після відбору В-клітин, продукуючих необхідне антитіло, гени специфічних антитіл можуть бути клоновані за допомогою виділення й ампліфікації ДНК або мРНК відповідно до способів, відомих у даній галузі й описаних у даній публікації.

Іншим способом одержання антитіл, відповідно до винаходу, є фаговий дисплей. Дивися, наприклад, Winter et al., 1994 Annu. Rev. Immunol. 12:433-55; Burton et al., 1994 Adv. Immunol. 57:191-280. Комбінаторні бібліотеки генів варіабельних областей імуноглобулінів людини або миші можуть бути створені у фагових векторах, які можуть бути піддані скринінгу для відбору фрагментів Ig (Fab, Fv, sFv або їх мультимерів), які специфічно зв'язуються з білком, що зв'язує TGF-бета, або з його варіантом або фрагментом. Дивися наприклад патент США № 5223409; Huse et al., 1989 Science 246:1275-81; Sastry et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5728-32 (1989); Alting-Mees et al., Strategies in Molecular Biology 3:1-9 (1990); Kang et al., 1991 Proc. Natl Acad. Sci. USA 88:4363-66; Hoogenboom et al., 1992 J. Molec. Biol. 227:381-388; Schlebusch et al., 1997 Hybridoma 16:47-52 і посилання, цитовані в зазначених публікаціях. Наприклад, бібліотека, що містить множину полінуклеотидних послідовностей, які кодують фрагменти варіабельної області Ig, може бути вбудована в геном нитчастого бактеріофага, такого як M13 або його варіант, у рамці з послідовністю, яка кодує білок оболонки фага. Злитий білок може являти собою злиття білка оболонки з доменом варіабельної області легкого ланцюга й/або доменом варіабельної області важкого ланцюга. Відповідно до деяких варіантів Fab-фрагменти імуноглобуліну також можуть бути представлені на поверхні фагової частинки (дивися, наприклад, патент США № 5698426).

Бібліотеки, експресуючі кДНК важкого й легкого ланцюга імуноглобуліну, також можуть бути одержані у фазі лямбда, наприклад, з використанням векторів AJImmunoZap™(H) і

nmunoZap™(L) (Stratagene, La Jolla, California). Коротко, мРНК виділяють із популяції В-клітин і використовують для створення бібліотек, експресуючих кДНК важкого й легкого ланцюгів імуноглобуліну, у векторах AJmmunoZap(H) і AlmmunoZap(L). Зазначені вектори можуть бути піддані скринінгу окремо або можуть бути експресовані разом з утворенням Fab-фрагментів або антитіл (дивися Huse et al., вище; дивися також Sastry et al., вище). Позитивні бляшки можуть бути потім перетворені в нелітичну плазмиду, що забезпечує високий рівень експресії фрагментів моноклональних антитіл в *E. coli*.

В одному варіанті в гібридомі варіабельні області гена, експресуючого моноклональне антитіло, що представляє інтерес, ампліфікують з використанням нуклеотидних праймерів. Зазначені праймери можуть бути синтезовані фахівцем у даній галузі або можуть бути придбані з комерційно доступних джерел (дивися, наприклад, Stratagene (La Jolla, California), які продають праймери для варіабельних областей миші й людини, включаючи поряд з іншими праймери для областей V_{Ha}, V_{Hb}, V_{Hc}, V_{Hd}, C_{H1}, V_L і C_L). Зазначені праймери можуть бути використані для ампліфікації варіабельних областей важкого або легкого ланцюга, які потім можуть бути вбудовані у вектори, такі як ImmunoZAP™H або ImmunoZAP™L (Stratagene), відповідно. Зазначені вектори потім можуть бути введені в системи експресії, основані на *E. coli*, дріжджах або ссавцях. З використанням зазначених способів можуть бути одержані більші кількості одноланцюгового білка, що містить злиття доменів V_H і V_L (дивися Bird et al., Science 242:423-426, 1988).

Після одержання клітин, продукуючих антитіла, відповідно до винаходу, з використанням кожного з описаних вище способів імунізації й інших способів гени специфічних антитіл можуть бути клоновані за допомогою виділення й ампліфікації ДНК або мРНК стандартними способами, які описані в даній публікації. Антитіла, одержувані з таких генів, можуть бути секвеновані й можуть бути ідентифіковані CDR, а ДНК, які кодують CDR, можуть бути піддані обробці, як описано раніше, щоб одержати інші антитіла, відповідно до винаходу.

Переважно, зв'язувальні агенти специфічно зв'язуються зі склеростином. Як і у випадку всіх інших зв'язувальних агентів і аналізів зв'язування, фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що різні залишки, з якими зв'язувальний агент не повинен явно зв'язуватися, щоб бути терапевтично ефективним і придатним, важко й недоцільно перераховувати. Тому у випадку зв'язувального агента, розкритого в даному описі, термін «специфічно зв'язується» належить до здатності зв'язувального агента зв'язуватися зі склеростином, переважно склеростином людини, з більш високою афінністю, ніж він зв'язується з неспорідненим контрольним білком. Переважно, контрольним білком є лізоцим яєчного білка курей. Переважно, зв'язувальні агенти зв'язуються зі склеростином з афінністю, яка щонайменше в 50, 100, 250, 500, 1000 або 10000 разів вище, ніж афінність відносно контрольного білка. Зв'язувальний агент може мати афінність зв'язування відносно склеростину людини, яка менше або дорівнює 1×10^{-7} М, менше або дорівнює 1×10^{-8} М, менше або дорівнює 1×10^{-9} М, менше або дорівнює 1×10^{-10} М, менше або дорівнює 1×10^{-11} М або менше або дорівнює 1×10^{-12} М.

Афінність можна визначити аналізом афінності в ELISA. У деяких варіантах афінність можна визначити в аналізі BIAcore. У деяких варіантах афінність можна визначити кінетичним способом. У деяких варіантах афінність можна визначити способом зрівноважування/розчинення. Такі способи описані більш докладно в даному описі або відомі в даній галузі.

Зв'язуючі склеростин агенти, згідно з даним винаходом, переважно модулюють функцію склеростину в аналізі, основаному на клітинах, описаному в даній публікації, і/або в аналізі *in vivo*, описаному в даній публікації, і/або зв'язуються з одним або декількома епітопами, описаними в даній публікації, і/або перехресно блокують зв'язування одного з антитіл, описаних у даній заявці, і/або їхнє зв'язування зі склеростином перехресно блокується одним з антитіл, описаних в даній заявці. Відповідно, такі зв'язувальні агенти можуть бути ідентифіковані з використанням аналізів, описаних у даній публікації.

У деяких варіантах зв'язувальні агенти утворені першими ідентифікуючими антитілами, які зв'язуються з одним або декількома епітопами, пропонованими в даному описі, і/або нейтралізують у основаних на клітинах аналізах і/або в аналізах *in vivo*, описаних у даній публікації, і/або перехресно блокують антитіла, описані в даній заявці, і/або їхнє зв'язування зі склеростином перехресно блокується одним з антитіл, описаних у даній заявці. CDR-області із зазначених антитіл потім використовують для вбудовування в придатні біосумісні каркаси, щоб створити зв'язуючі склеростин агенти. Частина зв'язувального агента, що не належить до CDR, може складатися з амінокислот або може являти собою небілкову молекулу. Аналізи, описані в даній публікації, дозволяють характеризувати зв'язувальні агенти. Переважно, зв'язувальні агенти, згідно з даним винаходом, являють собою антитіла, які визначені в даному описі.

Фахівцєві в даній галузі буде зрозуміло, що деякі білки, такі як антитіла, можуть піддаватися різноманітним посттрансляційним модифікаціям. Тип і ступінь таких модифікацій часто залежать від лінії клітин-хазяїнів, використовуваної для експресії білка, а також від умов культивування. Такі модифікації можуть включати варіанти глікозилювання, окислювання метіоніну, утворення дикетопіперазину, ізомеризацію аспартату й дезамідування аспарагіну. Частою модифікацією є втрата основного залишку на карбоксильному кінці (такого як лізин або аргінін) у результаті дії карбоксипептидаз (які описані в Harris, R.J. Journal of Chromatography 705:129-134, 1995).

Антитіла, називані Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D і Ab-1, описані нижче. «HC» належить до важкого ланцюга, і «LC» належить до легкого ланцюга. У випадку деяких зазначених нижче антитіл CDR вміщені в прямокутники, а константні (C) області показані жирним курсивом.

Ab-D

Антитіло D (також називане в даному описі Ab-D і Mab-D) є мишачим антитілом, що має високу афінність зв'язування зі склеростоїном. Картина зв'язування в аналізі BIAcore для Ab-D показана на фіг. 18.

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) легкого ланцюга Ab-D:

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTSLNLNWFQQKP GKAPKLLIYG
51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLO HSYLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPT^{SVIF}PP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINV^{KWKI}
151 DGSE^{RQNG}VL NS^{WTDQ}SKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:7)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) LC Ab-D, показана нижче:

1 GATGTCCAGA TGATTCAAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTTTGGGAGA
51 CATAGTCACC ATGACTTGCC AGGCAAGTCA GGGCACTAGC ATTAATTTAA
101 ACTGGTTTCA GCAAAAACCA GGGGAAGGCTC CTAAGCTCCT GATCTATGGT
151 TCAAGCAACT TGGAAGATGG GGTCCTCATCA AGGTTCAGTG GCAGTAGATA
201 TGGGACAGAT TTTACTCTCA CCATCAGCAG CCTGGAGGAT GAAGATCTGG
251 CAACTTATTT CTGTCTACAA CATAGTTATC TCCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAATAAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCAACA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:8)

Амінокислотна послідовність LC Ab-D, включаючи сигнальний пептид, показана нижче:

1 MNTRAPAEFL GFLLLWFLGA RCDVQMIQSP SLSASLGDV VTMTTCQASQG
51 TSINLNWFQQ KPGKAPKLLI YGSSNLEDGV PSRFSGSRYG TDFTLTISSL
101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPT^{SVIF}PPSSEQLTSG
151 GASVVCFLNN FYPKDINV^{KWKI} KIDGSE^{RQNG} VLNS^{WTDQ}SKD KDSTYSMSST
201 LTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKS FNRNEC (SEQ ID NO:9)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-D, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGAACACGA GGGCCCCTGC TGAGTTCCTT GGGTTCCTGT TGCTCTGGTT
51 TTTAGGTGCC AGATGTGATG TCCAGATGAT TCAGTCTCCA TCCTCCCTGT
101 CTGCATCTTT GGGAGACATA GTCACCATGA CTTGCCAGGC AAGTCAGGGC
151 ACTAGCATTA ATTTAAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AGGCTCCTAA
201 GCTCCTGATC TATGGTTCAA GCAACTTGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT
251 TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAGATTTCA CTCTCACCAT CAGCAGCCTG
301 GAGGATGAAG ATCTGGCAAC TTATTTCTGT CTACAACATA GTTATCTCCC
351 GTACACGTTT GGAGGGGGGA CCAAGCTGGA AATAAAACGG GCTGATGCTG
401 CACCAACTGT ATCCATCTTC CCACCATCCA GTGAGCAGTT AACATCTGGA
451 GGTGCCTCAG TCGTGTGCTT CTTGAACAAC TTCTACCCCA AAGACATCAA

501 TGTC AAGTGG AAGATTGATG GCAGTGAACG ACAAATGGC GTCCTGAACA
 551 GTTGGACTGA TCAGGACAGC AAAGACAGCA CCTACAGCAT GAGCAGCACC
 601 CTCACGTTGA CCAAGGACGA GTATGAACGA CATAACAGCT ATACCTGTGA
 651 GGCCACTCAC AAGACATCAA CTTACCCCAT TGTC AAGAGC TTCAACAGGA
 701 ATGAGTGTTA G (SEQ ID NO:10)

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) важкого ланцюга HC Ab-D показана нижче:

1 EVQLQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT **DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD**
 51 **INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD**
 101 **YDASPFAYWG QGTLVTVSA KTPPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG**
 151 **YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT**
 201 **CNV AHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT**
 251 **LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS**
 301 **ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPP**
 351 **KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY**
 401 **FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK** (SEQ ID NO:11)

5

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-D:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTGGTGACGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATA TCTTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC T GACCACTACA
 101 TGAGCTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAC
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGATGAT
 301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TTA CTGGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT
 351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCCTGGAT
 401 CTGCTGCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTC AAGGGC
 451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG
 501 CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCTTGCA GTCTGACCTC TACACTCTGA
 551 GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT GGCCAGCGA GACCGTCACC
 601 TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC AAGGTGGACA AGAAAATTGT
 651 GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT ATGTACAGTC CCAGAAGTAT
 701 CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA AGGATGTGCT CACCATTACT
 751 CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC
 801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC
 851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT
 901 GAACTTCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG
 951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA
 1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG GTACACCAT TCCACCTCCC
 1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA
 1101 CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG
 1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC
 1201 TTCATCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA
 1251 TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG
 1301 AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CTTGGTAAAT GA (SEQ ID NO:12)

10

Амінокислотна послідовність Ab-D, включаючи сигнальний пептид:

1 MRCRWIFLFL LSGTAGVLSE VQLQSGPELVTPGASVKIS CKASGYTFTD
 51 HYMSWVKQSH GKSLEWIGDI NPYSGETTYN QKFKGTATLT VDKSSSIAYM
 101 EIRGLTSEDS AVYYCARDYDASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA
 151 PGSAAQTNSM VTLGCLVKG YFPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY
 201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NV AHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP

251 EVSSVFIFPP KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH
301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS PAFPAPIEKT
351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG
401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH
451 HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:13)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-D, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGAGATGCA GGTGGATCTT TCTCTTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTG GTGACGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATATCT TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
151 CACTACATGA GCTGGGTGAA GCAGAGTCAT GGAAAAAGCC TTGAGTGGAT
201 TGGAGATATT AATCCCTATT CTGGTGA AAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCACGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGTAT AGCCTACATG
301 GAGATCCGCG GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 AGATGATTAC GACGCCTCTC CGTTTGCTTA CTGGGGCCAA GGGACTCTGG
401 TCACTGTCTC TGCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC
451 CCTGGATCTG CTGCCCCAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT
501 CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC
551 TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC
601 ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC
651 CGTCACCTGC AACGTTGCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA
701 AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTGAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA
751 GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC
801 CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG
851 ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC
901 ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC
951 AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT
1001 TCAAATGCAG GGTCAACAGT CCAGCTTTCC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC
1051 ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTC
1101 ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA
1151 TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG
1201 CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG
1251 CTCTTACTTC ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG
1301 CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC
1351 CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAATGA (SEQ ID NO:14)

Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-D показані нижче:

CDR-H1: DHYMS (SEQ ID NO: 39)
CDR-H2: DINPYSGETTYNQKFKG (SEQ ID NO: 40)
CDR-H3: DDYDASPFAY (SEQ ID NO: 41)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-D:

CDR-L1: QASQGSINLN (SEQ ID NO: 42)
CDR-L2: GSSNLED (SEQ ID NO: 43)
CDR-L3: LQHSYLPYT (SEQ ID NO: 44)

Ab-C

Антитіло C (також називане в даному описі Ab-C і Mab-C) є мишачим антитілом, яке має високу афінність зв'язування зі склеростином. Картина зв'язування в аналізі BIAcore для Ab-C показана на фіг. 17. Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) легкого ланцюга Ab-C показана нижче:

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVY YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL
51 LIYAAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQOSNEDPW
101 TFGGGTKLEI KRADAAPTYS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
151 KWKIDGSEKQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:15)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-C:

1 GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT CTCTAGGCCT
 51 GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTG
 101 ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAATC
 151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG CCAGGTTTAG
 201 TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG
 251 AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA GGATCCGTGG
 301 ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG ATGCTGCACC
 351 AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG
 401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA CATCAATGTC
 451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG
 501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCTCA
 551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC
 601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA
 651 GTGTTAG (SEQ ID NO:16)

Амінокислотна послідовність LC Ab-C, включаючи сигнальний пептид:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD
 51 YDGDSYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNH
 101 PVEEDAVTY YCQQSNEPWF TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT
 151 SGGASVVCFL NNFYPKDIV KWKIDGSEKQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS
 201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:17)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-C, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTCCAGG
 51 CTCCACTGGT GACATTGTGC TGACCCAATC TCCAGCTTCT TTGACTGTGT
 101 CTCTAGGCCT GAGGGCCACC ATCTCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT
 151 TATGATGGTG ATAGTTATAT GAACTGGTAC CAGCAGAAAC CAGGACAGCC
 201 ACCCAAATC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GGGATCCCAG
 251 CCAGGTTTAG TGGCAATGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATGC TGTAACCTAT TACTGTCAAC AAAGTAATGA
 351 GGATCCGTGG ACGTTCGGTG GAGGCACCAA GCTGGAAATC AAACGGGCTG
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
 701 ACAGGAATGA GTGTAG (SEQ ID NO:18)

- 10 Важкий ланцюг Ab-C

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-C:

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFNGGTTY NQKF¹KGKATL TVDKSSSTAY MQLNS²LTSD³ SAVYYCARSH
 101 YYFDGRYPWD AMDYWGQGS VTVSSAK⁴TP PSVYPLAPGS AAQTNSM⁵VTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYT⁶LS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPTTPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQ⁷PIM
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK (SEQ
 ID NO:19)

- 15 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-C, показана нижче:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGACTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTGCTACA
 101 TGAAGTGGGT GAAGCAGAGC CATGGGAAGA GCCTTGAATG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCTT TCAACGGTGG TACTACCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAC ATGCAGCTCA
 251 ACAGCCTGAC ATCTGACGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATCCCAT
 301 TATTACTTCG ATGGTAGAGT CCCTTGGGAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
 351 AGGAACCTCA GTCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGCACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATT CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGGAAATG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
 (SEQ ID NO:20)

5

Амінокислотна послідовність HC Ab-C, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGTSVKMS CKASGYTFTD
 51 CYMNWVKQSH GKSLEWIGDI NPFNGGTTYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 QLNSLTSSDS AVYYCARSHY YFDGRVPWDA MDYWGQGTSTV TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISK TGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-C, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

10

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CTA CTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGA CTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGGAAGAGCC TTGAATGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGACGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCCCAT TAT TACTTCGATG GTAGAGTCCC TTGGGATGCT ATGGACTACT
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAAC TA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCTTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA

551 CCTGGAAGCTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGAAGT TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT
1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:22)

- 5 Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-C показані нижче:

CDR-H1: DCYMN (SEQ ID NO: 45)
CDR-H2: DINPFNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO: 46)
CDR-H3: SHYYFDGRVPWDAMDY (SEQ ID NO: 47)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-C:

- 10 CDR-L1: KASQSVDDYDGSYMN (SEQ ID NO: 48)
CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO: 49)
CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO: 50)

Ab-A

- 15 Антитіло A (також називане в даному описі Ab-A і Mab-A) являє собою химерне антитіло кролика-миші, яке має високу афінність зв'язування зі склеростином. Картина зв'язування в аналізі BIAcore для Ab-A показана на фіг. 15.

Легкий ланцюг Ab-A

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-A:

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFILTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
101 FGGGTTEVVVK RTDAAPTYSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
151 WKIDGSEKQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT
201 HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:23)

- 20 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-A:

1 GCGCAAGTGC TGACCCAGAC TCCAGCCTCC GTGTCTGCAG CTGTGGGAGG
51 CACAGTCACC ATCAATTGCC AGTCCAGTCA GAGTGTTTAT GATAACAAC
101 GGTTAGCCTG GTTTCAGCAG AAACCAGGGC AGCCTCCCAA GCTCCTGATT
151 TATGATGCAT CCGATCTGGC ATCTGGGGTC CCATCGCGGT TCAGTGGCAG
201 TGGATCTGGG ACACAGTTCA CTCTCACCAT CAGCGGCGTG CAGTGTGCCG
251 ATGCTGCCAC TTAATCTGT CAAGGCGCTT ATAATGATGT TATTTATGCT
301 TTCGGCGGAG GGACCGAGGT GGTGGTCAAA CGTACGGATG CTGCACCAAC
351 TGTATCCATC TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT GGAGGTGCCT
401 CAGTCGTGTG CTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT CAATGTCAAG
451 TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCCTCCTGA ACAGTTGGAC
501 TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC ACCCTCACGT
551 TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG TGAGGCCACT
601 CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA GGAATGAGTG
651 TTAG (SEQ ID NO:24)

- 25 Амінокислотна послідовність LC Ab-A, включаючи сигнальний пептид:

1 MDTRAPTQLL GLLLLWLPGA TFAQVLTQTP ASVSAAVGGT VTINCQSSQS
 51 VYDNNWLAWF QQKPGQPPKL LIYDASDLAS GVPSRFSGSG SGTQFTLTIS
 101 GVQCADAATY YCQGAYNDVI YAFGGGTEVV VKRTDAAPT V SIFPPSSEQL
 151 TSGGASVVCF LNNFYPKDIN VKWKIDGSR QNGVLNSWTD QDSKDYSTYSM
 201 SSTLTLTKE YERHNSYTCE ATHKTSTSPI VKSFNRNEC (SEQ ID NO:25)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-A, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

5 1 ATGGACACGA GGGCCCCCAC TCAGCTGCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT
 51 CCCAGGTGCC ACATTTGCGC AAGTGCTGAC CCAGACTCCA GCCTCCGTGT
 101 CTGCAGCTGT GGGAGGCACA GTCACCATCA ATTGCCAGTC CAGTCAGAGT
 151 GTTTATGATA ACAACTGGTT AGCCTGGTTT CAGCAGAAAC CAGGGCAGCC
 201 TCCCAAGCTC CTGATTTATG ATGCATCCGA TCTGGCATCT GGGGTCCCAT
 251 CGCGGTTTCA TGGCAGTGGA TCTGGGACAC AGTTCACCTC CACCATCAGC
 301 GCGGTGCAGT GTGCCGATGC TGCCACTTAC TACTGTCAAG GCGCTTATAA
 351 TGATGTTATT TATGCTTTCG GCGGAGGGAC CGAGGTGGTG GTCAAACGTA
 401 CGGATGCTGC ACCAACTGTA TCCATCTTCC CACCATCCAG TGAGCAGTTA
 451 ACATCTGGAG GTGCCTCAGT CGTGTGCTTC TTGAACAACT TCTACCCCAA
 501 AGACATCAAT GTCAAGTGGA AGATTGATGG CAGTGAACGA CAAAATGGCG
 551 TCCTGAACAG TTGGACTGAT CAGGACAGCA AAGACAGCAC CTACAGCATG
 601 AGCAGCACCC TCACGTTGAC CAAGGACGAG TATGAACGAC ATAACAGCTA
 651 TACCTGTGAG GCCACTCACA AGACATCAAC TTCACCCATT GTCAAGAGCT
 701 TCAACAGGAA TGAGTGTTAG (SEQ ID NO:26)

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-A:

1 QSLLESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
 51 DSGGRDYS WAKGRFTISR TSTMDLKM SLTTGDTARY FCARNWNLWG
 101 QGTLVTVSSA **STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW**
 151 **NSGSLSSGVH TFPVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST**
 201 **KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCTVV**
 251 **DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL**
 301 **NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS**
 351 **LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK**
 401 **SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK** (SEQ ID NO:27)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-A:

1 CAGTCGCTGG AGGAGTCCGG GGGTCGCCTG GTCACGCCTG GGACACCCCT
 51 GACACTCACC TGCACAGCCT CTGGATTCTC CCTCAGTAGT TATTGGATGA
 101 ACTGGGTCCG CCAGGCTCCA GGGGAGGGGC TGGAATGGAT CGGAACCATT
 151 GATTCTGGTG GTAGGACGGA CTACGCGAGC TGGGCAAAAG GCCGATTAC
 201 CATCTCCAGA ACCTCGACTA CGATGGATCT GAAAATGACC AGTCTGACGA
 251 CCGGGGACAC GGCCCGTTAT TTCTGTGCCA GAAATTGGAA CTTGTGGGGC
 301 CAAGGCACCC TCGTCACCGT CTCGAGCGCT TCTACAAAGG GCCCATCTGT
 351 CTATCCACTG GCCCCTGGAT CTGCTGCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC
 401 TGGGATGCCT GGTCAGGGC TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG
 451 AACTCTGGAT CCCTGTCCAG CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA
 501 GTCTGACCTC TACACTCTGA GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT
 551 GGCCAGCGA GACCGTCACC TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC
 601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT
 651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA
 701 AGGATGTGCT CACCATTACT CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA
 751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA
 801 TGTGGAGGTG CACACAGCTC AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA
 851 GCACTTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCCA TCATGCACCA GGAAGTGGCTC
 901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC
 951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG

1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT
 1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG
 1101 GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAACTA CAAGAACA CT CAGCCCATCA
 1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG
 1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG
 1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT
 1301 GA (SEQ ID NO:28)

Амінокислотна послідовність HC Ab-A, включаючи сигнальний пептид:

1 METGLRWLL VAVLKGVHCQ SLEESGGRLV TPGTPLTLTC TASGFSLSY
 51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGGRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS
 101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQTNSM
 151 VTLGCLVKGY FPEPVTVTWN SGLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS
 201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
 251 KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ
 301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA
 351 PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFPE DITVIEWQWNG QPAENYKNTQ
 401 PIMNTNGSYF VYSKLVNQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP
 451 GK (SEQ ID NO:29)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-A, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGAGACTG GGCTGCGCTG GCTTCTCCTG GTCGCTGTGC TCAAAGGTGT
 51 CCACTGTCAG TCGCTGGAGG AGTCCGGGGG TCGCCTGGTC ACGCCTGGGA
 101 CACCCCTGAC ACTCACCTGC ACAGCCTCTG GATTCTCCCT CAGTAGTTAT
 151 TGGATGAACT GGGTCCGCCA GGCTCCAGGG GAGGGGCTGG AATGGATCGG
 201 AACCATTGAT TCTGGTGGTA GGACGGACTA CGCGAGCTGG GCAAAGGCC
 251 GATTCACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCAGT
 301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTT TGTGCCAGAA ATTGGAACCT
 351 GTGGGGCCAA GGCACCCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGGCC
 401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCCAAC TAACTCCATG
 451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT
 501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCCAGCGG TGTGCACACC TTCCAGCTG
 551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC
 601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCC ACCCGGCCAG
 651 CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTTGTAAGC
 701 CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTTCCCCCA
 751 AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT
 801 TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG
 851 TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG
 901 TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA CTTCCTCATCA TGCACCAGGA
 951 CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG GGTCAACAGT GCAGCTTTCC
 1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT
 1051 CCACAGGTGT ACACCATTC ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA
 1101 AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG
 1151 TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG
 1201 CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC GTCTACAGCA AGCTCAATGT
 1251 GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC TTTCACCTGC TCTGTGTTAC
 1301 ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA AGAGCCTCTC CCACTCTCCT
 1351 GGTAATGA (SEQ ID NO:30)

Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-A показані нижче:

CDR-H1: SYWMN (SEQ ID NO: 51)

CDR-H2: TIDSGGRTDYASWAKG (SEQ ID NO: 52)

CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO: 53)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-A:

CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO: 54)

CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO: 55)

CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO: 56)

Ab-A гуманізували, і воно назване антитілом 1 (також називаним у даному описі Ab-1), що має наступні послідовності:

5 Послідовність нуклеїнової кислоти варіабельної області LC Ab-1, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT
GCCACATTTGCTCAAGTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC
GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTG
GCGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTC
CGATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGTACTGACT
TTACCCTCACAATTTCTGCTCTCTCCAGCCGGAAGATTTGCCCACTTACTATTGTCAAG
GTGCTTACAACGATGTGATTTATGCCTTCGGTCAGGGCACTAAAGTAGAAATCAAA
CGT (SEQ ID NO:74)

Амінокислотна послідовність варіабельної області LC Ab-1, включаючи сигнальний пептид:

MDTRAPTOLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGDRTITCQSSQSVYDNNWLA
WYQQKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRPSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGAYN
DVIYAFGQGGTKVEIKR (SEQ ID NO:75)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти варіабельної області HC Ab-1, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCACTGT
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGAGGCGGGCTTGTCCAGCCTGGAGGGAGCCTGCG
TCTCTCTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCCTCTTACTGGATGAATIGGGTGCG
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTTGATTCCGGAGGCCGTA
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTCACCATTTCCCGCGACAACCTCCAAA
AATACCATGTACCTCCAGATGAACCTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:76)

Амінокислотна послідовність варіабельної області HC Ab-1, включаючи сигнальний пептид

METGLRWLLLVAVLKGVHCEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSYWMNWVR
QAPGKGLEWVGITDSGGRTDYASWAKGRFTISRDN SKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC
ARNWNLWGQGT LTVSS (SEQ ID NO:77)

15 Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-1 показані нижче:

CDR-H1: SYWMN(SEQ ID NO: 51)

CDR-H2: TIDSGGRTDYASWAKG (SEQ ID NO: 52)

CDR-H3: NWNL (SEQ ID NO: 53)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-1:

20 CDR-L1: QSSQSVYDNNWLA (SEQ ID NO: 54)

CDR-L2: DASDLAS (SEQ ID NO: 55)

CDR-L3: QGAYNDVIYA (SEQ ID NO: 56)

Ab-B

25 Антитіло B (також називане в даному описі Ab-B і Mab-B) являє собою антитіло миші, яке має високу афінність зв'язування зі склеростоїном. Картина зв'язування в аналізі BIAcore для Ab-B показана на фіг. 16.

Легкий ланцюг Ab-B

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-B:

1 QIVLTQSPTI VSASPGKVT LICSASSSVS FVDWFQQKPG TSPKRWIYRT
51 SNLGFVGPARG FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPPTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLT TLTKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:31)

30 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-B:


```

1 CAAATTGTTT TCACCCAGTC TCCAACAATC GTGTCTGCAT CTCCAGGGGA
51 GAAGGTCACC CTAATCTGCA GTGCCAGTTC AAGTGTAAGT TTCGTGGACT
101 GGTTCAGCA GAAGCCAGGC ACTTCTCCCA AACGCTGGAT TTACAGAACA
151 TCCAACCTGG GTTTTGGAGT CCCTGCTCGC TTCAGTGGCG GTGGATCTGG
201 GACCTCTCAC TCTCTCACA TCAGCCGAAT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
251 CTTATTACTG CCAGCAAAGG AGTACTTACC CACCCACGTT CGGTGCTGGG
301 ACCAAGCTGG AACTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCCTCA GTCGTGTGCT
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGT AG (SEQ ID NO:32)

```

Амінокислотна послідовність LC Ab-B, включаючи сигнальний пептид:

```

1 MHFQVQIFSF LLISASVIVS RGQIVLTQSP TIVSASPGEK VTLCSSASSS
51 VSFVDWFQOK PGTSPKRWIY RTSNLGFGVP ARFSGGGSGT SHSLTISRME
101 AEDAATYYCQ QRSTYPPTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
151 ASVVCFLNNE YPKDINVKWK IDGSEKQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:33)

```

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-B, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

```

1 ATGCATTTTC AAGTGCAGAT TTTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCCTCAGT
51 CATAGTGTCC AGAGGGCAAA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA ACAATCGTGT
101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCCTAA TCTGCAGTGC CAGTTCAAGT
151 GTAAGTTTCG TGGACTGGTT CCAGCAGAAG CCAGGCACTT CTCCCAAACG
201 CTGGATTTAC AGAACATCCA ACCTGGGTTT TGGAGTCCCT GCTCGCTTCA
251 GTGGCGGTGG ATCTGGGACC TCTCACTCTC TCACAATCAG CCGAATGGAG
301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAAAGGAGTA CTTACCCACC
351 CACGTTCCGT GCTGGGACCA AGCTGGAAC GAAACGGGCT GATGCTGCAC
401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
551 GGAAGTATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC
601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:34)

```

Важкий ланцюг Ab-B

- 10 Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-B:

```

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLST TCSFSGFSLT TSGMGVGVIR HPSGKNLEWL
51 AHIWDDVVKR YNPVLKSRIT ISKDTNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
101 EDFDYDEEYY AMDYWGQGT VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNMVTLL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLL SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELPV MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPTTPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM
401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTE KSLSHSPGK (SEQ
ID NO:35)

```

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-B:

```

1  CAGGTTACTC TGAAAGAGTC TGGCCCTGGG ATATTGCAGC CCTCCCAGAC
51  CCTCAGTCTG ACTTGTTCTT TCTCTGGGTT TTCACTGAGC ACTTCTGGTA
101 TGGGTGTAGG CTGGATTCTG CACCCATCAG GGAAGAATCT GGAGTGGCTG
151 GCACACATTT GGTGGGATGA TGTCAAGCGC TATAACCCAG TCCTGAAGAG
201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCCTCAAGA
251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA
301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCCAT GGTGACCCTG
451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCCTGCAGT
551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCAA
651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
901 ACTTTCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CTGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
1051 TACACCATTC CACCTCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAAGACTCA GCCCATCATG
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA

```

(SEQ ID NO:36)

Амінокислотна послідовність HC Ab-B, включаючи сигнальний пептид:

```

1  MGRLTSSFLL LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLSLT CSFSGFSLST
51  SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
101 LKIANVDTAD TATYYCARIE DFDYDEEYYA MDYWGQTSV IVSSAKTTPP
151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNNSGSL SSGVHTFPAV
201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDK IVPRDCGCKP
251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPEQMA KDKVSLTCMI TDEFFPEDITV
401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
451 EGLHNHNTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:37)

```

5

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-B, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

```

1  ATGGGCAGGC TTAATTCTTC ATTCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
51  CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCTTTCT CTGGGTTTTT ACTGAGCACT
151 TCTGGTATGG GTGTAGGCTG GATTCGTCAC CCATCAGGGA AGAATCTGGA
201 GTGGCTGGCA CACATTTGGT GGGATGATGT CAAGCGCTAT AACCCAGTCC
251 TGAAGAGCCG ACTGACTATC TCCAAGGATA CCTCCAACAG CCAGGTATTC
301 CTCAAGATCG CCAATGTGGA CACTGCAGAT ACTGCCACAT ACTACTGTGC
351 TCGAATAGAG GACTTTGATT ACGACGAGGA GTATTATGCT ATGGACTACT
401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ATCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT

```

```

501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
551 CCTGGAAGTC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCCTAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCGT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)

```

Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-B показані нижче:

- 5 CDR-H1: TSGMGVG (SEQ ID NO: 57)
 CDR-H2: HIWWDDVKRYNPVLKS (SEQ ID NO: 58)
 CDR-H3: EDFDYDEEYYAMDY (SEQ ID NO: 59)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-B:

- 10 CDR-L1: SASSVSFVD (SEQ ID NO: 60)
 CDR-L2: RTSNLGF (SEQ ID NO: 61)
 CDR-L3: QQRSTYPPT (SEQ ID NO: 62).

Антитіла, розкриті в даному описі, зв'язуються з областями склеростину людини, які важливі для активності білка *in vivo*. Зв'язування антитіла зі склеростином може корелювати, наприклад, зі збільшенням мінеральної щільності кісток, що досягається у випадку застосування антитіла *in vivo*, наприклад, як описано в прикладах 5 і 9 (миші) і прикладі 12 (мави). Збільшення щонайменше одного з показників: остеогенезу, вмісту мінеральних речовин у кістках, кісткової маси, якості кісток і міцності кісток, також може бути досягнуте у випадку застосування антитіла *in vivo*, наприклад як описано в прикладах 5 і 9 (миші) і прикладі 12 (мави). Оскільки зв'язування антитіла зі склеростином головним чином визначається послідовностями CDR, то антитіло для практичного здійснення винаходу може бути одержане з усіма або деякими з описаних послідовностей CDR у придатному каркасі, при цьому антитіло зберігає здатність специфічно зв'язуватися зі склеростином, і можна чекати, наприклад, що буде досягнуте збільшення мінеральної щільності кісток. Такі антитіла застосовні для лікування станів людини або тварини, які викликані, пов'язані або приводять щонайменше до одного з наслідків: низького остеогенезу, низької мінеральної щільності кісток, низького вмісту мінеральних речовин у кістках, низької кісткової маси, низької якості кісток і низької міцності кісток. Способи конструювання й експресії антитіл і їхніх фрагментів, що містять CDR, згідно з даним винаходом, відомі фахівцям у даній галузі.

- Таким чином, сьогодення винахід в одному варіанті здійснення належить до ізольованого антитіла, включаючи Ab-A, або до його антигензв'язувального фрагмента, що специфічно зв'язується зі склеростином, і в якому варіабельний домен важкого ланцюга містить щонайменше одну CDR, яка має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 51 для CDR-H1, SEQ ID NO: 52 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 53 для CDR-H3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен важкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 51 для CDR-H1, SEQ ID NO: 52 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 53 для CDR-H3.

- У тому випадку, коли в антитілах, відповідно до винаходу, є присутнім легкий ланцюг, легкий ланцюг може влягати собою будь-який придатний комплементарний ланцюг і зокрема може бути вибраний з легкого ланцюга, у якому варіабельний домен містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, наведені у вигляді SEQ ID NO:54 для CDR-L1, SEQ ID NO:55 для CDR-L2 і SEQ ID NO:56 для CDR-L3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен легкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з

пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 54 для CDR-L1, SEQ ID NO: 55 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 56 для CDR-L3.

Даний винахід, крім того, належить до ізольованого антитіла, включаючи Ab-B, або до його антигензв'язувального фрагмента, що специфічно зв'язується зі склеростином, і в якому варіабельний домен важкого ланцюга містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 57 для CDR-H1, SEQ ID NO: 58 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 59 для CDR-H3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен важкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 57 для CDR-H1, SEQ ID NO: 58 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 59 для CDR-H3.

У тому випадку, коли в антитілах, відповідно до винаходу, є присутнім легкий ланцюг, легкий ланцюг може являти собою придатний комплементарний ланцюг і зокрема може бути вибраний з легкого ланцюга, у якому варіабельний домен містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 60 для CDR-L1, SEQ ID NO: 61 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 62 для CDR-L3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен легкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 60 для CDR-L1, SEQ ID NO: 61 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 62 для CDR-L3.

Даний винахід також належить до ізольованого антитіла, включаючи Ab-C, або до його антигензв'язувального фрагмента, що специфічно зв'язується зі склеростином, і в якому варіабельний домен важкого ланцюга містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 45 для CDR-H1, SEQ ID NO: 46 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 47 для CDR-H3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен важкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 45 для CDR-H1, SEQ ID NO: 46 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 47 для CDR-H3.

У тому випадку, коли в антитілах, відповідно до винаходу, є присутнім легкий ланцюг, легкий ланцюг може являти собою будь-який придатний комплементарний ланцюг і зокрема може бути вибраний з легкого ланцюга, у якому варіабельний домен містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 48 для CDR-L1, SEQ ID NO: 49 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 50 для CDR-L3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен легкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 48 для CDR-L1, SEQ ID NO: 49 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 50 для CDR-L3.

Даний винахід також належить до ізольованого антитіла, включаючи Ab-D, або до його антигензв'язувального фрагмента, що специфічно зв'язується зі склеростином, і в якому варіабельний домен важкого ланцюга містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 39 для CDR-H1, SEQ ID NO: 40 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 41 для CDR-H3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен важкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 39 для CDR-H1, SEQ ID NO: 40 для CDR-H2 і SEQ ID NO: 41 для CDR-H3.

У тому випадку, коли в антитілах, відповідно до винаходу, є присутнім легкий ланцюг, легкий ланцюг може являти собою будь-який придатний комплементарний ланцюг і зокрема може бути вибраний з легкого ланцюга, у якому варіабельний домен містить щонайменше одну CDR, що має послідовності, зазначені у вигляді SEQ ID NO: 42 для CDR-L1, SEQ ID NO: 43 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 44 для CDR-L3. Антитіло або його антигензв'язувальний фрагмент може містити варіабельний домен легкого ланцюга, у якому CDR складаються щонайменше з одного з пептидів з послідовностями SEQ ID NO: 42 для CDR-L1, SEQ ID NO: 43 для CDR-L2 і SEQ ID NO: 44 для CDR-L3.

Додаткові антитіла проти склеростину описані нижче. Для деяких амінокислотних послідовностей області, що визначають комплементарність (CDR), вміщені в прямокутники, а константні області показані жирним курсивом.

Ab-2

Послідовності LC і HC антитіла 2 (також називаного Ab-2) показані нижче:

Легкий ланцюг Ab-2:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-2:

1 QIVLSQSPAI LSTSPGEKVT MTCRASSSVY YMHWYQOKPG SSPKPWIYAT
 51 SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYCQQW SSDPLTFGAG
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:117)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) LC Ab-2:

1 CAAATTGTTC TCTCCCAGTC TCCAGCAATC CTGTCTACAT CTCCAGGGGA
 51 GAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTATAT TACATGCACT
 101 GGTACCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCCTGGAT TTATGCCACA
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
 201 GACCTCTTAC TCTCTACAA TCACCAGAGT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
 251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
 301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
 401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID
 NO:118)

5

Амінокислотна послідовність LC Ab-2, включаючи сигнальний пептид:

1 MDFVQVQFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS
 51 VYYMHWYQOK PGSSPKWIY ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE
 101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTVSIFP PSSEQLTSGG
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
 201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:119)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-2, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT
 51 CATTATGTCC AGGGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCAATCCTGT
 101 CTACATCTCC AGGGGAGAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
 151 GTATATTACA TGCACTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
 551 GGAAGTATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:120)

10

Важкий ланцюг Ab-2

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-2:

1 EVQVQSGPE LVKPGASVKL SCTASGFNIK DYFIHWVKQR PEQGLEWIGR
 51 LDPEDGESDY APKFQDKAIM TADTSSNTAY LQLRSLTSED TAIYYCERED
 101 YDGYTFFPY WGQGILVTVS AAKTTPPSVY PLAPGSAAGT NSMVTLGCLV
 151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL

251 IITLPKVTCTV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTOPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLS HSPGK (SEQ ID
 NO:121)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-2:

5

1 GAGGTTCAAG TGCAGCAGTC TGGGCCAGAA CTTGTGAAGC CAGGGGCCTC
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CAACATTAAA GACTACTTTA
 101 TACACTGGGT GAAGCAGAGG CCTGAACAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
 151 CTTGATCCTG AGGATGGTGA AAGTGATTAT GCCCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGCCATTATG ACAGCAGACA CATCATCCAA CACAGCCTAT CTTGAGCTCA
 251 GAAGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTATTGTGA GAGAGAGGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTT TTTTCCTTAC TGGGGCCAAG GGAAGTCTGGT
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCT ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACCT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACCT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGAAG GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCTA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:122)

Амінокислотна послідовність HC Ab-2, включаючи сигнальний пептид:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQVQQSGPEL VKPGASVKLS CTASGFNIKD
 51 YFIHWVKQRP EQGLEWIGRL DPEDGESDYA PKFQDKAIMT ADTSSNTAYL
 101 QLRSLTSEDY AIYYCEREDY DGTYTFFPYW GQGTLLTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCTV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTOPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVN QKSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:123)

10

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-2, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAG GTTCAGGTGC AGCAGTCTGG GCCAGAACTT GTGAAGCCAG
 101 GGGCCTCAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCAA CATTAAAGAC
 151 TACTTTATAC ACTGGGTGAA GCAGAGGCCT GAACAGGGCC TGGAGTGGAT
 201 TGGAAGGCTT GATCCTGAGG ATGGTGAAAG TGATTATGCC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGC CATTATGACA GCAGACACAT CATCCAACAC AGCCTATCTT
 301 CAGCTCAGAA GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ATTGTGAGAG
 351 AGAGGACTAC GATGGTACCT ACACCTTTT TCCTTACTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAAGTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAAGAG TATCATCTGT CTTATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CCTGAAGACA TTAAGTGTGA GTGGCAGTGG
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID
 NO:124)

5 Ab-3

Послідовності LC і HC антитіла 3 (також називаного в даному описі Ab-3) показані нижче:
 Легкий ланцюг Ab-3

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-3:

1 EIVLTQSPAL MAASPGEKVT ITCVSSTIS SNHLHWFQOK SDTSPKPWY
 51 GTSNLAGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 AGTKLELRRR DAAPT~~V~~SIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK
 151 IDGSE~~RQ~~NGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK
 201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:125)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-3:

1 GAAATTGTGC TCACCCAGTC TCCAGCACTC ATGGCTGCAT CTCCGGGGGA
 51 GAAGGTCACC ATCACCTGCA GTGTCAGTTC AACTATAAGT TCCAACCACT
 101 TGCACTGGTT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTTAT
 151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG
 201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG
 251 CTGCCACTTA TTAAGTCAA CAGTGGAGTA GTTACCACT CACGTTCCGC
 301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
 351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG

401 TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGAAGTATCA
501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA
551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
601 ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGTTAG (SEQ
ID NO:126)

Амінокислотна послідовність LC Ab-3, включаючи сигнальний пептид:

1 MDFHVQIFSF MLISVTVILS SGEIVLTQSP ALMAASPGEK VTITCSVSST
51 ISSNHLHWFO QKSDTSPKPW IYGTSNLASG VPVRFSGSGS GTSYSLTISS
101 MEAEDAATYY CQQWSSYPLT FGAGTKLELR RADAAPT VSI FPPSSEQLTS
151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSE RQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS
201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:127)

5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-3, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGATTTTC ATGTGCAGAT TTTCAGCTTC ATGCTAATCA GTGTCACAGT
51 CATTTTGTCC AGTGGAGAAA TTGTGCTCAC CCAGTCTCCA GCACTCATGG
101 CTGCATCTCC GGGGGAGAAG GTCACCATCA CCTGCAGTGT CAGTTCAACT
151 ATAAGTTCCA ACCACTTGCA CTGGTTCCAG CAGAAGTCAG ACACCTCCCC
201 CAAACCCTGG ATTTATGGCA CATCCAACCT GGCTTCTGGA GTCCCTGTTC
251 GCTTCAGTGG CAGTGGATCT GGGACCTCTT ATTCTCTCAC AATCAGCAGC
301 ATGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGTCAACAGT GGAGTAGTTA
351 CCCACTCAG TTCGGCGCTG GGACCAAGCT GGAGCTGAGA CGGGCTGATG
401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TCCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT
451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT
501 CAATGTCAAG TGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCCTCCTGA
551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC
601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG
651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA
701 GGAATGAGTG TTAG (SEQ ID NO:128)

Важкий ланцюг Ab-3

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-3

1 EVQLQQSGAE LVRPGALVKL SCTASDFNIK DFYLHWMRQR PEQGLDWIGR
51 IDPENGDTLY DPKFQDKATL TDTSSNTAY LQLSGLTSET TAVYYCSREA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGAGTT ITVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYPPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKYDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLTTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TOPREEQFNS
301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPTTPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM
401 DTDGSYFIYS KLVNQSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHT E KSLSHSPGK (SEQ
ID NO:129)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-3:

1 GAGGTTTCAGC TGCAGCAGTC TGGGGCTGAA CTTGTGAGGC CAGGGGCCTT
51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
101 TACACTGGAT GAGGCAGCGG CCTGAACAGG GCCTGGACTG GATTGGAAGG
151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
201 GGCCACTCTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTGCAGCTCA
251 GCGGCCTGAC ATCTGAGACC ACTGCCGTCT ATTACTGTTC TAGAGAGGCG
301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCGC

351 AGGGACCACA ATCACCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCAAA CTAAGTCCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTG CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTGA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
 (SEQ ID NO:130)

Амінокислотна послідовність HC Ab-3, включаючи сигнальний пептид:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGAEL VRPGALVKLS CTASDFNIKD
 51 FYLHWMRQRP EQGLDWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL
 101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFV
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:131)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-3, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCTGAACTT GTGAGGCCAG
 101 GGGCCTTAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGATGAG GCAGCGGCCT GAACAGGGCC TGGACTGGAT
 201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG
 301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTAAGGTGAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAATC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGACGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGAAGT TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA

701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCA GGGATTGTGG TTGTAAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTCACCA TTA CTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAC TCCCATCATG CACCAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA AACTCAGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCTGG
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:132)

Ab-4

5 Послідовності LC і HC антитіла 4 (також називаного в даному описі Ab-4) наведені нижче:
 Легкий ланцюг Ab-4:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-4:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:133)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-4:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
 51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TTAAACTCCT TATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
 351 CTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAG TTGACCAAGG
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
 NO:134)

Амінокислотна послідовність LC Ab-4, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
 51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:135)

15 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-4, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTT TAAACTCCT
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
 401 CTGTATCCAT CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
 701 GTTAG (SEQ ID NO:136)

Важкий ланцюг Ab-4:

5 Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-4:

1 EVQLQDSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKLEWIGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLCG
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPVSSWPS
 201 ETVTCNVHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTSKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:137)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-4:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACCT GACTACAACA
 101 TGCAGTGGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAAGT ATCACTGTG TCACTCTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGTCTAGTCA GTGAACCTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC

1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
NO:138)

Амінокислотна послідовність HC Ab-4, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSWTFLEFL LSGTAGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
51 YNMHWVKQNP GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTAYM
101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTTPSV
151 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
301 VEVHTAQTPQ REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
451 LHNHHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:139)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-4, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACCTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCAACGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGTCAG
601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:140)

10

Ab-4 гуманізували, щоб створити Ab-5.
Ab-5

Послідовності LC і HC антитіла 5 (також називаного в даному описі Ab-5) показані нижче:
Легкий ланцюг Ab-5:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-5:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
201 LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:141)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-5:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA
51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA
101 ATTGGTACCA ACAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTTACTAT
151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG
251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCATAACAC TCCCATAACAC ATTCGGCGGC
301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT
351 CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAAGTCC TCTGTTGTGT
401 GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG
451 GATAACGCCC TCCAATCGGG TAACTCCCAG GAGAGTGTCA CAGAGCAGGA
501 CAGCAAGGAC AGCACCTACA GCCTCAGCAG CACCCTGACG CTGAGCAAAG
551 CAGACTACGA GAAACACAAA GTCTACGCCT GCGAAGTCAC CCATCAGGGC
601 CTGAGCTCGC CCGTCACAAA GAGCTTCAAC AGGGGAGAGT GT (SEQ ID
NO:142)

Амінокислотна послідовність LC Ab-5, включаючи сигнальний пептид:

1 MDMRVPALL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD
51 ISNYLNWYQQ KPGKAPKLLI YYTSRLLSGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL
101 QPEDFATYYC QQGDTLPYTF GGGTKVEIKR TVAAPS VFIF PPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSST
201 LTLKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO:143)

10

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-5, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT
101 CCGCATCCGT AGGCGACCGC GTAACCATAA CATGTAGAGC ATCTCAAGAT
151 ATTTCCAAT ATTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACCTAA
201 ACTCCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCACGAT
251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTTC AACTCACTAT TTCTCCCTC
301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC
351 ATACACATTC GGCAGCGGCA CAAAAGTTGA AATTAAACGT ACGGTGGCTG
401 CACCATCTGT CTTTCATCTT CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA
451 ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA
501 AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCAGGAGA
551 GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC
601 CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA
651 AGTACCCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG
701 GAGAGTGT (SEQ ID NO:144)

15

Важкий ланцюг Ab-5:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-5:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGT T VTSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
 201 TQTYTCNV DH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVVS VLT V VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ
 ID NO:145)

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-5 без лізину на карбоксильному кінці:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGT T VTSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
 201 TQTYTCNV DH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVVS VLT V VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ
 ID NO:392)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-5:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAC CAGGAGCAAG
 51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAG CAAGCGGATA TACATTTACA GATTACAACA
 101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA
 151 ATTAACCCTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG
 201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAAGTGC
 251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG
 301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTTT GATGTTTGGG GCCAGGGAAC
 351 AACAGTTACC GTCTCTAGTG CCTCCACCAA GGGCCCATCG GTCTTCCCCC
 401 TGGCGCCCTG CTCCAGGAGC ACCTCCGAGA GCACAGCGGC CCTGGGCTGC
 451 CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACC GG TG ACGGTGTCGT GGAAGTCAAG
 501 CGCTCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTA CAGTCCTCAG
 551 GACTCTACTC CCTCAGCAGC GTGGTGACCG TGCCCTCCAG CAACTTCGGC
 601 ACCCAGACCT ACACCTGCAA CGTAGATCAC AAGCCCAGCA ACACCAAGGT
 651 GGACAAGACA GTTGAGCGCA AATGTTGTGT CGAGTGCCCA CCGTGCCAG
 701 CACCACCTGT GGCAGGACCG TCAGTCTTCC TCTTCCCCC AAAACCCAAG
 751 GACACCTCA TGATCTCCCG GACCCCTGAG GTCACGTGCG TGGTGGTGGA
 801 CGTGAGCCAC GAAGACCCCG AGGTCCAGTT CAACTGGTAC GTGGACGGCG
 851 TGGAGGTGCA TAATGCCAAG ACAAAGCCAC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACGTTCCGTG TGGTCAGCGT CCTCACC GTT GTGCACCAGG ACTGGCTGAA
 951 CGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCAA CAAAGGCCTC CCAGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGGC AGCCCCGAGA ACCACAGGTG
 1051 TACACCCTGC CCCCATCCCG GGAGGAGATG ACCAAGAACC AGGTCAGCCT
 1101 GACCTGCCTG GTCAAAGGCT TCTACCCAG CGACATCGCC GTGGAGTGGG
 1151 AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAACTACA AGACCACACC TCCCATGCTG
 1201 GACTCCGACG GCTCCTTCTT CCTCTACAGC AAGCTCACC G TG GACAAGAG
 1251 CAGGTGGCAG CAGGGGAACG TCTTCTCATG CTCCGTGATG CATGAGGCTC
 1301 TGCACAACCA CTACACG CAG AAGAGCCTCT CCCTGTCTCC GGGTAAA (SEQ
 ID NO:146)

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVRQAP GQGLEWMGEI NPNSGGAGYN QKFKGRVTMT TDTSTSTAYM
 101 ELRSLRSDDT AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV
 151 FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ
 201 SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECP
 251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV
 301 DGVEVHNAKI KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
 351 APIEKTISKI KGPKEPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 401 EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-5, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

5

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTA AAAAAACCAG
 101 GAGCAAGCGT TAAAGTTTCT TGTAAGCAA GCGGATATAC ATTTACAGAT
 151 TACAACATGC ATTGGGTAAG ACAAGCGCCA GGACAAGGAT TGGAATGGAT
 201 GGGCGAAATT AACCCTAATA GTGGAGGAGC AGGCTACAAT CAAAAATTCA
 251 AAGGGAGAGT TACAATGACA ACAGACACAA GCACTTCAAC AGCATATATG
 301 GAACTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCACG
 351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTTTCGAT GTTTGGGGCC
 401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC
 451 TTCCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT
 501 GGGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCCGA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA
 551 ACTCAGGCGC TCTGACCAGC GGC GTGCACA CCTTCCAGC TGTCCTACAG
 601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA
 651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA
 701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTGCGA GTGCCACCG
 751 TGCCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCAA
 801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACGTGCCTGG
 851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCCGAGG TCCAGTTCAA CTGGTACGTG
 901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTTGTG CACCAGGACT
 1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
 1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
 1151 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG
 1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACACCTCC
 1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCTT CTACAGCAAG CTCACCGTGG
 1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
 1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGGG
 1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

Варіабельні домени Ab-5:

10

Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-5 (без сигнальної послідовності):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQDIS NYLNWYQQKPK GKAPKLLIYY
 51 TSRLLSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKVEIK (SEQ ID NO:376)

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-5 (без сигнальної послідовності):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCCGCAT CCGTAGGCGA
 51 CCGCGTAACC ATAACATGTA GAGCATCTCA AGATATTTCC AACTATTTGA
 101 ATTGGTACCA ACAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAAACTCCT CATTTACTAT
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTCCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GCGGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA A (SEQ ID NO:377)

Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-5 (без сигнальної послідовності):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYE DVWGQGTVT VSS (SEQ ID NO:378)

- 5 Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-5 (без сигнальної послідовності):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTAAAAAAC CAGGAGCAAG
 51 CGTTAAAGTT TCTTGTAAG CAAGCGGATA TACATTTACA GATTACAACA
 101 TGCATTGGGT AAGACAAGCG CCAGGACAAG GATTGGAATG GATGGGCGAA
 151 ATTAACCTTA ATAGTGGAGG AGCAGGCTAC AATCAAAAAT TCAAAGGGAG
 201 AGTTACAATG ACAACAGACA CAAGCACTTC AACAGCATAT ATGGAAGTGC
 251 GATCACTTAG AAGCGACGAT ACAGCTGTAT ACTATTGCGC ACGACTTGGG
 301 TATGATGATA TATATGATGA CTGGTATTTT GATGTTTGGG GCCAGGGAAC
 351 AACAGTTACC GTCTCTAGT (SEQ ID NO:379)

Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-5 показані нижче:

CDR-H1: DYNMH (SEQ ID NO:245)
 CDR-H2: EINPNSGGAGYNQKFKG (SEQ ID NO:246)
 CDR-H3: LGYDDIYDDWYFDV (SEQ ID NO:247)

10

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-5:

CDR-L1: RASQDISNYLN (SEQ ID NO:78)
 CDR-L2: YTSRLLS (SEQ ID NO:79)
 CDR-L3: QQGDTLPYT (SEQ ID NO:80)

Ab-6

Послідовності LC і HC антитіла 6 (також називаного в даному описі Ab-6) показані нижче:

15

Легкий ланцюг Ab-6:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-6:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWFQQKP DGTLLKLLIFY
 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIRRAD AAPTYSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:149)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-6:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA
 101 ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT GATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA GAAGATATTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGGGGG
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT

20

351 CTTCCCAACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
NO:150)

Амінокислотна послідовність LC Ab-6, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS
51 NYLWFWQKP DGTLLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:151)

5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-6, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAAGTC TAAACTCCT
201 GATCTTCTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTCAAGT
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC
351 GTTCGGGGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCAACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:152)

Важкий ланцюг Ab-6:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-6:

1 EVQLQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHVVKQN QGKSLEWIGE
51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLV
101 YDGSYEDWYF DYWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVVHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTSKS LSHSPGK (SEQ ID
NO:153)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-6:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
101 TGCACTGGGT GAAACAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TAGTGGCTAC AACCAAAAGT TCAAAGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGTC
301 TACGATGGCA GCTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAACAGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC

401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGAGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGG
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:154)

Амінокислотна послідовність HC Ab-6, включаючи сигнальний пептид:

5

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNG GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVHAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTPQ REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSITCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:155)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-6, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

10

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCTT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCTTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC

1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:156)

Ab-7

Послідовності LC і HC антитіла 7 (також називаного в даному описі Ab-7) показані нижче:
Легкий ланцюг Ab-7:

5 Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-7:

1 DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY
51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNIFY PKDINVKWKI
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:157)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-7:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC AATTATTTAT
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT GATCTACTAC
151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG GAAGATATTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID
NO:158)

10

Амінокислотна послідовність LC Ab-7, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT
51 NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNIFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:159)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-7, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC
151 AATTATTTAT ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT
201 GATCTACTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG
301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC

15

351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GT (SEQ ID NO:160)

Важкий ланцюг Ab-7:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-7:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE
51 INPNSGGAGY NQQFKGKATL TVDKSSRTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YVGNVEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLGC
151 LVKGYFPEPV TVTWN SGLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKYDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTKS LSHSPGK (SEQ ID
NO:161)

5

Послідовність нуклеїнової кислоти, що кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-7:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA
101 TGCACCTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAATG GATAGGAGAA
151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGCAGT TCAAAGGCAA
201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG GACAGCCTAC ATGGAGCTCC
251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
301 TACGTTGGTA ATTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
401 TGGCCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTG
501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCT GAGTCTGACC
551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC CCCATCGAGA
1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA A (SEQ ID
NO:162)

10

Амінокислотна послідовність HC Ab-7, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSILTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:163)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-7, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAAC TA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAATGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGCAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGGAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GTTGGTAATT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAATCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCC CAAAGCCCCA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAA
 (SEQ ID NO:164)

Ab-8

10 Послідовності LC і HC антитіла 8 (також називаного в даному описі Ab-8) показані нижче:
 Легкий ланцюг Ab-8:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) LC Ab-8:

1 DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQKQK DGTFKLLIFY
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SEQLTSGGA SVVCFLNIFY PKDINKWKI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:165)

15 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) LC Ab-8:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCACTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:166)

Амінокислотна послідовність LC Ab-8, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTTC DIQMTQTTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTYSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:167)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-8, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCACTG
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:168)

Важкий ланцюг Ab-8:

- 10 Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-8:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHVVKQN QGKTLDWIGE
51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNMVTLCG
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTIITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTKS LSHSPGK (SEQ ID NO:169)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-8:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCAC TACTACAACA
 101 TGCACCTGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGACTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGG
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:170)

5 Амінокислотна послідовність HC Ab-8, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFD
 51 YNMHWVKQNG GKTLDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTPP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:171)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-8, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGACTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC

451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTAA GTTACGTTGTT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CTGAGCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGTTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:172)

Ab-9

- 5 Послідовності LC і HC антитіла 9 (також називаного в даному описі Ab-9) показані нижче:
Легкий ланцюг Ab-9:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-9:

1 DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKVEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:173)

- 10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-9:

1 GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCACTG GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GT (SEQ ID
NO:174)

Амінокислотна послідовність LC Ab-9, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGT RC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKVEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:175)

- 15 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-9, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAT TACATCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ATTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCTT TAAACTCCT
 201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TATTTTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCACTG
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
 301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
 351 TTTCGGAGGG GGGACCAAGG TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
 701 GT (SEQ ID NO:176)

Важкий ланцюг Ab-9:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-9:

1 EVQLQQSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQT QGKTLEWIGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCAKLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC
 151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLSDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT
 201 ITCNVAHPAS STKVDDKKIEP RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI
 251 KDVLMISSLSP MVTGVVVDVS EDDPDVHVSW FVNNVEVHTA QTQTHREDYN
 301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPKGPVRAPO
 351 VYVLPPPEEE MTKKQVTLTC MITDFMPEDI YVEWTNNGQT ELNYKNTEPV
 401 LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNYSYCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
 (SEQ ID NO:177)

5

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-9:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGACTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTCTGGGATA TACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGTGATGTGC ACACCTTCCC AGCTCTCCTG CAGTCTGGCC
 551 TCTACACCCT CAGCAGCTCA GTGACTGTAA CCACCTGGCC CAGCCAGACC
 601 ATCACCTGCA ATGTGGCCCA CCCGGCAAGC AGCACCAAAG TGGACAAGAA
 651 AATTGAGCCC AGAGGGTCCC CAACACATAA ACCCTGTCCT CCATGCCCAG
 701 CTCCTAACCT CTTGGGTGGA CCATCCGTCT TCATCTTCCC TCCAAAGATC
 751 AAGGATGTAC TCATGATCTC CCTGAGCCCC ATGGTCACGT GTGTGGTGGT
 801 GGATGTGAGC GAGGATGACC CAGATGTCCA TGTCAGCTGG TTCGTGAACA
 851 ACGTGGAAGT ACACACAGCT CAGACACAAA CCCATAGAGA GGATTACAAC
 901 AGTACTATCC GGGTGGTCAG TGCCCTCCCC ATCCAGCACC AGGACTGGAT

951 GAGTGGCAAG GAGTTCAAAT GCAAGGTCAA CAACAAAGCC CTCCCAGCGC
 1001 CCATCGAGAG AACCATCTCA AAACCCAAAG GGCCAGTAAG AGCTCCACAG
 1051 GTATATGTCT TGCCTCCACC AGAAGAAGAG ATGACTAAGA AACAGGTCAC
 1101 TCTGACCTGC ATGATCACAG ACTTCATGCC TGAAGACATT TACGTGGAGT
 1151 GGACCAACAA CGGGCAAACA GAGCTAAACT ACAAGAACAC TGAACCAGTC
 1201 CTGGACTCTG ATGGTTCTTA CTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGGAAAA
 1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCACTG GTCCACGAGG
 1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTAAA
 (SEQ ID NO:178)

Амінокислотна послідовність HC Ab-9, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGTSVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQTQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCAKLG YDDIYDDWYFD VWGAGTTTVT SSAKTTAPSV
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ
 201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAHPASS TKVDKKIEPR GSPHKPCPP
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMLSLSPM VTCVVVDVSE DDPDVHVSWF
 301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL
 351 PAPIERTISK PKGPVRAQV YVLPPEEEM TTKQVTLTCM ITDFMPEDIY
 401 VEWTNNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV
 451 HEGLHNHHTT KSFSRTPGK (SEQ ID NO:179)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-9, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTG AACAGTCTGG ACCTGAACCTA ATGAAGCCTG
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAA
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT
 501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGT GATGTGCACA CCTTCCAGC TCTCCTGCAG
 601 TCTGGCCTCT ACACCCTCAG CAGCTCAGTG ACTGTAACCA CTGGGCCAG
 651 CCAGACCATC ACCTGCAATG TGGCCCAACC GGCAAGCAGC ACCAAAGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGAGCCCAGA GGGTCCCCAA CACATAAACC CTGTCTCTCA
 751 TGCCCAGCTC CTAACCTCTT GGGTGGACCA TCCGTCTTCA TCTTCCCTCC
 801 AAAGATCAAG GATGTACTCA TGATCTCCCT GAGCCCCATG GTCACGTGTG
 851 TGGTGGTGGA TGTGAGCGAG GATGACCCAG ATGTCCATGT CAGCTGGTTC
 901 GTGAACAACG TGGAAGTACA CACAGCTCAG ACACAAACCC ATAGAGAGGA
 951 TTACAACAGT ACTATCCGGG TGGTCAGTGC CCTCCCCATC CAGCACCAGG
 1001 ACTGGATGAG TGGCAAGGAG TTCAAATGCA AGGTCAACAA CAAAGCCCTC
 1051 CCAGCGCCCA TCGAGAGAAC CATCTCAAAA CCCAAAGGGC CAGTAAGAGC
 1101 TCCACAGGTA TATGTCTTGC CTCCACCAGA AGAAGAGATG ACTAAGAAAC
 1151 AGGTCACTCT GACCTGCATG ATCACAGACT TCATGCCTGA AGACATTTAC
 1201 GTGGAGTGGA CCAACAACGG GCAAACAGAG CTAACCTACA AGAACACTGA
 1251 ACCAGTCTTG GACTCTGATG GTTCTTACTT CATGTACAGC AAGCTGAGAG
 1301 TGGAAAAGAA GAACTGGGTG GAAAGAAATA GCTACTCCTG TTCAGTGGTC
 1351 CACGAGGGTC TGCACAATCA CCACACGACT AAGAGCTTCT CCCGGACTCC
 1401 GGGTAAA (SEQ ID NO:180)

Ab-10

Послідовності LC і HC антитіла 10 (також називаного в даному описі Ab-10) показані нижче:
Легкий ланцюг Ab-10:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-10:

1 DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD APTVSIFPL SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVWKI
151 DGSE~~R~~QNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:181)

5

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-10:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
51 CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT TATCTTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGGTC
201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTTG
251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC TTTCGGAGGG
301 GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCTTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
NO:182)

10

Амінокислотна послідовність LC Ab-10, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPL SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVWKI DGSE~~R~~QNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:183)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-10, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT
251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA
301 GAAGATTTTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGAGATACGC TTCCGTACAC
351 TTTCGGAGGG GGGACCAAAC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
401 CTGTATCCAT CTTCCCACTA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCTTG AACAGTTGGA
551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
701 GTTAG (SEQ ID NO:184)

15

Важкий ланцюг Ab-10:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-10:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLIEWIGE
 51 INPNSGGAGY NQKEKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QNSMVTLGCL
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSL SSVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSSTWPS
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:185)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-10:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCAC TACTACAACA
 101 TGCACCTGGG GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAATG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:186)

Амінокислотна послідовність HC Ab-10, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNG KTLIEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPV TVTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQ PREEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:187)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-10, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

```

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
51 CCTCTCTGAG GTCCAAGTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT
201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
601 TCTGACCTCT ACACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACACTC AGCCCATCAT
1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCCTCTC CTGGTAAATG
1401 A (SEQ ID NO:188)

```

5

Ab-11

Послідовності LC і HC антитіла 11 (також називаного в даному описі Ab-11) показані нижче:
Легкий ланцюг Ab-11:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-11:

```

1 QIVLSQSPAF LSVSPGDKVT MTCRASSSIS YLHWFQKPG SSPRSWIYAT
51 SNLASGVPGR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQOW SSDPLTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNFPY KDINVKWKID
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:189)

```

10

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-11:

```

1 CAAATTGTTT TCTCCCAGTC TCCAGCATTC CTGTCTGTAT CTCCAGGGGA
51 TAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
101 GGTTTCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA GATCCTGGAT TTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGGTCGC TTCAGTGCCA GTGGGTCTGG
201 GACCTCTTAC TCTCTCACA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGCTGCCA
251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT

```


351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGA CTG ATCAGGACAG
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID
NO:190)

Амінокислотна послідовність LC Ab-11, включаючи сигнальний пептид:

1 MDFQVQIFS LLISASVIMS RGQIVLSQSP AFLSVSPGDK VTMTCRASSS
51 ISYIHWFFQQ PGSSPRSWIY ATSNLASGVP GRFSGSGSGT SYSLTISRVE
101 AEDAATYYCQ QWSSDPLTFG AGTKLELKRA DAAPTYSIFP PSSEQLTSGG
151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSRQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
201 TLTKDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:191)

5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-11, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT
51 CATAATGTCC AGAGGACAAA TTGTTCTCTC CCAGTCTCCA GCATTCCTGT
101 CTGTATCTCC AGGGGATAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 ATAAGTTACA TACACTGGTT TCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCCAGATC
201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTCGCTTCA
251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG
301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTA CTGCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
551 GGA CTGATCA GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCTC
601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:192)

Важкий ланцюг Ab-11

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-11:

1 EVQLQSGAD LVQPGASVKV SCTASGFDIK **DYYIHW**MKQR PDQGLEWIGR
51 **VDPDN**GETEF APKFP GKATF TTDTSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED
101 **YDGT**YTWEPY WGQGLTVTVS **AAKTTPPSVY** **PLAPGSAAQT** NSMVTLGCLV
151 **KGYFPEPVTV** TWNSGSLSSG **VHTFPAVLQS** DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
201 **VTCNVAHPAS** STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL
251 **ITLTPKVTCV** VVDISKDDPE **VQFSWFVDDV** EVHTAQTQPR **EEQFNSTFRS**
301 **VSELPIMHQD** WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
351 **PPKEQMAKDK** VSLTCMITDF **FPEDITVEWQ** WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
401 **SYFIYSKLV** QKSNWEAGNT **FTCSVLHEGL** HNHHTKSLHS HSPGK (SEQ ID
NO:193)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-11:

1 GAAGTTCAGC TGCAACAGTC TGGGGCAGAC CTTGTGCAGC CAGGGGCCTC
 51 AGTCAAGGTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CGACATTAAG GACTACTATA
 101 TACTACTGGAT GAAACAGAGG CCTGACCAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
 201 GGCCACTTTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTACAACTCA
 251 GAGGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTACTGTGG GAGAGAAGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAAC AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAAC CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCCTA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:194)

Амінокислотна послідовність HC Ab-11, включаючи сигнальний пептид:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQQSGADL VQPGASVKVS CTASGFDIKD
 51 YYIHWMKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETEF PKFPGKATFT TDTSSNTAYL
 101 QLRGLTSEDY AIYYCGREDY DGTYTWPY W GQGLVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCTV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-11, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAA GTTCAGCTGC AACAGTCTGG GGCAGACCTT GTGCAGCCAG
 101 GGGCCTCAGT CAAGGTGTCC TGACACAGCTT CTGGCTTCGA CATTAAAGGAC
 151 TACTATATAC ACTGGATGAA ACAGAGGCCT GACCAGGGCC TGGAGTGGAT
 201 TGGAAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
 251 CGGGCAAGGC CACTTTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA
 301 CAACTCAGAG GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ACTGTGGGAG
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG

651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTTCATCTC CCCCCAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CCTGAAGACA TTAAGTGTGA GTGGCAGTGG
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID
 NO:196)

Ab-12

Послідовності LC і HC антитіла 12 (також називаного в даному описі Ab-12) показані нижче:
 Легкий ланцюг Ab-12:

5

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-12:

1 DLQMTQTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY
 51 TSTLQSGVPS RFGSGSGTN YSLTITNLEQ DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:197)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-12:

10

1 GATCTCCAGA TGACACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA
 101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCT TAAAGCTCCT GATCTTCTAC
 151 ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA GATGATGCTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGAGGG
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
 351 CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG TTGACCAAGG
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
 NO:198)

Амінокислотна послідовність LC Ab-12, включаючи сигнальний пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGSRC DLQMTQTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS
 51 NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY TSTLQSGVPS RFGSGSGTN YSLTITNLEQ
 101 DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:199)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-12, включаючи послідовність, яка кодує
 15 сигнальний пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TTCCAGATGT GATCTCCAGA TGACACAGAC TACTTCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC
 151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAAGTCT TTAAGCTCCT
 201 GATCTTCTAC ACATCAACAT TACAGTCAGG AGTCCCATCG AGGTTTCAGTG
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAAAT TATTCTCTCA CCATTACCAA CCTGGAGCAA
 301 GATGATGCTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC
 351 GTTCGGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
 401 CTGTATCCAT CTTCCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGC
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT
 701 GTTAG (SEQ ID NO:200)

Важкий ланцюг Ab-12:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-12:

1 EVOLQSQGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YYGNYEDWYE DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLCG
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
 201 ETVTCNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTO PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFP A PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:201)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-12:

1 GAGGTCCAGT TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCACTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAG
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TTCTGGTTAC AACCAGAAAGT TCAAAGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACTATGGTA ACTACGAGGA CTGGTATTTT GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCTG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAAGTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCAAAGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAAGTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA

1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:202)

Амінокислотна послідовність HC Ab-12, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTSGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWMKQNN GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY YGNYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSITCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHHTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:203)

5 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-12, включаючи послідовність, яка кодує
 сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTTCGGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGTTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAGATT AATCCTAACA GTGGTGGTTC TGGTTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC TATGGTAACT ACGAGGACTG GTATTTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCTGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGTCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGATAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:204)

Ab-13

10 Послідовності LC і HC антитіла 13 (також називаного в даному описі Ab-13) показані нижче:
 Легкий ланцюг Ab-13:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-13:

1 QIVLTQSPAI MSASPGEKVT MTCRASSSVT SSYLNWYQQK PGSSPKLWIY
51 STSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTISSVE AEDAATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKLEIKRA DAAPT~~V~~SIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK
151 IDGSE~~R~~QNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLT~~K~~DEYERH NSYTCEATHK
201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:205)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-13:

1 CAGATTGTTC TCACCCAGTC TCCAGCAATC ATGTCTGCAT CTCCAGGGGA
51 GAAGGTCACC ATGACCTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTAAC TCCAGTTACT
101 TGAAGTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCTT CCCCCAACT CTGGATTAT
151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG
201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG
251 CTGCCACTTA TTA~~C~~TGCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCCGT
301 GGAGGCACCA AGCTGGAAAT CAAGCGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
401 TGTGCTTCTT GAACA~~A~~CTTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGA~~C~~TGATCA
501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA
551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
601 ACATCAACTT CACCCATCGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGT (SEQ ID
NO:206)

Амінокислотна послідовність LC Ab-13, включаючи сигнальний пептид:

1 MDSQVQISF LLISALVKMS RGQIVLTQSP AIMSASPGEK VTMTCRASSS
51 VTSSYLNWYQ QKPGSSPKLW IYSTSNLASG VPARFSGSGS GTSYSLTISS
101 VEAEDAATYY CQYDFFPST FGGGT~~K~~LEIK RADAAPT~~V~~SI FPPSSEQLTS
151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSE~~R~~QN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS
201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:207)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-13, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGATTCTC AAGTGCAGAT TTT~~C~~AGCTTC CTTCTAATCA GTGCCTTAGT
51 CAAAATGTCC AGAGGACAGA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA GCAATCATGT
101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCATGA CCTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 GTA~~A~~CTTCCA GTTACTTGAA CTGGTACCAG CAGAAGCCAG GATCTTCCCC
201 CAAACTCTGG ATTTATAGCA CATCCAACCT GGCTTCAGGA GTCCCAGCTC
251 GCTTCAGTGG CAGTGGGTCT GGGACCTCTT ACTCTCTCAC AATCAGCAGT
301 GTGGAGGCTG AGGATGCTGC CACTTATTAC TGCCAGCAGT ATGATTTTTT
351 CCCATCGACG TTCGGTGGAG GCACCAAGCT GGAAATCAAG CGGGCTGATG
401 CTGCACCAAC TGTATCCATC TTCCCA~~C~~CAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT
451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT
501 CAATGTCAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GGCGTCCTGA
551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC
601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG
651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATCGTCAAG AGCTTCAACA
701 GGAATGAGTG T (SEQ ID NO:208)

Важкий ланцюг Ab-13:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-13:

1 EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGESLEWIGD
 51 INPYNDDTTY NHKFKGKATL TVDKSSNTAY MQLNSLTSED SAVYYCARET
 101 AVITTNAMDY WGQGTSTVTS SAKTTPPSVY PLAPGSAAQT NSMVTLGCLV
 151 KGYFPEPVTW TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL
 251 ITLTPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTEKSLH HSPGK (SEQ ID
 NO:209)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-13:

5

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACTACA
 101 TGAAGTGGGT GAAGCAGAGC CATGGAGAGA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCTT ACAACGATGA TACTACCTAC AACCACAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAA CACAGCCTAC ATGCAGCTCA
 251 ACAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGAGACG
 301 GCCGTTATTA CTACGAATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
 351 CACCGTCTCC TCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAAC AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAAC CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGA CTGCCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAAGC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 AACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCTG GTAAA (SEQ ID NO:210)

Амінокислотна послідовність HC Ab-13, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYNDDTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM
 101 QLNSLTSEDS AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTSTVTVSS AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTW TWNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFI FPPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 HNHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

10

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-13, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TACTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGAGAGAGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCTTACA ACGATGATAC TACCTACAAC CACAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAACAC AGCCTACATG
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 AGAGACGGCC GTTATTACTA CGAATGCTAT GGACTACTGG GGTCAAGGAA
 401 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCCAAAACGA CACCCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTTC CCTGAAGACA TTAAGTGTGA GTGGCAGTGG
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AA (SEQ ID
 NO:212)

Ab-13 гуманізували, щоб створити Ab-14.

- 5 Послідовності LC і HC антитіла 14 (також називаного в даному описі Ab-14) показані нижче:
 Легкий ланцюг Ab-14:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-14:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY
 51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCQ QYDFPSTFG
 101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
 151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYKH KUYACEVTHQ
 201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:213)

- 10 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-14:

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTCCGCAT CCGTTGGTGA
 51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC
 101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC
 151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG
 201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTAATATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT
 251 TCGCCACTTA TTAAGTCCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA

301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAGCGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT
351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC TGCCTCTGTTG
401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG
451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA
501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA
551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG
601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID NO:214)

Амінокислотна послідовність LC Ab-14, включаючи сигнальний пептид:

1 MDMRVPQQL GLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS
51 VTSSYLNWYQ QKPGKAPKLL IYSTSNLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTSS
101 LQPEDFATYY CQYDFFPST FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS
201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:215)

5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-14, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGCTGAC CCAGAGCCCC AGCTTCCTTT
101 CCGCATCCGT TGGTGACCGA GTAACAATCA CATGCCGCGC CTCATCTTCA
151 GTTACATCTT CTTATCTTAA TTGGTATCAA CAAAAACCAG GAAAAGCACC
201 TAAACTTCTT ATATACTCTA CATCTAATCT CGCATCAGGA GTTCCCTCTC
251 GATTTTCAGG ATCTGGATCA GGCACAGAAT TTACACTTAC TATATCATCA
301 CTCCAACCAG AAGACTTCGC CACTTATTAC TGCCAACAAT ACGATTTTTT
351 TCCAAGCACA TTCGGAGGAG GTACAAAAGT AGAAATCAAG CGTACGGTGG
401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAAATCT
451 GGAAGTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC
501 CAAAGTACAG TGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG
551 AGAGTGTAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC
601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AAACACAAAG TCTACGCCTG
651 CGAAGTCACC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA
701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:216)

Важкий ланцюг Ab-14:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-14:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:217)

10

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-14 без лізину на карбоксильному кінці:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLPPKPKDT

251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID
 NO:393)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-14:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG
 51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA
 101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC
 151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG
 201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAACCTT
 251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT
 301 GCCGTTATTA CTAATAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT
 351 TACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
 451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAACCT CAGGCGCTCT
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACACC
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCCAAACC CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
 1201 GACGGCTCCT TCTTCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID
 NO:218)

Амінокислотна послідовність HC Ab-14, включаючи сигнальний пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASGYTFTD
 51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYNDDTTYN HKFKGRVTIT RDTASATAYM
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPPAVLQSS
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPKCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 401 ESNQGPENNY KTPPMLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)

10 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-14, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:


```

1  ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51  CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTC AAGAAACCTG
101 GAGCAAGCGT AAAGGTTAGT TGCAAAGCAT CTGGATACAC ATTTACCGAC
151 TACTACATGA ATTGGGTACG ACAAGCCCCT GGACAAAGAC TTGAATGGAT
201 GGGAGACATT AACCCCTATA ACGACGACAC TACATACAAT CATAAATTTA
251 AAGGAAGAGT TACAATTACA AGAGATACAT CCGCATCAAC CGCCTATATG
301 GAACTTTCCT CATTGAGATC TGAAGACACT GCTGTTTATT ACTGTGCAAG
351 AGAAACTGCC GTTATTACTA CTAACGCTAT GGATTACTGG GGTCAAGGAA
401 CCACTGTTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAAGTCAG
551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCCTCA
601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCA
751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACGTGC GTGGTGGTGG
851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA
1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC
1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACACT AAGACCACAC CTCCCATGCT
1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA

```

(SEQ ID NO:220)

Послідовності CDR у варіабельній області важкого ланцюга Ab-14:

CDR-H1: DYYMN (SEQ ID NO:296)

CDR-H2: DINPYNDDTTYNHKFKG (SEQ ID NO:297)

CDR-H3: ETAVITTNAMD (SEQ ID NO:298)

5

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-14:

CDR-L1: RASSSVTSSYLN (SEQ ID NO:284)

CDR-L2: STSNLAS (SEQ ID NO:285)

CDR-L3: QQYDFFPST (SEQ ID NO:286)

Варіабельні домени Ab-14:

10

Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-14 (без сигнальної послідовності):

```

1  DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY
51  STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTSSLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:380)

```

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-14 (без сигнальної послідовності):

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA
51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTTATC
101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC
151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG
201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTAATATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT
251 TCGCCACTTA TTAATGCCAA CAATACGATT TTTTCCAAG CACATTCGGA
301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAG (SEQ ID NO:381)

Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-14 (без сигнальної послідовності):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DY¹YMNWVRQA PGQRLEWMGD
51 INPYND²DDTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
101 AVITTNAM³DY WGQGT⁴TVTVS S (SEQ ID NO:382)

- 5 Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-14 (без сигнальної послідовності):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGAG CGGCGCCGAG GTCAAGAAAC CTGGAGCAAG
51 CGTAAAGGTT AGTTGCAAAG CATCTGGATA CACATTTACC GACTACTACA
101 TGAATTGGGT ACGACAAGCC CCTGGACAAA GACTTGAATG GATGGGAGAC
151 ATTAACCCTT ATAACGACGA CACTACATAC AATCATAAAT TTAAAGGAAG
201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAAC⁵TTT
251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT
301 GCCGTTATTA CTAATAACGC TATGGATTAC TGGGGTCAAG GAACCACTGT
351 TACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:383)

Ab-3 гуманізували, щоб створити Ab-15.

Ab-15

- 10 Послідовності LC і HC антитіла 15 (також називаного в даному описі Ab-15) показані нижче:
Легкий ланцюг Ab-15:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-15:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC¹SVSSTIS SNHLHWFQ²QK PGKAPKSLIY
51 GTSNLA³SGVP SRFSGSGSGT DFTLT⁴ISSLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLN⁵NF YPREAKVQWK
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSL TL⁶SKADYEKH K⁷VYACEVTHQ
201 GLSSPVTKSF NR⁸GEC (SEQ ID NO:221)

- 15 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-15:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCGA
51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC
101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC
151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG
201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCTCCAA CCCGAAGACT
251 TCGCAACCTA TTAATGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC
301 GGCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAACGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT
351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACT GCCTCTGTTG
401 TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAG
451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA
501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGCTGAGCA
551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG
601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID
NO:222)

Амінокислотна послідовність LC Ab-15, включаючи сигнальний пептид:

1 MDMRVPALL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCSVSST
51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTSNLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS
101 LQPEDFATYY CQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS
201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:223)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-15, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

```

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT
101 CAGCATCCGT AGGCGATAGA GTTACAATAA CATGCAGCGT ATCATCAACT
151 ATATCATCAA ATCATCTTCA TTGGTTCCAA CAGAAACCCG GCAAAGCACC
201 TAAATCACTT ATATACGGCA CATCAAATCT CGCATCAGGC GTTCCTTCAA
251 GATTTTCAGG CTCTGGCTCA GGCACCGACT TACTCTTAC AATATCCTCC
301 CTCCAACCCG AAGACTTCGC AACCTATTAC TGTCAACAAT GGTCTCATA
351 TCCACTCACA TTTGGCGGCG GCACAAAAGT AGAAATTAAG CGTACGGTGG
401 CTGCACCATC TGTCTTCATC TTCCCGCCAT CTGATGAGCA GTTGAATCT
451 GGAAGTGCCT CTGTTGTGTG CCTGCTGAAT AACTTCTATC CCAGAGAGGC
501 CAAAGTACAG TGGAAGGTGG ATAACGCCCT CCAATCGGGT AACTCCCAGG
551 AGAGTGTAC AGAGCAGGAC AGCAAGGACA GCACCTACAG CCTCAGCAGC
601 ACCCTGACGC TGAGCAAAGC AGACTACGAG AAACACAAAG TCTACGCCTG
651 CGAAGTCACC CATCAGGGCC TGAGCTCGCC CGTCACAAAG AGCTTCAACA
701 GGGGAGAGTG T (SEQ ID NO:224)

```

5 Важкий ланцюг Ab-15

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-15:

```

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR
51 IDPENGDITLY DPKFQDKVTM TTDITSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTPSSN
201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
251 PKDTLMISRT PEVTCVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTPP
401 MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
451 K (SEQ ID NO:225)

```

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-15 без лізину на карбоксильному кінці:

```

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR
51 IDPENGDITLY DPKFQDKVTM TTDITSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA
101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTPSSN
201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
251 PKDTLMISRT PEVTCVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD LAVEWESNGQ PENNYKTPP
401 MLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
451 (SEQ ID NO:394)

```

10

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-15:

```

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAG GACTTCTATC
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG
301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG
351 TGGCACCTG GTCACCGTCT CTAGTGCCTC CACCAAGGGC CCATCGGTCT
401 TCCCCCTGGC GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG
451 GGCTGCCTGG TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA

```

501 CTCAGGCGCT CTGACCAGCG GCGTGACACAC CTCCCCAGCT GTCCTACAGT
 551 CCTCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAAC
 601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC
 651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCCACCGT
 701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCCTCTT CCCCCAAAA
 751 CCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCTGAGGTCA CGTGCGTGGT
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTCAAC TGGTACGTGG
 851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCCAG
 1001 CCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA
 1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT
 1101 CAGCCTGACC TGCCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCCAGCGAC ATCGCCGTGG
 1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC
 1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTTCCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCATG
 1301 AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT
 1351 AAA (SEQ ID NO:226)

Амінокислотна послідовність HC Ab-15, включаючи сигнальний пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASDFNIKD
 51 FYLHWVRQAP GQGLEWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM
 101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FDVWGRGTLV TVSSASTKGP
 151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV
 201 LQSSGLYSLS SVVTVPSSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVVDK TVERKCCVEC
 251 PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVVSILT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG
 351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI
 401 AVEWESNGQP ENNYKTPPM LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV
 451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-15, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 TGGAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTAAGGTGAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA
 451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC
 501 GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCAGAACCG GTGACGGTGT
 551 CGTGGAATC AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC
 651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCA
 701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC
 751 CCACCGTGCC CAGCACCACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC
 801 CCAAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCACGT
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG

901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC
 1051 CTCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG
 1101 AGAACCACAG GTGTACACCC TGCCCCCATC CCGGGAGGAG ATGACCAAGA
 1151 ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC
 1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGCAGCCG GAGAACAAC ACAAGACCAC
 1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTCCTCTAC AGCAAGCTCA
 1301 CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC ATGCTCCGTG
 1351 ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC TCTCCCTGTC
 1401 TCCGGGTAAA (SEQ ID NO:228)

Послідовності CDR у варіабельній області важкого ланцюга Ab-15:

CDR-H1: DFYLH (SEQ ID NO:290)

CDR-H2: RIDPENGDTLYDPKFQD (SEQ ID NO:291)

CDR-H3: EADYFHDGTSYWYFDV (SEQ ID NO:292)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-15:

CDR-L1: SVSSTISSNHLH (SEQ ID NO:278)

CDR-L2: GTSNLAS (SEQ ID NO:279)

CDR-L3: QQWSSYPLT (SEQ ID NO:280).

5

Варіабельні домени Ab-15:

Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-15 (без сигнальної послідовності):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCVSSTIS SNHLHWFQK PGKAPKSLIY
 51 GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTSSLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 GTKVEIK (SEQ ID NO:384)

10

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-15 (без сигнальної послідовності):

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTCTCAGCAT CCGTAGGCGA
 51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC
 101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC
 151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG
 201 CTCAGGCACC GACTTTACTC TTACAATATC CTCCCTCCAA CCCGAAGACT
 251 TCGCAACCTA TTA CTGTCAA CAATGGTCCT CATATCCACT CACATTTGGC
 301 GCGGCACAA AAGTAGAAAT TAAA (SEQ ID NO:385)

Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-15 (без сигнальної послідовності):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREA
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSS (SEQ ID NO:386)

15

Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-15 (без сигнальної послідовності):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGGCCTC
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG
 351 TGGCACCCCTG GTCACCGTCT CTAGT (SEQ ID NO:387)

Ab-11 гуманізували, щоб створити Ab-16.

Ab-16

Послідовності LC і HC антитіла 16 (також називаного в даному описі Ab-16) показані нижче:

5 Легкий ланцюг Ab-16:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом LC Ab-16:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWHYQQKPG KAPKLLIYAT
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG
 101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYF REAKVQWKVD
 151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
 201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:229)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-16:

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA
 51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
 101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA
 151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
 201 GACAGAATTC ACTCTCAAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA
 251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT
 351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC
 401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT
 451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTCACAG AGCAGGACAG
 501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG
 551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG
 601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:230)

10

Амінокислотна послідовність LC Ab-16, включаючи сигнальний пептид:

1 MDMRVAQLL GLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS
 51 ISYIHWHYQQK PGKAPKLLIY ATSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISSLQ
 101 PEDFATYYCQ QWSSDPLTFG GGTKEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL
 201 TLSKADYEKH KUYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:231)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-16, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGTCTCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT
 51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGTTGAC CCAGTCTCCA TCCTTCCTGT
 101 CTGCATCTGT AGGAGACAGA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
 151 ATAAGTTACA TACACTGGTA TCAGCAAAAA CCAGGGAAAG CCCCTAAGCT
 201 CCTGATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCCA TCAAGGTTCA
 251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCACCTC TCACAATCAG CAGCCTGCAG
 301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TTAAGTGTAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC

15

451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT
501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG
551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG
601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT
651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG
701 AGTGT (SEQ ID NO:232)

Важкий ланцюг Ab-16:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-16:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYYIH~~WVRQA~~ PGQGLEWIGR
51 ~~YDPDN~~GETEF ~~APKFP~~GKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
101 ~~YDGT~~YTWFPY WGQGLTVTVS **SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV**
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TYPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GOPREPOVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGOPENN YKTPPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:233)

5

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-16 без лізину на карбоксильному кінці:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYYIH~~WVRQA~~ PGQGLEWIGR
51 ~~YDPDN~~GETEF ~~APKFP~~GKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
101 ~~YDGT~~YTWFPY WGQGLTVTVS **SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV**
151 KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TYPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GOPREPOVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGOPENN YKTPPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID NO:395)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-16:

10

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG
151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTCTCTTAT TGGGGCCAAG GGA CTCTGGT
351 CACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGGCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGA ACT CAGGCGCTCT
501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACCAC
701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCC AAAACC CAAGGACACC
751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGTG GTGG TGGACGTGAG
801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GCGGTGGAGG
851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA

1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAAGTCA GCCTGACCTG
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
 1201 GACGGCTCCT TCTTCCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID
 NO:234)

Амінокислотна послідовність HC Ab-16, включаючи сигнальний пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPGASVKVS CKASGFDIKD
 51 YYIHWRQAP GQGLEWIGRV DPDNGETEFK PKFPGKVTMT TDTSISTAYM
 101 ELSRLRSDDT AVYYCAREDY DGYTWFPYW GQGLTVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPYDIAVEW
 401 ESNGQPENNY KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:235)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-16, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAAGGCTT CTGGATTCTG CATTAAAGGAC
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGATTCTG CATTAAAGGAC
 151 TACTATATAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCCC GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 CGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
 251 CGGGCAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCATCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGCA GGCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCCTG GACGGTGTCT TGGAAGTCA
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCTCTA
 601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCC
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTACAGTGC GTGGTGCTGG
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACGTTCCTG GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCAAGGT
 1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTGAGCC
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACCTA AAGACCACAC CTCCCATGCT
 1251 GGACTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
 1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
 1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ
 ID NO:236)

- 10 Послідовності CDR у варіабельній області важкого ланцюга Ab-16:

CDR-H1: DYYIH (SEQ ID NO:293)

CDR-H2: RVDPDNGETEFAPKFPG (SEQ ID NO:294)

CDR-H3: EDYDGTYTWFY (SEQ ID NO:295)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-16:

CDR-L1: RASSISYIH (SEQ ID NO:281)

CDR-L2: ATSNLAS (SEQ ID NO:282)

CDR-L3: QQWSSDPLT (SEQ ID NO:283)

Варіабельні домени Ab-16:

- 5 Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-16 (без сигнальної послідовності):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVITCRASSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT
51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG
101 TKVEIK (SEQ ID NO:388)

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-16 (без сигнальної послідовності):

1 GACATCCAGT TGACCCAGTC TCCATCCTTC CTGTCTGCAT CTGTAGGAGA
51 CAGAGTCACC ATCACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
101 GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA AGCTCCTGAT CTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
201 GACAGAATTC ACTCTCACA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA
251 CTTATTACTG TCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGCGGAGGG
301 ACCAAGGTGG AGATCAAA (SEQ ID NO:389)

- 10 Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-16 (без сигнальної послідовності):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYIHWVRQA PGQGLEWIGR
51 YDPDNGETEF APKFPKVTM TTDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARED
101 YDGTYTWFY WGQGTLVTVS S (SEQ ID NO:390)

- 15 Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-16 (без сигнальної послідовності):

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA
101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG
151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
201 GGTCACCATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGA CTCTGGT
351 CACCGTCTCT AGT (SEQ ID NO:391)

Додаткові антитіла названі в даному описі антитілами 17-22 (також називані в даному описі Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21 і Ab-22). Константна область каппа для всіх областей VK Ab-17, Ab-19 і Ab-21 показана нижче:

TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQD
SKDSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO:323)

- 20 Константна область важкого ланцюга для всіх VH-областей антитіл 17, 19 і 21 показана нижче:

AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
 DLYTLSSSVTPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF
 PPKPKDVLITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS
 VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKD
 KVS LTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEA
 GNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK (SEQ ID NO:324)

У наступних амінокислотних послідовностях антитіл вміщені в прямокутники амінокислоти
 означають області (CDR), що визначають комплементарність, а підкреслені амінокислоти
 належать до сигнального пептиду.

5 Ab-17

Амінокислотна послідовність LC Ab-17, включаючи сигнальний пептид:

MDFOVQIFSFMLISVTVLSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSISSSNLHWSQQK
SGTSPKLWYGTSNLASGVPPVRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWTTTYTFG
 SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-17, включаючи сигнальний пептид:

ATGGATTTCAGGTGCAGATTTCAGCTTCATGCTAATCAGTGTACAGTCATATTG
 TCCAGTGGAGAAATTGTGCTCACCCAGTCTCCAGCACTCATGGCTGCATCTCCAGGG
 GAGAAGGTCACCATCACCTGCAGTGTACAGCTCGAGTATAAGTTCCAGCAACTTACA
 CTGGTCCCAGCAGAAGTCAGGAACCTCCCCAAACTCTGGATTATGGCACATCCA
 ACCTTGCTTCTGGAGTCCCTGTTCTGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTATTC
 TCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGTCAACAGT
 GGACTACTACGTATACGTTCTGGATCGGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID
 NO:300)

10 Амінокислотна послідовність HC Ab-17, включаючи сигнальний пептид:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVK
QRPEQGLEWIGRIDPDNGESTYVPKFQGKATITADTSSNTAYLQLRSLTSEDTAIYYCGR
EGLDYGDDYYAVDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO:301)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-17, включаючи сигнальний пептид:

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
 GAGGTGCAGTTGCGGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAA
 GTTGTCTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATACACTGGGTGAA
 GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGATAATGGTG
 AAAGTACATATGTCCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCA
 TCCAACACAGCCTACCTACAACCTCAGAAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTA
 TTATTGTGGGAGAGAGGGGCTCGACTATGGTGACTACTATGCTGTGGACTACTGGG
 GTCAAGGAACCTCGGTACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:302)

Ab-17 гуманізували, щоб створити Ab-18.

15 Ab-18

Амінокислотна послідовність LC Ab-18, включаючи сигнальний пептид:

MDMRVPAQLLGLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGDRTITCSVSSSISSSNLHWYQ
QKPGKAPKLLIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQWTTTYTF
 GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-18, включаючи сигнальний пептид:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG
 CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGG
 GCGATCGCGTGACCATTACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG
 CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAG
 CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT
 TTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGC
 AGTGGACCACCACTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAACGT (SEQ
 ID NO:304)

20 Амінокислотна послідовність HC Ab-18, включаючи сигнальний пептид:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYIHWVR
QAPGQGLEWMGRIDPDNGESTYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY
CAREGLDYGDIYAVDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:305)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-18, включаючи сигнальний пептид:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
 CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
 AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTTCATTGGGT
 GCGCCAGGCGCCGGGCGAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCGCATTGATCCGGATAACG
 GCGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTTACAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATAACC
 AGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
 GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG
 GGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

5 Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-18 (без сигнальної послідовності):

DIQLTQSPSFLSASVGDRVTTTCSVSSSISSSNLHWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLA\$GVPS
 RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQWTTTYTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:368)

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-18 (без сигнальної послідовності):

GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
 GACCATACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC
 AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG
 AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCCTGAC
 CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA
 CCACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACCTGGAAATTAACGT (SEQ ID NO:369)

10 Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-18 (без сигнальної послідовності):

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE
STYVPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDIYAVDYWG
QGLVTVSS (SEQ ID NO:370)

Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-18 (без сигнальної послідовності):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATTTCATTGGGTG
 CGCCAGGCGCCGGGCGAGGGCCTGGAATGGATGGGCGCGCATTGATCCGGATAACGG
 CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTTACAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACCA
 GCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
 TATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG
 GGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

15

Ab-19

Амінокислотна послідовність LC Ab-19, включаючи сигнальний пептид:

MMSSAQFLGLLLCFQGTTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVNISCRASQDISSYLNWYQQK
PDGTVKLLIYSTRLNSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQQDIKHPTFGGG
TKLELKR (SEQ ID NO:307)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-19, включаючи сигнальний пептид:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
 GTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG
 TCAACATCAGCTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAAACTGGTATCAG
 CAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTACTCCACATCAAGATTAAACTC
 AGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACTAT
 TAGCAACCTGGCACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTGCCAACAGGATATTAAGC
 ATCCGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

20

Амінокислотна послідовність HC Ab-19, включаючи сигнальний пептид:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYIMHWVKQ
KPGQGLEWIGYINPYNDDTEYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMDLSSLTSEGSVYYCA
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:309)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-19, включаючи сигнальний пептид:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTACATTCACTGACTACATTATGCACTGGGTGAA
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATATTAATCCTTACAATGATG
ATACTGAATACAATGAGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGATCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG
ACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:310)

- 5 Ab-19 гуманізували, щоб створити антитіло 20 (також називане в даному описі Ab-20) і антитіло 23 (також називане в даному описі Ab-23).

Ab-20

IgG4-Варіант

Амінокислотна послідовність LC Ab-20, включаючи сигнальний пептид:

MMSSAQFLGLLLCFQGTCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQK
PGKAPKLLIYSTRLNSGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

10

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-20, включаючи сигнальний пептид:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG
TCACCATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTACTTCCCGTTGAATAGTG
GGGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA
GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGATATTAAACACC
CTACGTTTCGGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

Амінокислотна послідовність HC Ab-20, включаючи сигнальний пептид:

MEWIWIFLFLLSGTAGVHSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGFTFTDYIMHWVRQ
APGQGLEWMGYINPYNDDTEYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCA
RSIYYDAPFAYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:313)

15

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-20, включаючи сигнальний пептид:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTTCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA
GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTTACCTTACCAGCTATATTATGCACTGGGTGCG
TCAGGCCCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTATATCAACCCTTATAATGATG
ACACCGAATAACAACGAGAAGTTCAAGGGCCGTGTCACGATTACCGCGGACAAATCC
ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACGGCCGTGTA
TACTGTGCGCGTTTCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGG
GACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:349)

Ab-23

IgG2-Варіант

Легкий ланцюг:

20

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-23:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS
51 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYLSSTLT TL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:341)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-23:

1 GACATCCAGA TGACCCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTGTAGGTGA
 51 CCGTGTCAAC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTAA
 101 ATTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCT
 151 ACTTCCCGTT TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTC
 201 TGGGACAGAT TTTACTCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTG
 251 CAACTTACTA CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGC
 301 ACCAAGGTGG AGATCAAACG TACGGTGGCT GCACCATCTG TCTTCATCTT
 351 CCCGCCATCT GATGAGCAGT TGAAATCTGG AACTGCCTCT GTTGTGTGCC
 401 TGCTGAATAA CTTCTATCCC AGAGAGGCCA AAGTACAGTG GAAGGTGGAT
 451 AACGCCCTCC AATCGGGTAA CTCCCAGGAG AGTGTACACAG AGCAGGACAG
 501 CAAGGACAGC ACCTACAGCC TCAGCAGCAC CCTGACGCTG AGCAAAGCAG
 551 ACTACGAGAA ACACAAAGTC TACGCCTGCG AAGTCACCCA TCAGGGCCTG
 601 AGCTCGCCCG TCACAAAGAG CTTCAACAGG GGAGAGTGT (SEQ ID NO:342)

Амінокислотна послідовність LC Ab-23, включаючи сигнальний пептид:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD
 51 ISSYLNWYQQ KPGKAPKLLI YSTRLNSGV PSRFSGSGSG TDFTLTSSL
 101 QPEDFATYYC QQDIKHPTFG QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL
 201 TLSKADYEKH KVVACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:343)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-23, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGACATGA GGGTGCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTGTGGCT
 51 GAGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTGT
 101 CTGCATCTGT AGGTGACCGT GTCACCATCA CTTGCCGCGC AAGTCAGGAT
 151 ATTAGCAGCT ATTTAAATTG GTATCAGCAG AAACCAGGGA AAGCCCCTAA
 201 GCTCCTGATC TATTCTACTT CCCGTTTGAA TAGTGGGGTC CCATCAGCT
 251 TCAGTGGCAG TGGCTCTGGG ACAGATTTC A CTCTACCAT CAGCAGTCTG
 301 CAACCTGAAG ATTTTGCAAC TTA TACTACTGT CAACAGGATA TTAAACACCC
 351 TACGTTCGGT CAAGGCACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
 401 CATCTGTCTT CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC
 451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT
 501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG
 551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG
 601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT
 651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG
 701 AGTGT (SEQ ID NO:344)

Важкий ланцюг:

- 10 Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-23:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
 51 INPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARS
 101 YYYDAPFAYW GQGLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
 151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
 201 YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
 251 MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
 301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
 351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDLAVEW ESNGQOPENNY KTTPLMLDSD
 401 GSFFLYSKLT VDKSRWQOGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID
 NO:345)

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-23 без лізину на карбокисльному кінці:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
 51 INPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI
 101 YYYDAPFAYW GQGLTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK
 151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
 201 YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
 251 MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
 301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
 351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTPPMLDSD
 401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG (SEQ ID
 NO:396)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученням сигнальним пептидом) HC Ab-23:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC
 51 GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTA
 101 TGCAGTGGGT GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTAT
 151 ATCAACCCTT ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCG
 201 TGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GCAGCCTGCG CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATT
 301 TATTACTACG ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC
 351 CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC CTGGCGCCCT
 401 GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG CCTGGTCAAG
 451 GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAACTCAG GCGCTCTGAC
 501 CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCCT ACAGTCCTCA GGACTCTACT
 551 CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG CACCCAGACC
 601 TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG TGGACAAGAC
 651 AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCC GCACCACCTG
 701 TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCC CAAAACCCAA GGACACCCTC
 751 ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTACAGTGC GTGGTGGTGG ACGTGAGCCA
 801 CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC GTGGAGGTGC
 851 ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG CAGTTCCGT
 901 GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA ACGGCAAGGA
 951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA
 1001 CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCCTG
 1051 CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT
 1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG
 1151 GGCAGCCGGA GAACAACAC AAGACCACAC CTCCCATGCT GGACTCCGAC
 1201 GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA GCAGGTGGCA
 1251 GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT CTGCACAACC
 1301 ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ ID NO:346)

5

Амінокислотна послідовність HC Ab-23, включаючи сигнальний пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPSSSVKVS CKASGFIFTD
 51 YIMHWVRQAP GQGLEWMGYI NPYNDDEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM
 101 ELSSLRSEDY AVYYCARSII YYDAPFAYWG QGLTVTVSSA STKGPSVFPL
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TPAVLQSSG
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVRER CCVECPPCPA
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTL PSREEMTKNQ VSLTCLVKG FYPSDIAVEWE
 401 SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRLWQQGNV FSCSVMHEAL
 451 HNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO:347)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-23, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

10

1 ATGGAAGTGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTTAC CTTACCGAC
151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GGTCAAGGGC TTGAGTGGAT
201 GGGCTATATC AACCCCTATA ATGATGACAC CGAATACAAC GAGAAGTTCA
251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG
301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG
351 TTCGATTTAT TACTACGATG CCCCCTTTGC TTACTGGGGC CAAGGGACTC
401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCCATCGGT CTTCCCCCTG
451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGGCC TGGGCTGCCT
501 GGTCAAGGAC TACTTCCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG
551 CTCTGACCAG CGGCGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA
601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC
651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACAA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
701 ACAAGACAGT TGAGCGCAAA TGTTGTGTCG AGTGCCCAAC GTGCCAGCA
751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCTC TTCCCCCAA AACCCAAGGA
801 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG
851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG
901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC
951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG
1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCATC
1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAAAC CACAGGTGTA
1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
1201 AGCAATGGGC AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA
1251 CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA
1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA (SEQ ID
NO:348)

- 5 Послідовності CDR (області, що визначає комплементарність) у варіабельній області важкого ланцюга Ab-23 показані нижче:

CDR-H1: DYIMH (SEQ ID NO:269)

CDR-H2: YINPYNDDTEYNEKFKG (SEQ ID NO:270)

CDR-H3: SIYYDAPFAY (SEQ ID NO:271)

Послідовності CDR варіабельної області легкого ланцюга Ab-23:

CDR-L1: RASQDISSYLN (SEQ ID NO:239)

CDR-L2: STSRLNS (SEQ ID NO:240)

CDR-L3: QQDIKHPT (SEQ ID NO:241)

Варіабельні домени Ab-23:

- 10 Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-23 (без сигнальної послідовності):

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS
TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
TKVEIK (SEQ ID NO:364)

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-23 (без сигнальної послідовності):

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTGTG
ACC ATCACTTGCC GCGCAAGTCA GGATATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCA
GCAGAAACCA GGGAAAGCCC CTAAGCTCCT GATCTATTCTACTTCCCGTT
TGAATAGTGG GGTCCCATCA CGCTTCAGTG GCAGTGGCTCTGGGACAGAT
TTCATCTCA CCATCAGCAG TCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTACTA
CTGTCAACAG GATATTAAAC ACCCTACGTT CGGTCAAGGCACCAAGGTGG
AGATCAAA (SEQ ID NO:365)

Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-23 (без сигнальної послідовності):

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA
PGQGLEWMGYINPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED
TAVYYCARSIYYDAPFAYW GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:366)

- 5 Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-23 (без сигнальної послідовності):

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAA
GGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTATGCACTGGGT
GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTATATCAACCCTT
ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCGTGTCACGATT
ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGCG
CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATTTATTACTACG
ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCTAGT (SEQ ID
NO:367)

Ab-21

Амінокислотна послідовність LC Ab-21, включаючи сигнальний пептид:

MKSQTQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVITITCKASQDVFTAVAWYQ
QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLT
FGAGTKLELKR (SEQ ID NO:315)

10

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-21, включаючи сигнальний пептид:

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTTGTCTGGTGTGAA
GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG
GGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA
ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA
CTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT
ATCCTCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

Амінокислотна послідовність HC Ab-21, включаючи сигнальний пептид:

MGWNWIFFFLMAVVTGVNSEVQLQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYIMHWV
KORPEQGLEWIGRIDPENGDIYDPKFQKASITTDTSNTAYLQLSSLTSED
TAVYYCA YDAGDPAWFTYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:317)

15

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-21, включаючи сигнальний пептид:

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
GAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCCTTAGTCAA
GTTGTCTGCAAAGCTTCTGGCTTCAATATTAAGACTACTATATGCACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGAATGGTG
ATATTATATGACCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCAGTATAACAACAGACACATCC
TCCAACACAGCCTACCTGCAGCTGCAGCAGCCTGACGTCTGAGGACACTGCCGTCTAT
TACTGTGCTTACGATGCTGGTGACCCCGCCTGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACT
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:318)

Ab-21 гуманізували, одержуючи Ab-22.

Ab-22

Амінокислотна послідовність LC Ab-22, включаючи сигнальний пептид:

MDMRVPAOLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVFTAVAW
YQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSYP
LTFGGGKVEIKR (SEQ ID NO:319)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-22, включаючи сигнальний пептид:

ATGGATATGCGCGTGCCGGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG
CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG
GCGATCGCGTGACCATTAACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG
TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCAC
CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
CCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGACCTATTATTGCCAGCAGT
ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ
ID NO:320)

Амінокислотна послідовність HC Ab-22, включаючи сигнальний пептид:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYMHVW
RQAPGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC
AYDAGDPAWFTYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:321)

5

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-22, включаючи сигнальний пептид:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAAG
CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGT
GCGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGGAAC
GGCGATATTATTATGATCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACACCGATACC
AGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
GTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGG
CACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

Амінокислотна послідовність варіабельного домену легкого ланцюга Ab-22 (без сигнальної послідовності):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDVFTAVAWYQKPGKAPKLLIYW
ASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSYP
LTFGGKVEIKR (SEQ ID NO:336)

10

Послідовність ДНК варіабельного домену легкого ланцюга Ab-22 (без сигнальної послідовності):

GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
GACCATTAACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCGTGGTATCAGC
AGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC
GGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTATACCCTGACCAT
TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCAGCCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT
ATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ ID NO:337)

15 Амінокислотна послідовність варіабельного домену важкого ланцюга Ab-22 (без сигнальної послідовності):

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDYMHVWRQA
PGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD
TAVYYCAYDAGDPAWFTYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:338)

Послідовність ДНК варіабельного домену важкого ланцюга Ab-22 (без сигнальної послідовності):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGTG
CGCCAGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGGAACG
GCGATATTATTATGATCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACACCGATACCA
GCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
TATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGGC
ACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:339).

Для Ab-18, Ab-20 і Ab-22 константна область легкого ланцюга каппа людини показана нижче:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:325)

і константна область важкого ланцюга гамма-4 людини показана нижче:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHREALHNYHTQKSLSLSLGK* (SEQ ID NO:326)

- 5 Шарнірна область містить мутацію Ser-241-Pro, щоб підвищити стабільність шарніра (Angal
S. et al., (1993), Mol. Immunol, 30(1), 105-108).

Ab-24

Послідовності LC і HC антитіла 24 (також називаного в даному описі Ab-24) показані нижче:
Легкий ланцюг:

- 10 Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-24:

1 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSD YDGTSYMNWY QOKPGQPPKL
51 LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH PVEEDITTY YCQSNEDPF
101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
151 KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:350)

Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) LC Ab-24:

1 GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT CTCTAGGGCA
51 GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT TATGATGGTA
101 CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAACCTC
151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG CCAGGTTTAG
201 TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT CCTGTGGAGG
251 AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA GGATCCGTTC
301 ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AAACGGGCTG ATGCTGCACC
351 AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG
401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCAAAGA CATCAATGTC
451 AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC TGAACAGTTG
501 GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC AGCACCTCA
551 CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC CTGTGAGGCC
601 ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA ACAGGAATGA
651 GTGTTAG (SEQ ID NO:354)

15

Амінокислотна послідовність LC Ab-24, включаючи сигнальний пептид:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSD
51 YDGTSYMNWY QOKPGQPPKL LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH
101 PVEEDITTY YCQSNEDPF TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT
151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS
201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:355)

Послідовність нуклеїнової кислоти LC Ab-24, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCCAGG
51 CTCCACTGGT GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT
101 CTCTAGGGCA GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTTGAT
151 TATGATGGTA CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC
201 ACCCAAACCTC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG
251 CCAGGTTTAG TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT
301 CCTGTGGAGG AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA
351 GGATCCGTTC ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AAACGGGCTG

20

401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCCAAAGA
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
 701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:356)

Важкий ланцюг Ab-24:

Амінокислотна послідовність зрілої форми (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-24:

1 QVQLQQPGTE LVRPGTSVKL SCKASGYIFT TYWMNWVKQR PGQGLEWIGM
 51 IHPSASEIRL DQKFKDKATL TLDKSSSTAY MHLSGPTSVD SAVYYCARSQ
 101 EWGSM DYWGQ GTSVTVSSAK TTPPSVYPLA PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY
 151 FPEPVTVTWN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS STWPSETVTC
 201 NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP KPKDVLITL
 251 TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE
 301 LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK
 351 EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF
 401 IYSKLNVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:357)

- 5 Послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує зрілу форму (з вилученим сигнальним пептидом) HC Ab-24:

1 CAGGTCCAAC TACAGCAGCC TGGGACTGAG CTGGTGAGGC CTGGAACCTC
 51 AGTGAAGTTG TCCTGTAAGG CTTCTGGCTA CATCTTCACC ACCTACTGGA
 101 TGAAGTGGGT GAAACAGAGG CCTGGACAAG GCCTTGAGTG GATTGGCATG
 151 ATTCATCCTT CCGCAAGTGA AATTAGGTTG GATCAGAAAT TCAAGGACAA
 201 GGCCACATTG ACTCTTGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAT ATGCACCTCA
 251 GCGGCCCGAC ATCTGTGGAT TCTGCGGTCT ATTACTGTGC AAGATCAGGG
 301 GAATGGGGGT CTATGGACTA CTGGGGTCAA GGAACCTCAG TCACCGTCTC
 351 CTCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG
 401 CTGCCCAAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT
 451 TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCAGCGG
 501 TGTGCACACC TTCCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA
 551 GCTCAGTGAC TGTCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC
 601 AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC
 651 CAGGGATTGT GGTGTGAAGC CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT
 701 CTGTCTTCAT CTCCCCCCA AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG
 751 ACTCCTAAGG TCACGTGTGT TGTGGTAGAC ATCAGCAAGG ATGATCCCGA
 801 GGTCCAGTTC AGCTGGTTTG TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA
 851 CGCAACCCCG GGAGGAGCAG TTCAACAGCA CTTTCCGCTC AGTCAGTGAA
 901 CTTCCCATCA TGCACCAGGA CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG
 951 GGTCAACAGT GCAGCTTTC CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA
 1001 CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTC ACCTCCCAAG
 1051 GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT
 1101 CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG
 1151 AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC
 1201 ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC
 1251 TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA
 1301 AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAAATGA (SEQ ID NO:361)

- 10 Амінокислотна послідовність HC Ab-24, включаючи сигнальний пептид:

1 MGWSSILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT
 51 YWMNWVKQRP GQGLEWIGMI HPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM
 101 HLSGPTSVDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPPSVYPLAP
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT
 201 LSSSVTVPSS TWPSETVTCN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITLT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFVDDVEVHT
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AFPAPIEKTI
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPPPKE QMAKDKVSLT CMITDFFPED ITVEWQWNGQ
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLNVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNHH
 451 TEKSLSHSPG K (SEQ ID NO:362)

Послідовність нуклеїнової кислоти HC Ab-24, включаючи послідовність, яка кодує сигнальний пептид:

1 ATGGGATGGA GCTCTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
 51 CCACTCCAG GTCCAAC TAC AGCAGCCTGG GACTGAGCTG GTGAGGCCTG
 101 GAAC TTCAGT GAAGTTGTCC TGTAAGGCTT CTGGCTACAT CTTCACCACC
 151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGCATGATT CATCCTCCG CAAGTGAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTCA
 251 AGGACAAGGC CACATTGACT CTTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG
 301 CACCTCAGCG GCCCGACATC TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGTCAAGGA ACCTCAGTCA
 401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCT
 451 GGATCTGCTG CCCAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA
 501 GGGCTATTTC CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAAC TCT GGATCCCTGT
 551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT
 601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT
 651 CACCTGCAAC GTTGCCCAAC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA
 701 TTGTGCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCCAGAA
 751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCAAAG CCAAGGATG TGCTACCAT
 801 TACTCTGACT CCTAAGGTCA CGTGTGTTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG
 851 ATCCCAGAGT CCAGTTCAGC TGGTTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA
 901 GCTCAGACGC AACCCCGGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT
 951 CAGTGAAC TTT CCCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA
 1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTCCCTG CCCCATCGA GAAAACCATC
 1051 TCCAAAACCA AAGGCAGACC GAAGGCTCCA CAGGTGTACA CCATTCCACC
 1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA
 1151 CAGACTTCTT CCCTGAAGAC ATTACTGTGG AGTGGCAGTG GAATGGGCAG
 1201 CCAGCGGAGA ACTACAAGAA CACTCAGCCC ATCATGGACA CAGATGGCTC
 1251 TTA CTTCATC TACAGCAAGC TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCACCAT
 1351 ACTGAGAAGA GCCTCTCCCA CTCTCCTGGT AAATGA (SEQ ID NO:363)

Послідовності CDR у варіабельній області легкого ланцюга Ab-24 показані нижче:

CDR-L1: KASQSVYDYGTSYMN (SEQ ID NO:351)

CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO:352)

CDR-L3: QQSNEDPFT (SEQ ID NO:353)

Послідовності CDR у варіабельній області важкого ланцюга Ab-24 показані нижче:

CDR-H1: TYWMN (SEQ ID NO:358)

CDR-H2: MIHPSASEIRLDQKFKD (SEQ ID NO:359)

CDR-H3: SGEWGSMDY (SEQ ID NO:360).

У таблиці 1, наведеній нижче, показані ідентифікаційні номери SEQ ID NO і амінокислотні послідовності CDR антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24. L1, L2 і L3 належать до CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, а H1, H2 і H3 належать до CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга відповідно до системи нумерації Кабата (Kabat et al., 1987 in

Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA).

Таблиця 1

SEQ ID NO:	опис	Амінокислотна послідовність
54	Ab-A i Ab-1CDR-LI	QSSQSVYDNNWLA
55	Ab-A i Ab-1 CDR-L2	DASDLAS
56	Ab-A i Ab-1 CDR-L3	QGAYNDVIYA
51	Ab-A i Ab-1 CDR-H1	SYWMN
52	Ab-A i Ab-1 CDR-H2	TIDSGGRTDYASWAKG
53	Ab-A i Ab-1 CDR-H3	NWNL
60	Ab-B CDR-L1	SASSSVSFVD
61	Ab-B CDR-L2	RTSNLGF
62	Ab-B CDR-L3	QQRSTYPPT
57	Ab-B CDR-H1	TSGMGVG
58	Ab-B CDR-H2	HIWWDDVKRYNPVLKS
59	Ab-B CDR-H3	EDFDYDEEYYAMDY
48	Ab-C CDR-L1	KASQSVDDYDGDSYMN
49	Ab-CCDR-L2	AASNLES
50	Ab-C CDR-L3	QQSNEDPWT
45	Ab-C CDR-H1	DCYMN
46	Ab-C CDR-H2	DINPFNGGTTYNQKFKG
47	Ab-C CDR-H3	SHYYFDGRVPWDAMDY
42	Ab-D CDR-L1	QASQGTSINLN
43	Ab-D CDR-L2	GSSNLED
44	Ab-D CDR-L3	LQHSYLPYT
39	Ab-D CDR-H1	DHYMS
40	Ab-D CDR-H2	DINPYSGETTYNQKFKG
41	Ab-D CDR-H3	DDYDASPFAF
275	Ab-2 CDR-L1	RASSSVYYMH
276	Ab-2 CDR-L2	ATSNLAS
111	Ab-2 CDR-L3	QQWSSDPLT
287	Ab-2 CDR-H1	DYFIH
288	Ab-2.CDR-H2	RLDPEDGESDYAPKFQD
289	Ab-2 CDR-H3	EDYDGTYYFFPY
278	Ab-3 i Ab-15CDR-LI	SVSSTISSNHLH
279	Ab-3 i Ab-15CDR-L2	GTSNLAS
280	Ab-3 i Ab-15CDR-L3	QQWSSYPLT
290	Ab-3 i Ab-15CDR-HI	DFYLN
291	Ab-3 i Ab-15CDR-H2	RIDPENGDTLYDPKFQD
292	Ab-3 i Ab-15CDR-H3	EADYFHDGTSYWFYFDV
78	Ab-4 i Ab-5CDR-LI	RASQDISNYLN
79	Ab-4 i Ab-5CDR-L2	YTSRLLS
80	Ab-4 i Ab-5CDR-L3	QQGDTLPYT
245	Ab-4 i Ab-5CDR-HI	DYNMH
246	Ab-4 i Ab-5CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
247	Ab-4 i Ab-5CDR-H3	LGYYDDIYDDWYFDV
81	Ab-6 CDR-L1	RASQDISNYLN
99	Ab-6 CDR-L2	YTSRLHS
100	Ab-6 CDR-L3	QQGDTLPYT
248	Ab-6 CDR-H1	DYNMH
249	Ab-6 CDR-H2	EINPNSGGSGYNQKFKG
250	Ab-6 CDR-H3	LVYDGSYBDWYFDV
101	Ab-7CDR-LI	RASQVITNYLY
102	Ab-7 CDR-L2	YTSRLHS
103	Ab-7 CDR-L3	QQGDTLPYT
251	Ab-7 CDR-H1	DYNMH

SEQ ID NO:	опис	Амінокислотна послідовність
252	Ab-7 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQQFKG
253	Ab-7 CDR-H3	LGYVGNVEDWYFDV
104	Ab-8 CDR-L1	RASQDISNYLN
105	Ab-8 CDR-L2	YTSRLLS
106	Ab-8 CDR-L3	QQGDTLPYT
254	Ab-8 CDR-H1	DYNMH
255	Ab-8 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
256	Ab-8 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
107	Ab-9CDR-LI	RASQDISNYLN
108	Ab-9 CDR-L2	YTSRLFS
109	Ab-9 CDR-L3	QQGDTLPYT
257	Ab-9 CDR-H1	DYNMH
258	Ab-9 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
259	Ab-9 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
110	Ab-10 CDR-L1	RASQDISNYLN
111	Ab-10 CDR-L2	YTSRLLS
112	Ab-10 CDR-L3	QQGDTLPYT
260	Ab-10 CDR-H1	DYNMH
261	Ab-10 CDR-H2	EINPNSGGAGYNQKFKG
262	Ab-10 CDR-H3	LGYDDIYDDWYFDV
281	Ab-11 i Ab-16CDR-LI	RASSSISYIH
282	Ab-11 i Ab-16CDR-L2	ATSNLAS
283	Ab-11 i Ab-16CDR-L3	QQWSSDPLT
293	Ab-11 i Ab-16CDR-HI	DYYIH
294	Ab-11 i Ab-16CDR-H2	RVDPDNGETEFAPKFPG
295	Ab-11 i Ab-16CDR-H3	EDYDGTYTWFY
113	Ab-12 CDR-L1	RASQDISNYLN
114	Ab-12 CDR-L2	YTSTLQS
115	Ab-12 CDR-L3	QQGDTLPYT
263	Ab-12 CDR-H1	DYNMH
264	Ab-12 CDR-H2	EINPNSGGSGYNQKFKG
265	Ab-12 CDR-H3	LGYYGNVEDWYFDV
284	Ab-13 i Ab-14CDR-LI	RASSSVTSSYLN
285	Ab-13 i Ab-14CDR-L2	STSNLAS
286	Ab-13 i Ab-14CDR-L3	QQYDFFPST
296	Ab-13 i Ab-14CDR-HI	DYYMN
297	Ab-13 i Ab-14CDR-H2	DINPYNDDTTYNHKFKG
298	Ab-13 i Ab-14CDR-H3	ETAVITTNAMD
116	Ab-17 i Ab-18CDR-LI	SVSSSISSSNLH
237	Ab-17 i Ab-18CDR-L2	GTSNLAS
238	Ab-17 i Ab-18CDR-L3	QQWTTTTYT
266	Ab-17 i Ab-18 CDR-H1	DYYIH
267	Ab-17 i Ab-18 CDR-H2	RIDPDNGESTYVPKFQG
268	Ab-17 i Ab-18 CDR-H3	EGLDYGDYYAVDY
239	Ab-19, Ab-20 i Ab-23CDR~L1	RASQDISSYLN
240	Ab-19, Ab-20 i Ab-23 CDR-L2	STSRLLNS
241	Ab-19, Ab-20 i Ab-23 CDR-L3	QQDIKCHPT
269	Ab-19, Ab-20 i Ab-23 CDR-H1	DYIMH
270	Ab-19, Ab-20 i Ab-23 CDR-H2	YINPYNDDTEYNEKFKG
271	Ab-19, Ab-20 i Ab-23 CDR-H3	SIYYDAPFAY
242	Ab-21 i Ab-22CDR-LI	KASQDVFTAVA
243	Ab-21 i Ab-22CDR-L2	WASTRHT
244	Ab-21 i Ab-22CDR-L3	QQYSSYPLT
272	Ab-21 i Ab-22CDR-HI	DYYMH
273	Ab-21 i Ab-22CDR-H2	RIDPENGDIYDPKFQG
274	Ab-21 i Ab-22CDR-H3	DAGDPAWFTY

SEQ ID NO:	опис	Амінокислотна послідовність
351	Ab-24 CDR-L1	KASQSVDYDGTSYMN
352	Ab-24 CDR-L2	AASNLES
353	Ab-24 CDR-L3	QQSNEDPFT
358	Ab-24 CDR-H1	TYWMN
359	Ab-24 CDR-H2	MIHPSASEIRLDQKFKD
360	Ab-24 CDR-H3	SGEWGSMDY

Олігонуклеотид або поліпептид входить в обсяг винаходу, якщо він має амінокислотну послідовність, яка щонайменше на 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична щонайменше одній з CDR, зазначеній в таблиці 1 вище; і/або CDR зв'язуючого склеростин агента, який перехресно блокує зв'язування щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24 зі склеростином, і/або зв'язування якого зі склеростином перехресно блокується щонайменше одним з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24; і/або CDR зв'язуючого склеростин агента в тому випадку, коли зв'язувальний агент може блокувати інгібуючу дію склеростину в аналізі мінералізації, основаному на клітинах (тобто нейтралізуючого склеростин зв'язувального агента); і/або CDR зв'язуючого склеростин агента, який зв'язується з епітопом петлі 2; і/або CDR зв'язуючого склеростин агента, який зв'язується з епітопом, "похідним T20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)".

Зв'язуючі склеростин агенти у вигляді поліпептидів і антитіл входять в обсяг винаходу, якщо вони мають амінокислотні послідовності, які щонайменше на 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичні варіабельній області щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24 і перехресно блокують зв'язування щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24 зі склеростином, і/або їх зв'язування зі склеростином перехресно блокується щонайменше одним з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24; і/або вони можуть блокувати інгібуючу дію склеростину в аналізі мінералізації, основаному на клітинах (тобто нейтралізуючий склеростин зв'язувальний агент); і/або зв'язуються з епітопом петлі 2; і/або зв'язуються з епітопом T20.6; і/або зв'язуються з епітопом, "похідним T20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)".

Поліпептиди, що кодують зв'язуючі склеростин агенти, входять в обсяг винаходу, якщо вони мають поліпептидні послідовності, які щонайменше на 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентичні поліпептиду, який кодує варіабельну область щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24, і при цьому кодовані зв'язуючі склеростин агенти перехресно блокують зв'язування щонайменше одного з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24 зі склеростином, і/або їх зв'язування зі склеростином перехресно блокується щонайменше одним з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 і Ab-24; і/або вони можуть блокувати інгібуючу дію склеростину в аналізі мінералізації, основаному на клітинах (тобто нейтралізуючий склеростин зв'язувальний агент); і/або зв'язуються з епітопом петлі 2; і/або зв'язуються з епітопом T20.6; і/або зв'язуються з епітопом, "похідним T20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)".

Антитіла, відповідно до винаходу, можуть мати афінність зв'язування зі склеростином людини, яка менше або дорівнює 1×10^{-7} М, яка менше або дорівнює 1×10^{-8} М, яка менше або дорівнює 1×10^{-9} М, яка менше або дорівнює 1×10^{-10} М, яка менше або дорівнює 1×10^{-11} М або яка менше або дорівнює 1×10^{-12} М.

Афінність зв'язувального агента, такого як антитіло або партнер у зв'язуванні, а також міра, у якій зв'язувальний агент (такий як антитіло) інкубує зв'язування, можуть бути визначені

фахівцем у даній галузі з використанням звичайних способів, наприклад способів, описаних Scatchard et al. (Ann. KY. Acad. Sci. 51:660-672 (1949)), або на основі резонансу поверхневого плазмону (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, NJ). У випадку резонансу поверхневого плазмону молекули-мішені іммобілізують на твердій фазі й піддають впливу лігандів у рухливій фазі, що проходить через проточну комірку. Якщо відбувається зв'язування ліганду з іммобілізованою мішенню, то локальний показник заломлення змінюється, приводячи до зміни кута SPR, який можна контролювати в реальному часі, реєструючи зміни інтенсивності відбитого світла. Можна аналізувати швидкості зміни сигналу SPR, одержуючи уявні константи швидкості для фаз асоціації й дисоціації реакції зв'язування. Відношення зазначених значень дає уявну константу рівноваги (афінність) (дивися, наприклад, Wolff et al., Cancer Res. 53:2560-65 (1993)).

Антитіло, згідно з даним винаходом, може належати до будь-якого класу імуноглобулінів, наприклад, IgG, IgE, IgM, IgD або IgA. Воно може бути одержане або витягнуте з організму тварини, наприклад птахів (наприклад, курчати) і ссавців, які включають без обмеження мишу, щура, хом'ячка, кролика або іншого гризуна, корову, коня, вівцю, козу, верблюда, людину або іншого примата. Антитіло може являти собою антитіло, що інтерналізується. Одержання антитіл загалом описано в публікації патенту США № 2004/0146888 A1.

Аналізи для характеристики

В описаних вище способах одержання антитіл, відповідно до винаходу, включаючи операції по введенню CDR специфічних Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D і антитіл 1-24 (Ab-I-Ab-24) у нові каркаси й/або константні області, існують придатні аналізи для відбору необхідних антитіл або зв'язувальних агентів (тобто аналізи для визначення афінності зв'язування зі склеростином; аналізи перехресного блокування; оснований на BIAcore "аналіз конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини"; аналіз, оснований на клітинах MC3T3-E1; аналізи in vivo).

Аналізи зв'язування епітопів

Природна форма склеростину людини являє собою 190-амінокислотний глікопротеїд зі структурою цистинового вузла (фіг. 8 і 9). Крім структури цистинового вузла білок характеризується наявністю трьох петель, названих петлею 1, петлею 2 і петлею 3. Склеростин людини піддавали протеолітичному розщепленню, щоб одержати фрагменти. Коротко, використовуючи різні протеази, включаючи трипсин, aspN і lysC, одержували фрагменти з різними сайтами розщеплення й різного розміру. Визначали послідовності й масу різних пептидів склеростину людини. Оцінювали захист антитілами, щоб визначити вплив на доступність протеолізу, включаючи маскування розрізуваних сайтів і зміну пептидів. Нарешті, здійснювали оснований на BIAcore "аналіз конкурентного зв'язування епітопів пептидів склеростину людини".

Вплив на склеростин трипсином приводив до одержання картини пептидних фрагментів, яка підсумована на фіг. 13. Фрагменти названі T19.2, T20, T20.6 і T21-22. Як схематично показано на фіг. 19B, епітоп T20.6 являє собою комплекс із чотирьох окремих пептидних послідовностей, які зв'язані трьома дисульфідними зв'язками області цистинового вузла. Два пептиди зв'язані двома дисульфідними зв'язками. Інші два пептиди зв'язані одним дисульфідним зв'язком, що на схемі перетинає перші два поліпептиди.

Епітоп T20.6, який був утворений при розщепленні трипсином, зберігає структуру цистинового вузла природного поліпептиду й упізнається антитілами Ab-C і Ab-D. Похідне епітопа T20.6 складається з області цистинового вузла й амінокислот 58-64, 73-81, 112-117 і 138-141, положення яких у послідовності зазначені, згідно з SEQ ID NO:1. Даний похідний епітоп показаний на фіг. 21. Епітоп, що містить область цистинового вузла, може мати одну або кілька амінокислот, які присутні в епітопі T20.6 (фіг. 19B), але відсутні в епітопі, який є похідним від T20.6 (фіг. 21).

Іншу область, що містить епітоп, ідентифікували в області петлі 2 склеростину людини (фіг. 19A), і вона упізнається антитілами Ab-A і Ab-B. Епітоп петлі 2 містить амінокислоти 86-111 послідовності SEQ ID NO:1 (C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSPDFRC5, SEQ ID NO:6). Стерично відносно повнорозмірного склеростину з послідовністю SEQ ID NO: 1 структура, що містить петлю 2, визначається на одному кінці дисульфідним зв'язком між цистеїном у положенні 86 (C4) і цистеїном у положенні 144 (C8), а на іншому кінці - дисульфідним зв'язком між цистеїном у положенні 111 (C5) і цистеїном у положенні 57 (C1).

Пептиди, утворені при розщепленні aspN склеростину людини, показані на фіг. 12. На фігурі зазначені пептиди, позначені AspN14.6, AspN18.6 і AspN22.7-23.5 і також згадуються в даному описі як N14.6, N18.6 і N22.7-23.5, відповідно.

Одна група антитіл має специфічну картину зв'язування з деякими епітопами, яка спостерігається в основаному на Біасоге "аналізі конкурентного зв'язування епітопів пептидів склеростину людини". Коротко, антитіло попередньо інкубують з тестованим епітопом у концентраціях, які будуть насичувати сайти зв'язування епітопа на антитілі. Потім антитіло експонують зі склеростином, зв'язаним з поверхнею чипа. Після проведення відповідних процедур інкубації й промивання встановлюють картину конкурентного зв'язування. Як показано на фіг. 18, узяті як приклад антитіло Ab-D зв'язується з молекулами склеростину, зв'язаними з поверхнею чипа. Попередня інкубація антитіла Ab-D зі склеростином зменшувала зв'язування антитіла зі склеростином на чипі майже до нуля. Попередня інкубація з пептидом, що складається з епітопа T19.2, показала, що T19.2 не конкурує зі склеростином за зв'язування з антитілом. Однак, попередня інкубація з кожним з епітопів, позначених T20, T20.6, T21-22 або N22.7-23.5, скасовувала більшу частину зв'язування антитіла зі склеростином на чипі. Навпаки, попередня інкубація антитіла з кожним з епітопів, позначених T1 9.2, N14.6 або N18.6, не скасовувала здатність антитіла зв'язуватися зі склеростином. Другим, узятим як приклад, антитілом з таким профілем зв'язування (фіг. 17) є Ab-C.

Таким чином, антитіло Ab-D є ілюстративним і типовим антитілом із групи антитіл, які зв'язуються з епітопами T20, T20.6, T21-22 і N22.7-23.5 і мають мінімальне реєстроване зв'язування з епітопами T19.2, N14.6 і N18.6, що вимірювали по здатності блокувати зв'язування антитіла зі склеростином. Антитіла, що мають таку характерну картину зв'язування, можуть мати або не мати загальну амінокислотну послідовність в одній або декількох областях молекули антитіла. Подібність антитіл визначають функціонально, наприклад, по здатності зв'язуватися зі склеростином після попередньої інкубації з кожним з описаних вище епітопів. Антитіла, які мають картину зв'язування, подібну або ідентичну з картиною зв'язування антитіла Ab-D, включені в обсяг винаходу. Під терміном "подібну" мають на увазі, наприклад, що антитіло буде проявляти зв'язування з кожним з поліпептидів T20, T20.6, T21-22 і N22.7-23.5, при цьому зазначене зв'язування буде специфічно конкурентно виключати щонайменше на 50 % зв'язування антитіла зі склеростином, що могло за інших обставин відбуватися за відсутності попередньої інкубації зі склеростином або пептидом склеростину. Антитіло також буде проявляти слабке або не буде проявляти реєстрованого зв'язування з поліпептидами T19.2, N14.6 і N18.6, приводячи до зменшення на 30 % або менше зв'язування, що могло б відбуватися за відсутності попередньої інкубації зі склеростином або пептидом склеростину.

Наприклад, не маючи наміру зв'язувати спостереження з конкретними механізмом, вважають, що картина зв'язування антитіла, показана на фіг. 18, свідчить, що область епітопа, з якою зв'язується антитіло Ab-D, і інші антитіла, що мають картину зв'язування епітопа Ab-D, складається з поліпептиду, який містить область цистинового вузла склеростину.

Таким чином, як зазначено в даному описі й показано на фіг. 19B, ілюстративний епітоп T20.6 містить чотири пептидних ланцюги, зв'язаних трьома окремими дисульфідними зв'язками. Пептидний ланцюг SAKPVTELVLC3SGQC4GPAR (SEQ ID NO: 3) зв'язаний з пептидним ланцюгом LVASC7KC8KRLTR (SEQ ID NO:5) дисульфідними зв'язками між C3 і C7 і між C4 і C8. Пептидний ланцюг DVSEYSC1RELHFTR (SEQ ID NO: 2) зв'язаний з пептидним ланцюгом WWRPSGPDFRC5IPDRYR (SEQ ID NO:4) дисульфідним зв'язком між C1 і C5. Поліпептиди з послідовностями SEQ ID NO: 3 і 5 залишаються зв'язаними з поліпептидами SEQ ID NO:2 і 4 у стеричній конструкції, при цьому зв'язок C1-C5 перетинає площину зв'язків C4-C8 і C3-C7 і розташований між ними, як показано на фіг. 19B.

Як зазначено в даному описі й показано на фіг. 21, наведений як приклад епітоп, що є похідним епітопа T20.6, містить чотири пептидних ланцюги, зв'язаних трьома окремими дисульфідними зв'язками. Пептидний ланцюг SAKPVTELVLC3SGQC4 (SEQ ID NO: 70) зв'язаний з пептидним ланцюгом LVASC7KC8 (SEQ ID NO: 71) дисульфідними зв'язками між C3 і C7 і між C4 і C8. Пептидний ланцюг C1RELHFTR (SEQ ID NO:72) зв'язаний з пептидним ланцюгом C5IPDRYR (SEQ ID NO: 73) дисульфідним зв'язком між C1 і C5. Поліпептиди SEQ ID NO:70 і 71 залишаються зв'язаними з поліпептидами SEQ ID NO: 72 і 73 у просторовій конструкції, при цьому C1-C5-зв'язок перетинає площину зв'язків C4-C8 і C3-C7 і розташований між ними, як показано на фіг. 21.

Антитіло Ab-A є ілюстративним і типовим представником другої групи антитіл, які мають характерну картину зв'язування з пептидами склеростину людини, яка відрізняється від картини зв'язування, одержаної для антитіл Ab-C і Ab-D. Ab-A і група антитіл, яку воно представляє, зв'язуються з епітопом N22.7-23.5 і мають мінімальне реєстроване зв'язування з епітопами T19.2, T20, T20.6, T21-22, N14.6 або N18.6, що вимірювали по здатності блокувати зв'язування антитіла зі склеростином (фіг. 15). Другим типовим антитілом з таким профілем зв'язування (фіг. 16) є Ab-B. Антитіла, що мають зазначену характерну картину зв'язування, можуть мати або

можуть не мати загальної амінокислотної послідовності в одній або декількох областях молекули антитіла. Подібність антитіл визначають функціонально, наприклад, по здатності зв'язуватися зі склеростином після попередньої інкубації з кожним з описаних вище епітопів. Антитіла, які мають картину зв'язування, подібну або ідентичну з картиною зв'язування антитіла Ab-A, включені в обсяг винаходу. Під терміном "подібну" мають на увазі, наприклад, що антитіло буде проявляти зв'язування з поліпептидом N22.7-23.5, при цьому зазначене зв'язування буде специфічно конкурентно виключати щонайменше на 50 % зв'язування антитіла зі склеростином, що могло б за інших обставин відбуватися за відсутності попередньої інкубації зі склеростином або пептидом склеростину. Антитіло також буде проявляти слабе або не буде проявляти реєстрованого зв'язування з поліпептидами T19.2, T20, T20.6, T21-22, N14.6 і N18.6, приводячи до зменшення на 30 % або менше зв'язування, що могло б відбуватися за відсутності попередньої інкубації зі склеростином або пептидом склеростину.

Наприклад, не маючи наміру зв'язувати спостереження з конкретним механізмом, вважають, що картина зв'язування антитіла, показана на фіг. 15, свідчить про те, що область епітопа, з якою зв'язується антитіло Ab-A і інші антитіла, що мають картину зв'язування з епітопом антитіла Ab-A, складаються з поліпептиду, що містить область петлі 2 склеростину. Таким чином, як зазначено в даному описі й зображено на фіг. 19A, область петлі 2 може бути описана як лінійний пептид, але він набуває третинної структури в тому випадку, коли є присутнім у нативному склеростині або у частині склеростину, що містить цистинний вузол, у якій зберігається нативна структура з дисульфідними зв'язками. Лінійна або третинна структура епітопа петлі 2 може впливати на зв'язування з ним антитіла, як обговорюється в прикладах. Область петлі 2 може містити наступну амінокислотну послідовність: C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5 (SEQ ID NO:6). "C4" належить до залишку цистеїну, розташованого в положенні 86 відносно послідовності SEQ ID NO:1. "C5" належить до залишку цистеїну, розташованого в положенні 111 відносно послідовності SEQ ID NO: 1. У нативному білці склеростину C4 зв'язаний із цистеїном у положенні 144 (C8) дисульфідним зв'язком, а C5 зв'язаний із цистеїном у положенні 57 (C1) дисульфідним зв'язком. Епітопи, одержані з області петлі 2, включають CGPARLLPNAIGRGKWWRPS (SEQ ID NO: 63); GPARLLPNAIGRGKWWRPSG (SEQ ID NO: 64); PARLLPNAIGRGKWWRPSGP (SEQ ID NO: 65); ARLLPNAIGRGKWWRPSGPD (SEQ ID NO: 66); RLLPNAIGRGKWWRPSGPDF (SEQ ID NO: 67); LLPNAIGRGKWWRPSGPDFR (SEQ ID NO: 68) і LPNAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO: 69).

Аналізи перехресного блокування

Терміни "перехресно блокувати", "перехресно блокований" і "перехресне блокування" використовують у даному описі взаємозамінно, що відносно здатності антитіла або іншого зв'язувального агента може перешкоджати зв'язуванню інших антитіл або зв'язувальних агентів зі склеростином.

Ступінь, у якій антитіло або інший зв'язувальний агент здатний перешкоджати зв'язуванню іншого антитіла або агента зі склеростином, і, отже, можна говорити про те, що він перехресно блокує відповідно до винаходу, можна визначити, використовуючи аналізи конкурентного зв'язування. В одному особливо придатному кількісному аналізі застосовують пристрій Biacore, що може вимірювати ступінь взаємодій, використовуючи методику, основу на резонансі поверхневого плазмону. В іншому придатному кількісному аналізі перехресного блокування використовують спосіб, оснований на ELISA, щоб виміряти конкуренцію між антитілами або іншими зв'язувальними агентами відносно їх зв'язування зі склеростином.

Аналіз перехресного блокування Biacore

Далі, загалом, описаний придатний аналіз Biacore для визначення того, чи має місце перехресне блокування антитілом або іншим зв'язувальним агентом, або чи здатні вони до перехресного блокування відповідно до винаходу. Для зручності опис належить до двох антитіл, але буде зрозуміло, що аналіз можна використовувати з будь-якими зв'язувальними склеростин агентами, описаними в даній публікації. Пристрій Biacore (наприклад, Biacore 3000) застосовують відповідно до рекомендацій виробника.

Таким чином, в одному аналізі перехресного блокування склеростин зв'язують із чипом Biacore CM5, використовуючи стандартну хімічну реакцію зв'язування аміну, щоб одержати покриту склеростином поверхню. Звичайно 200-800 резонансних одиниць склеростину зв'язують із чипом (кількість, що дає легко вимірювані рівні зв'язування, але яка легко насичується при використовуваних концентраціях тестованого реагенту).

Два антитіла (називаних A* і B*), оцінюваних відносно їх здатності перехресно блокувати одне одне, змішують у молярному співвідношенні сайтів зв'язування один до одного в придатному буфері, одержуючи суміш для тестування. При розрахунку концентрацій на основі сайтів зв'язування припускають, що молекулярна маса антитіла являє собою загальну

молекулярну масу антитіла, розділеного на ряд зв'язуючих склеростин сайтів на даному антитілі.

Концентрація кожного антитіла в суміші для тестування повинна бути досить високою, щоб легко насичити сайти зв'язування для даного антитіла на молекулах склеростину, іммобілізованих на чипі *Biacore*. Антитіла в суміші містяться в одній і тій же молярній концентрації (на основі сайтів зв'язування), і така концентрація, як правило, може становити від 1,00 до 1,5 мікромоль (на основі сайтів зв'язування).

Також готують окремі розчини, що містять тільки антитіло А* і тільки антитіло В*. Антитіло А* і антитіло В* у зазначених розчинах повинні бути в тому самому буфері й в однакових концентраціях у вигляді суміші для тестування.

Суміш для тестування пропускають над покритим склеростиним чипом *Biacore* і реєструють загальну кількість зв'язування. Потім чип обробляють так, щоб видалити зв'язані антитіла, не ушкоджуючи пов'язаний із чипом склеростин. Звичайно це здійснюють за допомогою обробки чипа 30 мМ HCl протягом 60 секунд.

Потім розчин, що містить тільки антитіло А*, пропускають над покритою склеростиним поверхнею й кількісно реєструють зв'язування. Чип знову обробляють, щоб видалити всі зв'язані антитіла, не ушкоджуючи зв'язаний із чипом склеростин.

Потім розчин, що містить тільки антитіло В*, пропускають над покритою склеростиним поверхнею й кількісно реєструють зв'язування.

Потім розраховують максимальне теоретичне зв'язування суміші антитіла А* і антитіла В* і сумарне зв'язування антитіл при пропущенні над покритою склеростиним поверхнею окремо. Якщо фактично зареєстроване зв'язування суміші менше, ніж зазначений теоретичний максимум, то два антитіла перехресно блокують одне одне.

Таким чином, загалом, перехресно блокуючим антитілом або іншим зв'язувальним агентом, відповідно до винаходу, є антитіло або інший зв'язувальний агент, що буде зв'язуватися зі склеростиним у зазначеному вище аналізі перехресного блокування *Biacore* так, що під час аналізу й у присутності другого антитіла або іншого зв'язувального агента, відповідно до винаходу, зареєстроване зв'язування становить від 80 % до 0,1 % (наприклад, від 80 % до 4 %) від максимального теоретичного зв'язування, зокрема від 75 % до 0,1 % (наприклад, від 75 % до 4 %) від максимального теоретичного зв'язування й більш переважно від 70 % до 0,1 % (наприклад, від 70 % до 4 %) від максимального теоретичного зв'язування (яке визначено вище) двох антитіл або зв'язувальних агентів у комбінації.

Описаний вище аналіз *Biacore* є первинним аналізом, використовуваним для визначення того, чи блокують перехресно антитіла або інші зв'язувальні агенти один одного відповідно до винаходу. У рідких випадках конкретні антитіла або інші зв'язувальні агенти можуть не зв'язуватися зі склеростиним, зв'язаним за допомогою хімічної реакції амінів із чипом *Biacore* CM5 (такі випадки виникають, коли відповідний сайт зв'язування на склеростині замаскований або порушений у результаті зв'язування із чипом). У таких випадках перехресне блокування можна визначити з використанням варіанта склеростину, що містить мітку, наприклад, His-мічений на N-кінці склеростин (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005, № у каталозі 1406-ST-025). У зазначеній конкретній формі анти-His-антитіло може бути зв'язане із чипом *Biacore*, і потім His-мічений склеростин може бути пропущений по поверхні чипа й може вловлюватися анти-His-антитілом. Аналіз перехресного блокування можна здійснювати, по суті, як описано вище, за винятком того, що після кожного циклу регенерації чипа новий His-мічений склеростин потрібно знову наносити на покриту анти-His-антитілом поверхню. Крім прикладу, наведеного для використання His-міченого на N-кінці склеростину, альтернативно можна використати His-мічений на C-кінці склеростин. Крім того, для таких аналізів перехресного блокування можна використовувати інші комбінації міток і зв'язуючих мітки білків, які відомі в даній галузі (наприклад, мітка HA з анти-HA-антитілами; мітка FLAG з анти-FLAG-антитілами; біотинова мітка зі стрептавідином).

Аналіз перехресного блокування, оснований на elisa

Нижче, загалом, описаний аналіз ELISA для визначення того, чи здійснює антитіло проти склеростину або інший зв'язуючий склеростин агент перехресне блокування або чи здатне воно до перехресного блокування відповідно до винаходу. Для зручності описані два антитіла (Ab-X і Ab-Y), але буде зрозуміло, що аналіз можна використовувати з будь-якими зв'язуючими склеростин агентами, описаними в даній публікації.

Загальний принцип аналізу полягає в покриванні антитілом проти склеростину ямок у планшеті для ELISA. Надлишкова кількість другого, потенційно перехресно блокуючого антитіла проти склеростину додають у розчині (тобто незв'язаним із планшетом для ELISA). Потім у ямки додають обмежену кількість склеростину. Антитіло, яким покриті ямки, і антитіло в розчині

конкурують за зв'язування обмеженої кількості молекул склеростину. Планшет промивають, щоб видалити склеростин, який не був зв'язаний антитілом, яким покривали ямки, а також видалити друге антитіло, що знаходиться в розчині, а також будь-які комплекси, утворені між другим антитілом, що знаходиться в розчині, і склеростином. Потім вимірюють кількість зв'язаного склеростину, використовуючи придатний реагент для виявлення склеростину. Антитіло в розчині, яке здатне перехресно блокувати нанесене як покриття антитіло, буде здатне викликати зменшення кількості молекул склеростину, яке нанесене як покриття антитіло може зв'язувати, в порівнянні з кількістю молекул склеростину, яка нанесене як покриття антитіло може зв'язувати за відсутності другого антитіла, що знаходиться у розчині.

Даний аналіз більш докладно описаний нижче для Ab-X і Ab-Y. У тому випадку, коли як Ab-X вибране іммобілізоване антитіло, ним покривають ямки планшета для ELISA, потім планшети блокують придатним розчином для блокування, щоб мінімізувати неспецифічне зв'язування реагентів, які додають пізніше. Потім у планшет для ELISA додають надлишкову кількість Ab-Y, так, щоб кількість молив зв'язуючих склеростин сайтів Ab-Y на ямку була щонайменше в 10 разів більшою, ніж кількість молив зв'язуючих склеростин сайтів антитіла Ab-X, використовованого на ямку під час покривання планшета для ELISA. Потім додають склеростин так, щоб кількість молив склеростину, що додається в ямку, була щонайменше в 25 разів менша, ніж кількість молив зв'язуючих склеростин сайтів антитіла Ab-X, яке використовували для покривання кожної ямки. Після інкубації протягом придатного періоду часу планшет для ELISA промивають і додають реагент для реєстрації склеростину, щоб виміряти кількість склеростину, специфічно зв'язаного нанесеним у вигляді покриття антитілом проти склеростину (у цьому випадку Ab-X). Фоновий сигнал для аналізу визначають у вигляді сигналу, одержуваного в ямках, покритих антитілом (у цьому випадку Ab-X), що містять друге антитіло в розчині (у цьому випадку Ab-Y), буфер для склеростину окремо (тобто без склеростину) і реагенти для виявлення склеростину. Сигнал позитивного контролю в аналізі визначають як сигнал, одержуваний у ямках, покритих антитілом (у цьому випадку Ab-X), що містять тільки буфер для другого антитіла в розчині (тобто без другого антитіла в розчині), склеростині реагенти для виявлення склеростину. Аналіз ELISA необхідно здійснювати таким чином, щоб сигнал позитивного контролю був щонайменше в 6 разів вище фонового сигналу.

Щоб уникнути артефактів (наприклад, значною мірою відмінних афінностей антитіл Ab-X і Ab-Y відносно склеростину) у результаті вибору антитіл, які використовують як покривне антитіло або використовують як друге антитіло (конкурента), необхідно провести аналіз перехресного блокування у двох формах:

1) форма 1, коли Ab-X є антитілом, яким покривають планшет для ELISA, і Ab-Y є конкуруючим антитілом, що знаходиться в розчині; і

2) форма 2, коли Ab-Y є антитілом, яким покривають планшет для ELISA, а Ab-X є конкуруючим антитілом, що знаходиться в розчині.

Ab-X і Ab-Y визначають як перехресно блокуючі, якщо при аналізі або у формі 1, або у формі 2 антитіло проти склеростину, що знаходиться в розчині, здатне викликати зменшення від 60 % до 100 %, зокрема від 70 % до 100 % і більш переважно від 80 % до 100 % сигналу визначення склеростину (тобто кількості склеростину, зв'язаного антитілом, використовуваним для покривання), у порівнянні із сигналом визначення склеростину, одержуваним за відсутності антитіла проти склеростину в розчині (тобто в ямках з позитивним контролем).

Приклад такого, оснований на ELISA, аналізу перехресного блокування можна знайти в прикладі 7 ("аналіз перехресного блокування, оснований на ELISA").

Оснований на клітинах аналіз нейтралізації

Мінералізацію клітинами остеобластної лінії у культурі або первинних клітин, або клітинних ліній, використовують як модель остеогенезу *in vitro*. Для того, щоб відбулася мінералізація потрібно приблизно від одного до шести тижнів, починаючи з індукції диференціювання клітин остеобластної лінії одним або декількома агентами диференціювання. Загальна послідовність подій включає проліферацію клітин, диференціювання, утворення позаклітинного матриксу, дозрівання матриксу й, нарешті, відкладення мінеральної речовини, що належить до кристалізації й/або відкладення фосфату кальцію. Зазначену послідовність подій, починаючи із проліферації й диференціювання клітин і закінчуючи відкладенням мінеральної речовини, у даному описі називають мінералізацією. Результатом аналізу є вимірювання кальцію (мінералу).

Клітини MC3T3-E1 (Sudo H., Kodama H.-A., Amagai Y., Yamamoto S., Kasai S., 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96:191-198) і субклони вихідної клітинної лінії можуть утворювати мінерал у культурі при вирощуванні в присутності диференціюючих агентів. Такі субклони включають

MC3T3-E1-BF (Smith E., Redman R., Logg C, Coetzee G., Kasahara N., Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J. Biol. Chem. 275:19992-20001). Як у випадку субклону MC3T3-E1-BF, так і у випадку вихідних клітин MC3T3-E1 склеростин може інкубувати одну або кілька подій з послідовності подій, що приводять до відкладення мінералу й включають відкладення мінералу (тобто склеростин інкубує мінералізацію). Антитіла проти склеростину, які здатні нейтралізувати інгібуючу активність склеростину, забезпечують можливість мінералізації культури в присутності склеростину, так що спостерігається статистично значиме збільшення відкладення фосфату кальцію (вимірюваного по кальцію), у порівнянні з кількістю кальцію, вимірюваного в групі, оброблюваній тільки склеростином (тобто без антитіла). Антитіла, використовувані в експериментах з використанням, оснований на клітинах аналізу мінералізації, показаних на фіг. 22, 23 і 24, мають молекулярні маси близько 145 кД і мають по 2 сайти зв'язування склеростину в молекулі антитіла.

При здійсненні аналізу з метою визначення того, чи може конкретне антитіло проти склеростину або зв'язувальний агент проти склеростину нейтралізувати склеростин (тобто є нейтралізуючим склеростин антитілом або його похідними або є нейтралізуючим склеростин зв'язувальним агентом), необхідно, щоб кількість склеростину, використовуваного в аналізі, дорівнювала мінімальній кількості склеростину, що викликає щонайменше 70 % статистично значиме зменшення відкладення фосфату кальцію (вимірюване по кальцію) у групі, обробленій тільки склеростином, у порівнянні з кількістю кальцію, вимірюваного в групі без склеростину. Нейтралізуюче антитіло проти склеростину або нейтралізуючий зв'язувальний агент проти склеростину визначають як антитіло або зв'язувальний агент, що викликає статистично значиме збільшення відкладення фосфату кальцію (вимірюваного по кальцію), у порівнянні з кількістю кальцію, вимірюваного в групі, обробленій тільки склеростином (тобто без антитіла, без зв'язувального агента). Щоб визначити, чи є антитіло проти склеростину або зв'язувальний агент проти склеростину нейтралізуючим, чи ні, необхідно, щоб кількість антитіла проти склеростину або зв'язувального агента проти склеростину, використовувана в аналізі, була такою, щоб мав місце надлишок по кількості молів зв'язувальних сайтів на ямку, в порівнянні з кількістю молів склеростину на ямку. Залежно від ефективності антитіла кратний надлишок, що може потребуватися, може становити 24, 18, 12, 6, 3 або 1,5, і фахівцеві відомі звичайні практичні способи тестування більше ніж однієї концентрації зв'язувального агента. Наприклад, дуже ефективне нейтралізуюче антитіло проти склеростину або нейтралізуючий зв'язувальний агент проти склеростину будуть здатні нейтралізувати склеростин навіть при наявності менше ніж 6-кратного надлишку кількості молів сайтів зв'язування склеростину в ямці, в порівнянні з кількістю молів склеростину в ямці. Менш ефективне нейтралізуюче антитіло проти склеростину або нейтралізуючий зв'язувальний агент проти склеростину буде здатний нейтралізувати склеростин тільки при 12-, 18- або 24-кратному надлишку. Зв'язуючі склеростин агенти у всьому діапазоні ефективності є придатними як нейтралізуючі зв'язуючі склеростин агенти. Приклади, оснований на клітинах аналізів мінералізації докладно, описані в прикладі 8.

Антитіла проти склеростину і їхні похідні, які можуть нейтралізувати склеростин людини, і зв'язуючі склеростин агенти, які можуть нейтралізувати склеростин людини, можна використовувати для лікування станів/розладів людини, які викликані, пов'язані або приводять щонайменше до одного із симптомів: низького остеогенезу, низької мінеральної щільності кісток, низького вмісту мінеральних речовин у кістках, низької кісткової маси, низької якості кісток і низької міцності кісток.

Аналіз нейтралізації in vivo

Збільшення різних параметрів, які пов'язані або є результатом стимуляції нового остеогенезу, можна виміряти в результаті тестування in vivo зв'язуючих склеростин агентів, щоб ідентифікувати такі зв'язувальні агенти, які здатні нейтралізувати склеростин і в такий спосіб здатні викликати стимуляцію нового остеогенезу. Такі параметри включають різні анаболічні маркери сироватки [наприклад, остеокальцин, P1NP (N-кінцевий пропептид проколагену типу 1)], гістоморфометричні маркери остеогенезу (наприклад, поверхня остеобластів/поверхня кістки; швидкість остеогенезу/поверхні кістки; товщина трабекулярної кістки), мінеральну щільність кісток, вміст мінеральних речовин у кістках, кісткову масу, якість кісток і міцність кісток. Нейтралізуючий зв'язуючий склеростин агент визначають як агент, здатний викликати статистично значиме збільшення, в порівнянні з обробленими наповнювачем тваринами будь-якого параметра, який пов'язаний або є результатом стимуляції нового остеогенезу. Таке тестування in vivo можна здійснити на будь-якій придатній тварині (наприклад, миша, щур, мавпа). Приклад такого тестування in vivo можна знайти в прикладі 5 ("Тестування in vivo моноклональних антитіл проти склеростину").

Хоча амінокислотна послідовність склеростину не на 100 % ідентична серед різних видів ссавців (наприклад, склеростин миші не на 100 % ідентичний склеростину людини), фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що зв'язуючий склеростин агент, що може нейтралізувати склеростин деяких видів (наприклад, миші) *in vivo* і який також може зв'язувати склеростин людини *in vitro*, з високою часткою ймовірності здатний нейтралізувати склеростин людини *in vivo*. Таким чином, такий зв'язуючий склеростин людини агент (наприклад, антитіло проти склеростину людини) може бути застосовний для лікування станів/розладів людини, які викликані, пов'язані або приводять щонайменше до одного з симптомів: низького остеогенезу, низької мінеральної щільності кісток, низького вмісту мінеральних речовин у кістках, низької кісткової маси, низької якості кісток і низької міцності кісток. Миші, у яких використовували гомологічну рекомбінацію, щоб делетувати ген склеростину миші й замість нього вмонтувати ген склеростину людини (тобто миші, нокаутовані геном склеростину людини або миші, нокаутовані SOST-людини), могли б бути прикладом додаткової системи *in vivo*.

Пропонуються фармацевтичні композиції, що містять один з описаних вище зв'язувальних агентів, таких як щонайменше одне з антитіл Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D і Ab-1-Ab-24 до склеростину людини, разом з фармацевтично або фізіологічно прийнятним носієм, ексципієнтом або розріджувачем. Фармацевтичні композиції й способи лікування описані в заявці, що одночасно знаходиться на розгляді, з реєстраційним № 10/868497, поданій 16 червня 2004, що вимагає пріоритет на підставі заявки з реєстраційним № 60/478977, обидві заявки включені в даний опис у вигляді посилання.

Розробка придатних доз і схем лікування для застосування конкретних композицій, описаних у даній публікації при різних режимах лікування, включаючи, наприклад, підшкірне, пероральне, парентеральне, внутрішньовенне, інтраназальне й внутрішньом'язове введення, і препаратів добре відома в даній галузі, і деякі з них коротко обговорюються нижче з метою ілюстрації.

У випадку деяких застосувань фармацевтичні композиції, описані в даній публікації, можуть бути доставлені в результаті перорального введення тварині. У такому випадку зазначені композиції можуть бути приготовлені з використанням інертного розріджувача або засвоюваного їстівного носія, або вони можуть бути поміщені в желатинову капсулу із твердою або м'якою оболонкою, або їх можна пресувати в таблетки, або вони можуть бути введені безпосередньо з харчовими продуктами.

У деяких випадках буде бажана доставка фармацевтичних композицій, розкритих у даному описі, підшкірно, парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або навіть внутрішньочеревинно. Такі способи добре відомі фахівцям в даній галузі, і деякі з них додатково описані наприклад у патенті США № 5543158; патенті США № 5641515 і патенті США № 5399363. У деяких варіантах розчини активних сполук у вигляді вільної основи або фармакологічно прийнятних солей можуть бути приготовлені у воді, відповідним чином змішані з поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Також можуть бути приготовлені дисперсії в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їхніх сумішах і в маслах. При звичайних умовах зберігання й застосування зазначені препарати, як правило, будуть містити консервант, щоб запобігти росту мікроорганізмів.

Ілюстративні фармацевтичні форми, придатні для ін'єкційного застосування, включають стерильні водні розчини або дисперсії й стерильні порошки для готування безпосередньо перед прийомом стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій (наприклад, дивися патент США № 5466468). У всіх випадках форма повинна бути стерильною й повинна бути текучою такою мірою, щоб легко проходити через шприц. Вона повинна бути стабільною в умовах виробництва й зберігання й повинна бути захищена від забруднювальної дії мікроорганізмів, таких як бактерії й гриби. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь, і тому подібні), їхні придатні суміші й/або рослинні олії. Відповідна текучість може підтримуватися, наприклад, за допомогою застосування покриття, такого як лецитин, за рахунок підтримання необхідного розміру частинок у випадку дисперсії й/або за рахунок застосування поверхнево-активних речовин. Попередження дії мікроорганізмів можна забезпечити за допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових засобів, наприклад парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу й тому подібного. У багатьох випадках переважним буде включення засобів для досягнення ізотонічності, наприклад, цукрів або хлориду натрію. Тривалого усмоктування ін'єкційних композицій можна досягти в результаті застосування в композиції засобів, що сповільнюють усмоктування, наприклад моностеарату алюмінію й желатину.

В одному варіанті для парентерального введення у водному розчині розчин при необхідності повинен бути відповідним чином забуферений, і рідкий розчинник спочатку

роблять ізотонічним, використовуючи достатню кількість солі або глюкози. Такі конкретні водні розчини особливо придатні для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного й внутрішньочеревинного введення. У зв'язку з цим стерильне водне середовище, яке можна застосовувати, буде відоме фахівцям у даній галузі у світлі даного опису. Наприклад, одна доза може бути розчинена в 1 мл ізотонічного розчину NaCl і або додана до 1000 мл рідини для підшкірного введення, або ін'єктована в передбачуване місце інфузії (дивися, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15 th ed., pp. 1035-1038 and 1570-1580). Деякі зміни дози обов'язково будуть мати місце, залежно від стану суб'єкта, що піддається лікуванню. Крім того, для введення людині, препарати, звичайно, переважно повинні задовольняти вимогам стерильності, пірогенності й стандартам загальної безпеки й чистоти, які вимагаються відомством FDA з біологічних стандартів.

В іншому варіанті здійснення винаходу композиції, розкриті в даному описі, можуть бути приготовлені в нейтральній формі або у формі солі. Ілюстративні фармацевтично прийнятні солі включають кислотно-адитивні солі (утворені вільними аміногрупами білка), які утворені неорганічними кислотами, такими як, наприклад, хлористоводнева або фосфорна кислоти, або такими органічними кислотами, як оцтова, щавлева, винна, мигдальна й тому подібні. Також можуть бути одержані солі, утворені вільними карбоксильними групами, з неорганічними основами, такими як, наприклад, гідроксиди натрію, калію, амонію, кальцію або заліза, і з такими органічними основами, як ізопропіламін, триметиламін, гістидин, прокаїн і тому подібні. Після готування розчини будуть уведені таким чином, який сумісний з дозованим препаратом, і в такій кількості, яка є терапевтично ефективною.

Носії, крім того, можуть включати будь-який з розчинників, дисперсійних середовищ, наповнювачів, покриттів, розріджувачів, антибактеріальних і протигрибкових засобів, засобів для ізотонічності й засобів, що сповільнюють усмоктування, буферів, розчинів носіїв, суспензій, колоїдів і тому подібного. Застосування таких середовищ і агентів для фармацевтично активних речовин добре відоме в даній галузі. За винятком випадків, коли яке-небудь звичайне середовище або агент несумісний з активним інгредієнтом, їхнє застосування в терапевтичних композиціях передбачене. Додаткові активні інгредієнти також можуть бути включені в композиції. Фраза "фармацевтично прийнятний" належить до молекулярних одиниць і композицій, які не викликають алергійної або подібної несприятливої реакції при введенні людині.

У деяких варіантах використовують ліпосоми, нанокапсули, мікрочастинки, ліпідні частинки, везикули тощо для введення композицій, згідно з даним винаходом, в придатні клітини-хазяїни/організми. Зокрема, композиції, згідно з даним винаходом, можуть бути приготовлені для доставки інкапсульованими в ліпідну частинку, ліпосому, везикулу, наносферу або наночастинку або тому подібне. Альтернативно, композиції, згідно з даним винаходом, можуть бути зв'язані або ковалентно, або нековалентно, з поверхнею таких носіїв.

Утворення й застосування ліпосомних і подібних до ліпосом препаратів як потенційних носіїв лікарських засобів, загалом, відоме фахівцям у даній галузі (дивися, наприклад, Lasic, Trends Biotechnol. 16(7):307-21, 1998; Takakura, Nippon Rinsho 56(3):691-95, 1998; Chandran et al., Indian J. Exp. Biol. 35(8):801-09, 1997; Margalit, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 12(2-3):233-61, 1995; патент США № 5567434; патент США № 5552157; патент США № 5565213; патент США № 5738868 і патент США № 5795587, кожний з яких спеціально включений у даний опис у вигляді посилання в повному обсязі). Застосування ліпосом, очевидно, не пов'язане з аутоімунними відповідями або неприйнятною токсичністю після системної доставки. У деяких варіантах ліпосоми, утворені з фосфоліпідів, які диспергують у водному середовищі і які спонтанно утворюють мультиламелярні концентричні двошарові везикули (також називані мультиламелярними везикулами (MLV)).

Альтернативно, в інших варіантах винахід належить до фармацевтично прийнятних нанокапсулярних препаратів композицій згідно з даним винаходом. Нанокапсули, загалом, можуть стабільним і відтворюваним чином уловлювати сполуки (дивися, наприклад, Quintanar-Guerrero et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 24(12):1113-28, 1998). Щоб уникнути побічних ефектів, внаслідок внутрішньоклітинного перевантаження полімерами, такі дрібні частинки (розміром близько 0,1 мкм) можуть бути сконструйовані з використанням полімерів, здатних руйнуватися *in vivo*. Такі частинки можуть бути одержані, як описано, наприклад, в Couvreur et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 5(1); 1-20, 1988; zur Muhlen et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 45(2):149-55, 1998; Zambaux et al., J. Controlled Release 50(1-3):31-40, 1998; і в патенті США № 5145684.

Крім того, фармацевтичні композиції, згідно з даним винаходом, можуть бути поміщені в ємності разом з пакувальним матеріалом, що містить інструкції щодо застосування таких фармацевтичних композицій. Як правило, такі інструкції будуть містити чіткі формулювання, що

описують концентрацію реагентів, а також у деяких варіантах відносні кількості ексципієнтів або розріджувачів (наприклад води, фізіологічного розчину або PBS), які можуть бути необхідні для перерозчинення фармацевтичної композиції.

Доза, яка вводиться, може бути в діапазоні від 0,01 мг/кг до 100 мг/кг маси тіла. Як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі, кількість і частота введення, звичайно, будуть залежати від таких факторів, як природа й тяжкість захворювання, яке піддається лікуванню, необхідна відповідь, стан пацієнта й т. д. Звичайно композиції можна вводити різними способами, які зазначені вище.

Збільшення вмісту мінеральних речовин у кістках і/або мінеральної щільності кісток можна визначити безпосередньо, використовуючи рентгенівське випромінювання (наприклад, двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію або "DEXA") або роблячи висновок на підставі вимірювання: 1) маркерів остеогенезу й/або активності остеобластів, таких як без обмеження специфічна для остеобластів лужна фосфатаза, остеокальцин, пропептид С проколагену типу 1 (PICP), загальна лужна фосфатаза (дивися Cornier, *Curr. Opin. in Rheu.* 7:243(1995)) і N-кінцевий пропептид проколагену 1 сироватки (P1NP), і/або 2) маркерів резорбції кісток і/або активності остеокластів, включаючи без обмеження піридинолін, дезоксипіридинолін, N-телопептид, гідроксипролін у сечі, резистентні до тартрату кислоти фосфатази плазми й галактозилгідроксилізин; (див. Cornier, там же), TRAP 5b сироватки (ізоформа 5b резистентної до тартрату кислоти фосфатази) і поперечнозв'язаний С-телопептид сироватки (sCTXI). Кількість кісткової маси також можна розрахувати на основі маси тіла або використовуючи інші способи (дивися Guinness-Hey, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 5:177-181, 1984). Тварин і, зокрема, моделі на тваринах використовують у даній галузі для тестування впливу композицій і способів відповідно до винаходу, наприклад, на параметри втрати кісткової маси, резорбції кістки, остеогенезу, міцності кісток або мінералізації кісток, які імітують стани при таких захворюваннях людини, як остеопороз і остеопенія. Приклади таких моделей включають модель на щурах з вилученими яєчниками (Kalu, D.N., *The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone and Mineral* 15:175-192 (1991); Frost, H.M. and Jee, W.S.S. *On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. Bone and Mineral* 18:227-236 (1992); і Jee, W.S.S. and Yao, W., *Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J. Musculoskel. Neuron. Interact.* 1:193-207(2001)).

Конкретні стани, які можна лікувати композиціями, згідно з даним винаходом, включають дисплазії, при яких спостерігається аномальний ріст і розвиток кістки, і широка множина причин остеопенії, остеопорозу й втрати кісткової маси. Типові приклади таких станів включають ахондроплазію, ключично-черепний дизостоз, ехондроматоз, фіброзну дисплазію, хворобу Гете, гіпофосфатемічний рахіт, синдром Марфана, множинні спадкові екзостози, нейрофіброматоз, недосконалий остеогенез, остеопетроз, остеопойкілоз, склеротичні ушкодження, псевдоартроз і піогенний остеомієліт, захворювання періодонта, індуковану протипілептичними засобами втрату кісткової маси, первинний і вторинний гіперпаратиреоїдизм, синдроми сімейного гіперпаратиреоїдизму, індуковану невагомисту втрату кісткової маси, остеопороз у чоловіків, постклімактеричну втрату кісткової маси, остеоартрит, нефрогенну остеодинтрофію, інфільтративні захворювання кісток, втрату маси кісток ротової порожнини, остеоонкроз щелепи, ювенільну форму хвороби Педжета, мелореостоз, метаболічні захворювання кісток, мастоцитоз, серпоподібноклітинну анемію/захворювання, пов'язану із трансплантацією органа, втрату кісткової маси, пов'язану із трансплантацією нирки, втрату кісткової маси, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондиліт, епілепсію, ураження шкіри у дітей ревматичного походження, таласемію, мукополісахаридози, хворобу Фабрі, псевдотернерівський синдром, синдром Дауна, синдром Кляйнфелтера, проказу, хворобу Пертеса, підлітковий ідіопатичний сколіоз, багатосистемне запальне захворювання у дітей, синдром Вінчестера, хворобу Менкеса, хворобу Вільсона, ішемічне захворювання кісток (таке як хвороба Легга-Кальве-Пертеса, регіонарний мігруючий остеопороз), анемічні стани, стани, викликані стероїдами, індуковану глюкокортикоїдами втрату маси кісток, індуковану гепарином втрату маси кісток, захворювання кісткового мозку, цингу, недостатнє харчування, дефіцит кальцію, ідіопатичну остеопенію або остеопороз, уроджену остеопенію або остеопороз, алкоголізм, хронічне захворювання печінки, постклімактеричний стан, хронічні запальні стани, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, запальний коліт, хворобу Крона, олігоменорею, аменорею, вагітність, цукровий діабет, гіпертиреоїдизм, розлади щитовидної залози, розлади паратиреоїдної залози, хворобу Кушинга, акромегалію, гіпогонадізм, позбавлення рухливості або знерухомлюваність, синдром симпатичної рефлексаторної дистрофії, регіонарний остеопороз, остеомаліцію, втрату кісткової маси, пов'язану із заміною суглоба, пов'язану з ВІЛ втрату кісткової маси, втрату кісткової маси, пов'язану зі зниженням рівня гормону росту, втрату

кісткової маси, пов'язану з кістозним фіброзом, фіброзну дисплазію, пов'язану з хіміотерапією, втрату кісткової маси, індуковану пухлиною, втрату кісткової маси, пов'язану зі злоякісною пухлиною, втрату кісткової маси, втрату кісткової маси при гормональному руйнуванні, множинну мієлому, індуковану лікарськими засобами, втрату кісткової маси, нервову анорексію, пов'язану із захворюванням втрат маси кісток лицьового черепа, пов'язану із захворюванням, втрату маси кісток черепа, пов'язану із захворюванням втрату кісткової маси щелепи, пов'язану із захворюванням втрату кісткової маси черепа й втрату кісткової маси, пов'язану з космічним польотом. Крім того, стани належать до втрати маси кісток, пов'язаної зі старінням, включаючи втрату маси лицьових кісток, пов'язану зі старінням, втрату маси кісток черепа, пов'язану зі старінням, втрату кісткової маси щелепи, пов'язану зі старінням, і втрату маси кісток черепа, пов'язану зі старінням.

Композиції, згідно з даним винаходом, також можуть бути застосовні для поліпшення результатів ортопедичних процедур, процедур, проведених на зубах, імплантаційної хірургії, заміни суглоба, кісткової пластики, косметичної хірургії на кістках і відновлення кісток, наприклад, зрощення переломів, загоєння переломів, що не зрослися, загоєння при повільному зрощенні й реконструкції обличчя. Одну або кілька композицій можна вводити попередньо, під час і/або після процедури, заміни, трансплантації, хірургії або відновлення.

Винахід також належить до діагностичного набору, що містить щонайменше один зв'язувальний агент проти склеростину згідно з даним винаходом. Зв'язувальним агентом може бути антитіло. Крім того, такий набір, необов'язково, може містити один або декілька з наступних компонентів:

(1) інструкції із застосування одного або декількох зв'язувальних агентів для скринінгу, діагностики, прогнозування, терапевтичного контролю або будь-якої комбінації зазначених застосувань;

(2) мічений партнер для зв'язування зв'язувального агента проти склеростину;

(3) тверда фаза (наприклад, смужка з реагентом), на якій іммобілізований зв'язувальний агент(ти) проти склеростину; і

(4) етикетка або вкладиш, на якому зазначений дозвіл контролюючого органа для скринінгового, діагностичного, прогностичного або терапевтичного застосування або будь-якої їхньої комбінації.

Якщо не пропонується мічений партнер для зв'язування зі зв'язувальним агентом(ами), то сам зв'язувальний агент(ти) може бути міченим одним або декількома реєстрованими маркерами, наприклад хемілюмінесцентним, ферментним, флуоресцентним або радіоактивним залишком.

Наступні приклади пропонуються з метою ілюстрації, а не для обмеження.

Приклади

Приклад 1

Рекомбінантна експресія склеростину

Рекомбінантний склеростин людини/SOST комерційно доступний з R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 № у каталозі 1406-ST-025). Крім того, рекомбінантний склеростин миші/SOST комерційно доступний з R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 № у каталозі 1589-ST-025).

Альтернативно, різні види склеростину можуть бути тимчасово експресовані в клітинах 293T або 293EBNA, адаптованих до культивування в суспензії без сироватки. Трансфекції можуть бути здійснені в культурах об'ємом 500 мл або 1 л. Наступні реагенти й матеріали доступні з Gibco BRL (у цей час Invitrogen, Carlsbad, CA). Номера в каталозі перераховані в дужках: безсироваткове середовище DMEM (21068-028); DMEM/F12 (3:1) (21068/11765); 1X добавка інсулін-трансферин-селен (51500-056); 1X пеніцилін-стрептоміцин-глутамін (10378-016); 2 мМ L-глутамін (25030-081); 20 мМ HEPES (15630-080); 0,01 % плуоронік F68 (24040-032). Коротко, клітинний інокулят ($5,0\text{--}10,0 \times 10^5$ клітин/мл \times об'єм культивування) центрифугують при 2500 об./хв. протягом 10 хвилин при 4 °C, щоб видалити кондиціоноване середовище.

Клітини ресуспендують у безсироватковому середовищі DMEM і знову центрифугують при 2500 об./хв. протягом 10 хвилин при 4 °C. Після відсмоктування розчину для промивання клітини ресуспендують у середовищі росту [DMEM/F12 (3:1) + 1X добавка інсулін-трансферин-селен + 1X пеніцилін-стрептоміцин-глутамін + 2 мМ L-глутамін + 20 мМ HEPES+0,01 % плуоронік F68] в обертовому флаконі для культивування об'ємом 1 л або 3 л. Культуру у флаконі ставлять на магнітну мішалку при 125 об./хв., яку поміщають у вологий інкубатор, у якому підтримують 37 °C і 5 % CO₂. Плазмідну ДНК ссавців, що експресується (наприклад, рсДНК3.1, рСЕР4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA), яка містить повну кодуючу область (і стоп-кодон) склеростину з консенсусною послідовністю Козака (наприклад, CCACC) безпосередньо з 5'-

сторони від стартового кодону ATG піддають реакції утворення комплексу з реагентом для трансфекції в кінчній пробірці об'ємом 50 мл.

Комплекс ДНК-реагент для трансфекції може бути одержаний в 5-10 % кінцевого об'єму культури в безсироватковому середовищі DMEM або OPTI-MEM. Реагенти для трансфекції, які можуть бути використані в таких цілях, включають X-tremeGene RO-1539 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN), FuGene 6 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN), ліпофектамін 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) і 293fectin (Invitrogen, Carlsbad, CA). Спочатку в безсироваткове середовище DMEM додають 1-5 мкг плазмідної ДНК/мл культури, потім 1-5 мкл реагентів для трансфекції/мл культури. Комплекси можна інкубувати при кімнатній температурі протягом приблизно 10-30 хвилин і потім додати до клітин в обертовому флаконі. Трансфекція/експресія може бути здійснена протягом 4-7 днів, після цього кондиціоноване середовище (СМ) збирають центрифугуванням при 4000 об./хв. протягом 60 хвилин при 4 °С.

Приклад 2

Очищення рекомбінантного склеростину

Рекомбінантний склеростин очищали із клітин-хазяїнів ссавців у такий спосіб. Всі процедури очищення здійснювали при кімнатній температурі. Одну схему очищення використовували для того, щоб очистити різні види склеростину, включаючи склеростин миші й людини. У схемі очищення використовували афінну хроматографію, а потім катіонообмінну хроматографію.

Хроматографія на гепарині

Кондиціоноване середовище (СМ) від клітин-хазяїнів ссавців центрифугували в центрифугу Beckman J6-M1 при 4000 об./хв. протягом 1 години при 4 °С, щоб видалити залишки клітин. Потім надосад СМ фільтрували через стерильний фільтр 0,2 мкм. (У цей момент стерильно профільтровану СМ, необов'язково, можна залишити на зберігання в замороженому вигляді аж до очищення). Якщо СМ була заморожена, то її розморожували при зазначених нижче температурах або комбінаціях температур: 4 °С, кімнатна температура або тепла вода. Після розморожування СМ фільтрували через стерильний фільтр із діаметром пор 0,2 мкм і, необов'язково, концентрували тангенціальною проточною ультрафільтрацією (TFF), використовуючи мембрану з межею відсікання 10 кД. Концентрат СМ фільтрували через стерильний фільтр із діаметром пор 0,2 мкм і потім наносили на високоефективну колонку з гепарином (гепарин-НР) (GE Healthcare, раніше Amersham Biosciences), зрівноважену в PBS. Альтернативно, профільтрований надосад СМ можна безпосередньо наносити на колонку НР з гепарином, зрівноважену в PBS.

Після нанесення колонку НР з гепарином промивали PBS аж до моменту, коли оптична густина при 280 нм прохідного потоку поверталася до вихідного рівня (тобто до оптичної густини, виміряної перед нанесенням надосаду СМ). Потім склеростин елюювали з колонки, використовуючи лінійний градієнт від 150 мМ до 2 М хлориду натрію в PBS. Контролювали оптичну густину елюату при 280 нм і збирали фракції, що містять білок. Потім фракції аналізували в SDS-ПААГ, забарвленому Кумасі, щоб ідентифікувати фракції, що містять поліпептид, який мігрує в області, що відповідає розміру глікозильованого склеростину. Відповідні фракції з колонки об'єднували, одержуючи гепарин-НР-пул.

Катіонообмінна хроматографія

Склеростин, елюований з колонки НР з гепарином, додатково очищали катіонообмінною хроматографією, використовуючи носії для високоефективної хроматографії нормального тиску (SPHP) (GE Healthcare, раніше Amersham Biosciences). Буфер, що містить пул, одержаний з колонки НР з гепарином, заміняли на PBS діалізом, використовуючи мембрани з межею відсікання по молекулярній масі 10000 (Pierce Slide-A-Lyzer). Потім діалізований пул з колонки НР з гепарином наносили на колонку для SPHP, зрівноважену в PBS. Після нанесення, колонку промивали PBS аж до моменту, коли оптична густина при 280 нм прохідного потоку поверталася до вихідного рівня. Потім склеростин елюювали з SPHP-колонки, використовуючи лінійний градієнт від 150 мМ до 1 М хлориду натрію в PBS. Контролювали оптичну густину елюату при 280 нм і збирали елюований склеростин по фракціях. Потім фракції аналізували в забарвленому Кумасі SDS-ПААГ, щоб ідентифікувати фракції, що містять поліпептид, який мігрує в області, що відповідає розміру глікозильованого склеростину. Придатні фракції з колонки об'єднували, одержуючи SPHP-пул.

Приготування препарату

Після очищення SPHP-пул готували в PBS за допомогою діалізу, використовуючи мембрани з межею відсікання по молекулярній масі 10000 (Pierce Slide-A-Lyzer). Якщо було необхідно концентрування склеростину, то використовували центрифугувальний пристрій (Amicon Centricon або Centrigrp) з мембраною, що має межу відсікання по молекулярній масі 10000.

Після приготування склеростин фільтрували через стерильний 0,2 мкм фільтр і зберігали при 4 °C або заморожували.

ПРИКЛАД З ELISA-АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ПЕПТИДІВ

Синтезували серії перекривних пептидів (кожний пептид довжиною приблизно 20-25 амінокислот) на основі відомої амінокислотної послідовності склеростину щура (SEQ ID NO:98). Пептиди конструювали так, щоб всі вони містили відновлений залишок цистеїну; додатковий цистеїн вводили на С-кінці кожного з пептидів, які не містили цистеїну у своїй послідовності. Це давало можливість зв'язувати пептиди із планшетами для аналізу ковалентним зв'язком, використовуючи комерційно доступні зв'язуючі сульфгідрил планшети (Costar), у концентрації 1 мкг/мл у фосфатно-сольовому буфері (PBS: pH 6,5), що містить 1 mM EDTA. Після інкубації протягом 1 години при кімнатній температурі планшети три рази промивали PBS, що містить 0,5 % твін-20. Планшети блокували інкубацією з розчином PBS, що містить 0,5 % желатину зі шкіри риб (Sigma), протягом 30 хвилин при кімнатній температурі й потім три рази промивали в PBS, що містить 0,5 % твін-20.

Тестовані антитіла розбавляли до 1 мкг/мл в PBS, що містить 0,5 % желатину шкіри риб, і інкубували в покритих пептидом планшетах протягом 1 години при кімнатній температурі. Надлишкове антитіло видаляли трьома промиваннями в PBS, 0,5 % твін-20. Потім планшети інкубували з відповідним другим антитілом, кон'югованим з пероксидазою хрому (відповідним чином розведеним в PBS, що містить 0,5 % твін-20) і здатним зв'язуватися з антитілом, що представляє інтерес. Потім планшети три рази промивали: один раз PBS, що містить 0,5 % твін-20, і два рази PBS. Нарешті, планшети інкубували хромогенним субстратом пероксидази хрому (TMB-Stable Stop, RDI) протягом 5 хвилин при кімнатній температурі, розвиток фарбування зупиняли кислотою й вимірювали оптичну густину у планшетах при 450 нм.

Матеріали

Зв'язуючі сульфгідрил планшети Costar (VWR№ 29442-278).

Буфер для покривання: 1X PBS PH 6,5+1 mM EDTA.

Блокуючий буфер: 1X PBS+0,5 % желатин шкіри риб (PBS з CS; желатин шкіри риб з Sigma № G 7765).

Буфер для промивання: 1X PBS+0,5 % твін-20.

Пептиди склеростину щура.

Зразки антитіл: тимчасове Ат, очищене рекомбінантне Ат, сироватка кролика й т. д.

Придатне друге Ат: антитіло кози проти Ig кролика/миші-HRP (Jackson Immuno Research, 115-036-072).

TMB-Stable Stop (RDI № RDI-TMBSX-1L).

0,5 M HCl.

Використовували наступні способи:

1. Планшети покривали 100 мкл/ямку пептиду склеростину щура, розведеного в 1X PBS PH 6,5+1 mM EDTA, у концентрації 1 мкг/мл. Планшети інкубували 1 годину при кімнатній температурі. (Планшети потрібно використати протягом 30 хвилин після відкриття).

2. Планшети промивали 3 рази буфером для промивання.

3. Планшети блокували 200 мкл/ямку блокуючого буфера. Планшети інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі.

4. Повторювали промивання, як описано в пункті (2).

5. Інкубували планшети з 50 мкл/ямку зразків, розведених у блокуючому буфері - титри сироватки, починаючи з 1:100; тимчасове рекомбінантне Ат використовували нерозбавленим; очищене рекомбінантне Ат використовували в концентрації 1 мкг/мл (всі зразки використовували у двох повторях). Планшети інкубували 1 годину при кімнатній температурі.

6. Планшети промивали, як описано в пункті (2).

7. Планшети інкубували з 50 мкл/ямку придатного другого антитіла (міченого HRP), розведеного 1:1600 у блокуючому буфері. Планшети інкубували 1 годину при кімнатній температурі.

8. Планшети промивали 1 раз буфером для промивання, 2 рази - PBS.

9. Планшети інкубували з 50 мкл/ямку TMB 5 хвилин при кімнатній температурі.

10. Реакцію зупиняли 50 мкл/ямку 0,5 M HCl.

11. Планшети реєстрували при довжині хвилі 450 нм. Скринінг наступних пептидів проводили як описано вище:

QGWQAFKNDATETIIPGLREYPEPP (SEQ ID NO: 82)

TEIIPGLREYPEPPQELEN (SEQ ID NO: 83)

PEPPQELENQTMNRAENG (SEQ ID NO: 84)

ENGGRPPHHYPYDTKDVSEYS (SEQ ID NO: 85)

CRELHYTRFVTDGP (SEQ ID NO: 86)
 CRELHYTRFVTDGPSRSAPVTELV (SEQ ID NO: 87)
 CRSAPVTELVSSGQSGPRARLL (SEQ ID NO: 88)
 CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 89)
 5 RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV (SEQ ID NO: 90)
 PGGAAPRSRKVRLVAS (SEQ ID NO: 91)
 KRLTRFHNQSELKDFGPETARPQ (SEQ ID NO: 92)
 IPDRYAQRVQLLSPGG (SEQ ID NO: 93)
 SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR (SEQ ID NO: 94)
 10 KGRKPRPRARGAKANQAELENAY (SEQ ID NO: 95)
 PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96)
 KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO: 97).

Високоафінне нейтралізуюче антитіло (Ab-19) зв'язувалося із двома перекривними пептидними послідовностями: PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96) і
 15 KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO: 97).

Зазначений спосіб дозволяє розпізнавати епітопи для антитіл, які взаємодіють із уявними лінійними епітопами. Пептиди, які містять весь або частину сайту зв'язування з антитілом, будуть зв'язуватися з антитілом і, отже, будуть виявлені.

Приклад 4

Ідентифікація епітопів склеростину людини

Структура склеростину

Зріла форма (з вилученим сигнальним пептидом) склеростину людини являє собою білок, що складається з 190 амінокислот (фіг. 8). На фіг. 9 показана схема загальної структури склеростину з N-кінцевим плечем (від N-кінцевого Q до цистеїну 1) і C-кінцевим плечем (від цистеїну 8 до кінцевого Y). У вигляді шару між двома плечима розташована структура цистинового вузла й три петлі, які позначені - петля 1, петля 2 і петля 3. Чотири дисульфідні зв'язки в склеростині утворені Cys1 у положенні послідовності 57, зв'язаним з Cys5 у положенні послідовності 111 (називаної C1-C5), Cys2 у положенні послідовності 71, зв'язаним з Cys6 у положенні послідовності 125 (називаної C2-C6), Cys3 у положенні послідовності 82, зв'язаним з Cys7 у положенні послідовності 142 (називаної C3-C7), Cys4 у положенні послідовності 86, зв'язаним з Cys8 у положенні послідовності 144 (називаної C4-C8). Восьмичленна кільцева структура утворюється за допомогою дисульфідних зв'язків C3-C7 і C4-C8. Зазначена кільцева структура разом з дисульфідним зв'язком C1-C5, що пронизує кільце, утворює типовий цистиновий вузол. C2-C6, що не є частиною цистинового вузла, притягує дві більші структури петель, петлі 1 (залишки 57-82) і петлі 3 (залишки 111-142), близько одну до одної. Петля 2 відходить від C4 (залишок 86) до C5 (залишок 111).

Експеримент

Загальний спосіб характеристики епітопів, зв'язуваних моноклональними антитілами проти склеростину, полягає у фрагментації склеростину людини на пептиди різними протеазами, у визначенні послідовності різних пептидів склеростину людини, виділенні зазначених пептидів і тестуванні кожного з них відносно здатності зв'язуватися з конкретним моноклональним антитілом з використанням заснованого на Biacore "аналізу конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини". Одержані в результаті дані дозволили визначити локалізацію епітопа, що зв'язується.

Пептиди і продукти розщеплення піддавали картуванню пептидів за допомогою BEPX; збирали окремі піки й пептиди ідентифікували й картували за допомогою аналізів, основаних на мас-спектрометрії з лазерною десорбцією з матриці (MALDI-MS) і PX-MC з іонізацією в електроспреї (ESI-LC-MS) і/або N-кінцевим секвенуванням. Всі BEPX-аналізи для зазначених досліджень здійснювали з використанням колонки C8 з оберненою фазою (із внутрішнім діаметром 2,1 мм і довжиною 15 см). Картування пептидів BEPX здійснювали з використанням лінійного градієнта від 0,05 % трифтороцтової кислоти (рухлива фаза А) до 90 % ацетонітрилу в 0,05 % трифтороцтовій кислоті. Колонки елюювали протягом 50 хвилин при швидкості потоку 0,2 мл/хв. Розщеплення ендопроteaseами трипсином і AspN

Зрілу форму склеростину людини розщеплювали трипсином, який розщеплює після аргініну й лізину, або AspN. Приблизно 200 мкг склеростину в концентрації 0,5-1,0 мг/мл інкубували в PBS (pH 7,2) протягом 20 годин при 37 °C з 8 мкг або трипсину, або AspN.

Розщеплення трипсином

BEPX-хроматографія продуктів розщеплення трипсином давала кілька основних піків (фіг. 10А). Аналіз послідовностей проводили для піків пептидів, одержаних у результаті BEPX після розщеплення трипсином. Також одночасно здійснювали аналіз ESI-PX-MC пептидного продукту

розщеплення, щоб визначити точну масу пептидів, які розділяли ВЕРХ. Таким чином, ідентифікували пептиди, які є присутніми у піках пептидів (фіг. 11). На фіг. 13 показане вирівнювання різних пептидних послідовностей (T19.2, T20, T20.6, T21-22) з послідовністю склеростину. Число після кожного Т (наприклад, T19.2) відображує час утримання. T19.2 містить два пептиди (один з петлі 1 і один з петлі 3), зв'язаних дисульфідним зв'язком C2-C6. T20 містить два пептиди, утримувані разом структурою цистинового вузла, при цьому інтактні петлі 1 і 3 утримуються разом дисульфідом C2-C6 і більша частина петлі 2 відсутня. T20.6 містить чотири послідовності, утримувані разом структурою цистинового вузла, але при цьому відсутня частина петлі 1 і 3 (частина T19.2) і відсутня більша частина петлі 2. T21-22 майже ідентичний T20, але має 3 додаткові амінокислоти в області петлі 2.

Розщеплення AspN

ВЕРХ-хроматографія продуктів розщеплення AspN давала кілька основних піків (фіг. 10В). Аналіз послідовностей проводили для піків пептидів, одержаних у результаті ВЕРХ. Також одночасно здійснювали аналіз ESI-PX-МС пептидного продукту розщеплення, щоб визначити точну масу пептидів, які розділяли ВЕРХ. Таким чином, ідентифікували пептиди, які є присутніми у піках пептидів після розщеплення AspN (фіг. 12). На фіг. 14 показане вирівнювання різних пептидних послідовностей (AspN14.6, AspN18.6, AspN22.7-23.5) з послідовністю склеростину. Число після кожного AspN (наприклад, AspN18.6) відображує час утримання. AspN14.6 містить три коротких пептиди з обох N- і C-кінцевих плечей склеростину, тоді як AspN18.6 є більш великим пептидом з N-кінцевого плеча склеростину. AspN22.7-23.5 містить один пептидний фрагмент із 104 амінокислот, у який входять всі вісім цистеїнів (чотири дисульфідних зв'язки), цистиновий вузол і всі петлі 1, 2 і 3.

Стратегія характеристики епітопів полягала у використанні зазначених різних, створених за допомогою трипсину й AspN, пептидів склеростину людини й визначенні того, які пептиди усе ще можуть зв'язуватися різними антитілами (Ab-A, Ab-B, Ab-C і Ab-D). Зокрема, тестування проводили в основаному на Biacore "аналізі конкурентного зв'язування пептидних епітопів склеростину людини", у якому зв'язування конкретного моноклонального антитіла зі склеростином людини, іммобілізованим на чипі Biacore, визначали в присутності або за відсутності кожного з різних виділених при ВЕРХ фракцій пептидів, одержаних за допомогою трипсину й AspN. За відсутності конкуруючих пептидів конкретне моноклональне антитіло здатне зв'язуватися зі склеростином людини на чипі й давати відповідь, вимірювану в одиницях резонансу, RU. Попередня інкубація конкретного моноклонального антитіла з інтактним склеростином людини в розчині, з наступним тестуванням зв'язування на чипі, показала, що зв'язування МАТ зі склеростином людини в розчині запобігало зв'язуванню МАТ зі склеростином людини на чипі, у такий спосіб підтверджуючи загальний принцип даного конкурентного аналізу.

Зазначений загальний спосіб повторювали окремо для кожного пептиду. Оцінювали стійку відповідь в RU, щоб показати, що конкретний тестований пептид може не зв'язуватися з МАТ у розчині (отже, МАТ вільне для того, щоб зв'язати склеростин людини, що був іммобілізований на чипі). Навпаки, відсутність стійкої відповіді в RU показувала, що МАТ здатний зв'язувати пептид склеростину в розчині. Зазначені картини зв'язування поряд з відомою ідентифікацією різних пептидів склеростину використовували для визначення епітопів склеростину, які зв'язувалися антитілами проти склеростину Ab-A, Ab-B, Ab-C і Ab-D.

Оснований на BIACORE аналіз конкурентного зв'язування пептидного епітопа склеростину людини

Приготування поверхні, покритої склеростином людини

Іммобілізацію зрілої форми склеростину людини на поверхні сенсорного чипа BIAcore (CM5) здійснювали, відповідно до інструкцій виробника. Коротко, карбоксильні групи, на поверхнях сенсорних чипів, активували ін'єкцією 60 мкл суміші, яка містить 0,2 M N-етил-N'-(диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC) і 0,05 M N-гідроксисукциніміду (NHS). Склеростин людини розбавляли в 10 mM ацетаті натрію, pH 4,0, у концентрації 20 мкг/мл з наступною ін'єкцією на активовану поверхню CM5. Надлишкові хімічно активні групи на поверхнях дезактивували ін'єкцією 60 мкл 1 M етаноламіну. Кінцеві іммобілізовані рівні становили ~5000 резонансних одиниць (RU) для поверхні зі склеростином людини. Також одержували контрольну еталонну поверхню сенсорного чипа з імітацією зв'язування.

Аналіз специфічності зв'язування:

1X фосфатно-сольовий буфер без хлориду кальцію або хлориду магнію одержували з Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA. Бичачий сироватковий альбумін, фракцію V, яка не містить IgG, одержували з Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Кожне МАТ (2 нМ), окремо інкубували з 20 нМ склеростином людини або конкретним пептидом склеростину людини (примітка: є 3 незв'язаних пептиди в AspN14.6) у буфері для зразків (1X PBS+0,005 % P-20+0,1 мг/мл БСА) перед ін'єкцією

на поверхню з іммобілізованим склеростином людини. Швидкість потоку при ін'єкції зразка становила 5 мкл/хв., потім поверхню регенерували, використовуючи 1 М NaCl в 8 мМ гліцині, pH 2,0, зі швидкістю 30 мкл/хв. протягом 30 секунд. Дані аналізували, використовуючи програму BIAevaluation 3.2, і результати представлені на фіг. 15 (Ab-A), фіг. 16 (Ab-B), фіг. 17 (Ab-C) і фіг. 18 (Ab-D).

Епітопи петлі 2 і T20.6:

Картини зв'язування пептидів склеростину для двох типових антитіл (Ab-A і Ab-B) фактично були ідентичними (фіг. 15 і фіг. 16) і показали, що обидва антитіла могли зв'язувати тільки пептид AspN22.7-23.5. Єдиною відмінністю AspN22.7-23.5 від всіх інших пептидів склеростину є те, що AspN22.7-23.5 містить інтактну петлю 2. Це свідчить про те, що Ab-A і Ab-B зв'язують область петлі 2 склеростину, у такий спосіб визначаючи епітоп петлі 2 (фіг. 19A). Картини зв'язування пептидів склеростину для Ab-C і Ab-D фактично були ідентичні одна одній (фіг. 17 і фіг. 18), але зовсім відмінними від картин зв'язування пептидів, які спостерігалися для Ab-A і Ab-B. З тестованих у даному прикладі пептидів самим маленьким пептидом, з яким могли зв'язуватися Ab-C і Ab-D, був пептид T20.6. Одержаний результат визначає епітоп T20.6 (фіг. 19B).

Аналіз захисту від протеаз:

Загальний принцип даного аналізу полягає в тому, що зв'язування мАт зі склеростином може приводити до захисту деяких специфічних сайтів розщеплення протеазами, і таку інформацію можна використовувати для визначення області склеростину, з якою зв'язується мАт.

Епітоп, "похідний 1 від T20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)":

На фіг. 20 показані пептидні карти, одержані при ВЕРХ, для комплексу склеростин людини-Ab-D (фіг. 20A: склеростин людини попередньо інкубували в молярному співвідношенні 1:1 з Ab-D перед розщепленням трипсином, як описано вище) і для склеростину людини окремо (фіг. 20B: склеростин людини розщеплювали трипсином як описано вище). Піки пептидів T19.2 і T20.6 на фіг. 20A показали явне зниження висоти відповідних піків, у порівнянні з фіг. 20B. Таке зменшення висоти піків супроводжувалося збільшенням висоти піків пептидів T20 і T21-22. Одержані дані свідчать, що основні амінокислотні залишки в петлі 1 і петлі 3, які за відсутності Ab-D розщеплювалися трипсином з утворенням пептидів T19.2 і T20.6, були резистентними до розщеплення трипсином, коли Ab-D попередньо зв'язували зі склеростином. Присутність T20, T20.6 і T21-22 свідчить, що петля 2 ще ефективно розщеплювалася, коли Ab-D попередньо було зв'язано зі склеростином. Одержані дані свідчать, що Ab-D зв'язувалося з боку петлі 1 і петлі 3 епітопа T20.6, у такий спосіб визначаючи менший епітоп, "похідний 1 від T20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)", показаний на фіг. 21.

Приклад 5

Тестування моноклональних антитіл проти склеростину *in vivo* у мишей

Самців мишей BDF1 чотиритижневого віку одержували з Charles River Laboratories (Raleigh, NC) і утримували в чистих клітках по п'ять тварин на клітку. Температуру в кімнаті підтримували від 68 до 72 °F, і відносну вологість підтримували від 34 до 73 %. При лабораторному утримуванні в клітках витримували цикл 12-годин освітленість/темрява, і утримування задовольняло всі вимоги AAALAC. Клінічні спостереження за всіма мишами в дослідженні здійснювали щодня один раз.

Очищені моноклональні антитіла проти склеростину (Ab-A, фіг. 1; Ab-B, фіг. 2; Ab-C, фіг. 3; Ab-D, фіг. 4) розбавляли в стерильному фосфатно-сольовому розчині Дульбекко. Мишам ін'єктували антитіла проти склеростину або наповнювач PBS підшкірно по 21 мкл на грам маси тіла два рази на тиждень (понеділок і четвер), 25 мг/кг. РТН(1-34) людини розбавляли в буфері для РТН (0,001N HCl, 0,15 M NaCl, 2 % БСА), і дози вводили підшкірно по 21 мкл на грам маси тіла п'ять разів на тиждень (понеділок, вівторок, середа, четвер, п'ятниця) по 100 мкг/кг як позитивний контроль (фіг. 5 і 6). Кількість мишей на групу становила N=5 на фіг. 5 і 6, і N=6 на фіг. 7.

Денситометрія кісток PIXImus *in vivo*

Мінеральну щільність кісток (BMD) визначали щотижня в проксимальному метафізі великогомілкової кістки й поперекових хребцях і периферичною двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією (pDEXA), використовуючи систему PIXImus2 з GE/Lunar Medical Systems, Madison, WI. Область (ROI), що представляє інтерес, площею 25 мм² розміщали так, щоб вона включала проксимальну поверхню суглоба, епіфізі і проксимальний кінець на метафізі великогомілкової кістки. Область (ROI), що представляє інтерес, розміщали так, щоб вона включала поперекові хребці (L1-L5). Аналізували проксимальні області великогомілкової кістки й поперекових хребців, щоб визначити загальну мінеральну щільність

кісток. Одержували середні значення для групи \pm стандартне відхилення й порівнювали із групою, обробленою наповнювачем, для статистичного аналізу.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз здійснювали з використанням критеріїв Даннета й Тьюкі-Крамера (використовуючи MS Excel і JMP v. 5.0. для даних BMD). Середні значення в групах для кожного набору даних вважали значимо відмінними, коли значення P було менше 0,05 ($P < 0,05$).

Нейтралізуюча склеростин активність антитіл

Статистично значимі збільшення BMD, у порівнянні з обробкою наповнювачем, спостережувані у випадку кожного з антитіл Ab-A (фіг. 5), Ab-B (фіг. 5), Ab-C (фіг. 6) і Ab-D (фіг. 7), свідчать, що зазначені чотири антитіла є антитілами, що нейтралізують склеростин. Крім того, одержані дані показують, що у випадку антитіл проти склеростину, які зв'язують склеростин миші, обробку й аналіз мишей, як описано вище, можна використовувати для ідентифікації нейтралізуючих склеростин антитіл.

Приклад 6

Скринінговий аналіз антитіл, які блокують зв'язування антитіла зі склеростином людини
Склеростин людини зв'язували із чипом Biacore CM5, використовуючи стандартну хімію зв'язування амінів, щоб одержати покриту склеростином поверхню. 300 резонансних одиниць склеростину зв'язували з поверхнею.

Тестовані антитіла розбавляли до концентрації 200 мкг/мл у буфері HBS-EP (10 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % (об./об.) поверхнево-активної речовини P20) і потім змішували в молярному співвідношенні один до одного (на основі сайтів зв'язування), щоб одержати тестовану суміш. Таким чином, одержана суміш містила кожне антитіло в концентрації 100 мкг/мл (1,3 мкМ на основі сайтів зв'язування). Також одержували окремі розчини, що містять кожне з антитіл із суміші для тестування окремо. Одержані розчини містили окремі антитіла в буфері HBS-EP у концентрації 100 мкг/мл (1,3 мкМ на основі сайтів зв'язування),

20 мкл тестованої суміші пропускали над покритим склеростином чипом при швидкості потоку 10 мкл/хв. і кількісно реєстрували зв'язування. Потім чип обробляли двома імпульсами по 60 секунд 30 mM HCl, щоб видалити всі зв'язані антитіла. Потім над чипом пропускали розчин, що містить тільки одне з антитіл із суміші для тестування (1,3 мкМ у такому ж буфері, що й тестована суміш, на основі сайтів зв'язування), у такий же спосіб, як і суміш для тестування, і кількісно реєстрували зв'язування. Чип знову обробляли, щоб видалити всі зв'язані антитіла, і, нарешті, розчин, що містить інше окреме антитіло з тестованої суміші (1,3 мкМ у такому ж буфері, що й тестована суміш, на основі сайтів зв'язування), пропускали над чипом і кількісно оцінювали зв'язування.

У таблиці, наведеній нижче, показані результати аналізів перехресного блокування серед різних антитіл. Значення в кожній клітинці таблиці означають кількість зв'язування (в RU), спостережуваного в тому випадку, коли антитіла (1,3 мкМ на основі сайтів зв'язування) або буфер, зазначені у верхньому рядку таблиці, змішували з антитілами (1,3 мкМ на основі сайтів зв'язування) або буфером, зазначеними в першому стовпчику таблиці.

	Буфер	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
Буфер	-0.5	693	428.5	707.3	316.1	649.9
Ab-4	687.7	795.1	1018.2	860.5	869.3	822.5
Ab-13	425.6	1011.3	442.7	1108.4	431.9	1042.4
Ab-A	692.4	833.1	1080.4	738.5	946.2	868.1
Ab-3	305.5	845.1	428.2	952.2	344.4	895.7
Ab-19	618.1	788.6	1022.5	863.3	891.5	658.7

Використовуючи середнє значення зв'язування (в RU) для кожної комбінації антитіл, зазначеної в таблиці вище (оскільки кожна комбінація зустрічається двічі), можна розрахувати відсоток від теоретичного зв'язування для кожної комбінації антитіл. Теоретичне зв'язування розраховують у вигляді суми середніх значень для компонентів кожної тестованої суміші, одержаних при їхньому аналізі окремо (тобто антитіло й буфер).

	Буфер	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
Буфер						
Ab-4			90.75	60.45	85.4	60.75
Ab-13				96.9	58.6	97.6
Ab-A					93.5	65.0
Ab-3						94.4
Ab-19						

Із зазначених вище даних видно, що Ab-4, Ab-A і Ab-19 перехресно блокують одне одне. Подібним чином Ab-13 і Ab-3 перехресно блокують одне одне.

5 Приклад 7

Оснований на ELISA аналіз перехресного блокування

Об'єми рідин, використовуваних у даному прикладі, можуть відповідати об'ємам, звичайно використовуваним в 96-ячковому планшеті для ELISA (наприклад, 50-200 мкл/ямку). У даному прикладі передбачається, що Ab-X і Ab-Y мають молекулярні маси близько 145 кД і мають 2 сайти зв'язування склеростину на молекулу антитіла. Антитілом проти склеростину (Ab-X) покривають (наприклад, 50 мкл, 1 мкг/мл) 96-ячковий планшет для ELISA [наприклад, 96-ячковий мікропланшет із плоским дном для EIA/RIA Corning (продукт № 3590), Corning Inc., Acton, MA] протягом щонайменше однієї години. Після зазначеної стадії покривання розчин антитіла видаляють, планшет промивають один або два рази розчином для промивання (наприклад, PBS і 0,05 % твіном-20) і потім блокують, використовуючи придатний блокуючий розчин (наприклад, PBS, 1 % БСА, 1 % сироватка кози й 0,5 % твін-20) і способи, відомі в даній галузі. Потім, блокуючий розчин видаляють із планшета для ELISA, і у відповідні ямки планшета для ELISA додають друге антитіло проти склеростину (Ab-Y), що тестують відносно здатності перехресно блокувати нанесене у вигляді покриття антитіло, у надлишку (наприклад, 50 мкл розчину 10 мкг/мл) у блокуючому розчині. Потім у відповідні ямки додають обмежену кількість (наприклад, 50 мкл розчину 10 нг/мл) склеростину в блокуючому розчині, і планшет інкубують протягом щонайменше однієї години при кімнатній температурі при струшуванні. Потім планшет промивають 2-4 рази розчином для промивання. Відповідна кількість реагенту для виявлення склеростину [наприклад, біотинільованого поліклонального антитіла проти склеростину, що попередньо піддавали комплексоутворенню з відповідною кількістю кон'югата стрептавідин-пероксидаза хрому (HRP)] у блокуючому розчині додають у планшет для ELISA і інкубують протягом щонайменше однієї години при кімнатній температурі. Потім планшет промивають щонайменше 4 рази розчином для промивання й проявляють із використанням відповідного реагенту [наприклад, субстратів HRP, таких як ТМБ (колориметричний спосіб) або різні люмінесцентні субстрати HRP]. Фоновий сигнал для аналізу визначають у вигляді сигналу, одержуваного в ямках, покритих антитілом (у цьому випадку Ab-X), що містять друге антитіло в розчині (у цьому випадку Ab-Y), тільки буфер для склеростину (тобто без склеростину) і реагенти для виявлення склеростину. Сигнал позитивного контролю в аналізі визначають у вигляді сигналу, що визначається в ямках, покритих антитілом (у цьому випадку Ab-X), що містять тільки буфер для другого антитіла в розчині (тобто без другого антитіла в розчині), склеростин і реагенти для виявлення склеростину. Аналіз ELISA необхідно здійснювати таким чином, щоб сигнал позитивного контролю був щонайменше в 6 разів вище фонового сигналу.

Щоб уникнути артефактів (наприклад, значною мірою відмінних афінностей антитіл Ab-X і Ab-Y стосовно склеростину), у результаті вибору антитіл, які використовують як покривне антитіло або використовують як друге антитіло (конкурента), необхідно провести аналіз перехресного блокування у двох формах:

1) форма 1, коли Ab-X є антитілом, яким покривають планшет для ELISA, і Ab-Y є конкуруючим антитілом, що знаходиться в розчині; і

2) форма 2, коли Ab-Y є антитілом, яким покривають планшет для ELISA, а Ab-X є конкуруючим антитілом, що знаходиться в розчині.

Ab-X і Ab-Y визначають як перехресно блокуючі, якщо при аналізі або у формі 1, або у формі 2 антитіло проти склеростину, що знаходиться в розчині, здатне викликати зменшення від 60 % до 100 %, зокрема від 70 % до 100 % і більш переважно від 80 % до 100 % сигналу визначення склеростину (тобто кількості склеростину, зв'язаного антитілом, використовуваним для покривання), у порівнянні із сигналом визначення склеростину, одержуваним за відсутності антитіла проти склеростину в розчині (тобто в ямках з позитивним контролем).

У тому випадку, коли в ELISA використовують мічений варіант склеростину, такий як His-мічений на N-кінці склеростин (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005, № у каталозі 1406-ST-

025), відповідний тип реагенту для визначення склеростину може включати HRP-мічене анти-His-антитіло. Крім використання His-міченого на N-кінці склеростину, також можна використовувати His-мічений на C-кінці склеростин. Крім того, різні інші комбінації міток і зв'язуючих мітки білків, які відомі в даній галузі, можна використовувати в даному, основаному на ELISA аналізі перехресного зв'язування (наприклад, мітка HA з анти-HA-антитілами; мітка FLAG з анти-FLAG-антитілами; біотинова мітка зі стрептавідином).

Приклад 8

Оснований на клітинах аналіз мінералізації для ідентифікації агентів, здатних антагонізувати активність склеростину

Введення

Мінералізацію клітинами остеобластної лінії в культурі або первинних клітин, або клітинних ліній, використовують як модель утворення кісток *in vitro*. Для того, щоб відбулася мінералізація, потрібно приблизно від одного до шести тижнів, починаючи з індукції диференціювання клітин остеобластної лінії одним або декількома агентами диференціювання. Загальна послідовність подій включає проліферацію клітин, диференціювання, утворення позаклітинного матриксу, дозрівання матриксу й, нарешті, відкладення мінеральної речовини, що належить до кристалізації, й/або відкладення фосфату кальцію. Зазначену послідовність подій, починаючи із проліферації й диференціювання клітин і закінчуючи відкладенням мінеральної речовини, у даному описі називають мінералізацією. Результатом аналізу є вимірювання кальцію (мінералу).

Відкладення мінералу має посилені біофізичні характеристики, тому що після того, як починають утворюватися "кристали-затравки", загальна кількість мінералу, що буде відкладатися у всій культурі, може іноді відкладатися досить швидко, наприклад протягом декількох днів після цього. На тривалість і об'єм відкладення мінералу в культурі частково впливають конкретні використовувані клітини/лінія клітин остеобластної лінії, умови росту, вибір агентів для диференціювання й конкретна партія сироватки, використовувана в середовищі культивування клітин. Для культивування з метою мінералізації клітин/лінії клітин остеобластної лінії необхідно тестувати щонайменше вісім-п'ятнадцять партій сироватки від декількох постачальників, щоб ідентифікувати конкретну партію сироватки, що забезпечує можливість мінералізації.

Клітини MC3T3-E1 (Sudo H et al., *In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria*. J. Cell Biol. 96:191-198) і субклони вихідної лінії клітин можуть утворювати мінерал у культурі при вирощуванні в присутності різних агентів диференціювання. Такі субклони включають MC3T3-E1-BF (Smith E., Redman R., Logg C, Coetzee G., Kasahara N., Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J. Biol. Chem. 275:19992-20001).

Ідентифікація антитіл, що нейтралізують склеростин

Клітини MC3T3-E1-BF використовували для аналізу мінералізації. Аскорбінову кислоту й В-гліцерофосфат використовували для того, щоб індукувати диференціювання клітин MC3T3-E1-BF, яке приводить до відкладення мінеральної речовини. Конкретний протокол скринінгу в 96-ямковому планшеті включав висівання клітин у середовище з наступними сімома замінами середовищ (як додатково описано нижче) протягом 12-денного періоду, при цьому найбільше відкладення мінеральної речовини відбувалося в останні приблизно вісімнадцять годин (наприклад, у ніч з неділі на понеділок). Для будь-якої зазначеної обробки використовували 3 ямки (N=3). Конкретна тривалість і об'єм відкладення мінеральної речовини можуть варіювати почасти залежно від конкретної використовуваної партії сироватки. Контрольні експерименти дозволять урахувати такі варіації, як, загалом, відомо в галузі культивування клітин.

У даній системі аналізу склеростин інгібував одну або кілька подій з послідовності подій, що приводять до відкладення мінералів і включають відкладення мінералів (тобто склеростин інгібував мінералізацію). Антитіла проти склеростину, які здатні нейтралізувати інгібуючу активність склеростину, забезпечували можливість мінералізації культури в присутності склеростину, так що спостерігали статистично значиме збільшення відкладення фосфату кальцію (вимірюваного по кальцію), у порівнянні з кількістю кальцію, вимірюваною в групі, оброблюваній тільки склеростином (тобто без антитіла). Для статистичного аналізу (з використанням MS Excel і JMP) застосовували 1-факторний ANOVA з наступним порівнянням за Даннетом, щоб визначити розходження між групами. Середні значення в групах для кожного набору даних вважали значимо відмінними, коли значення P було менше 0,05 ($P < 0,05$). Типовий результат здійснення даного аналізу показаний на фіг. 22. За відсутності рекомбінантного склеростину миші послідовність подій, що приводять до відкладення мінералів і включають відкладення мінералів, протікає нормально. Рівні кальцію в кожній групі обробки показані у

вигляді середніх значень \pm стандартна помилка середнього (SEM). У даному типовому експерименті рівні кальцію на основі аналізу кальцію становили ~ 31 мкг/мл. Однак, додавання рекомбінантного склеростину миші викликало інгібування мінералізації, і рівень кальцію знижувався на ~ 85 %. Додавання моноклонального антитіла проти склеростину Ab-19 або Ab-4 разом з рекомбінантним склеростином приводило до статистично значимого збільшення відкладення мінералу, в порівнянні із групою, обробленою тільки склеростином, оскільки інгібуюча активність склеростину була нейтралізована кожним з антитіл. Результати даного експерименту показують, що Ab-19 і Ab-4 є нейтралізуючими склеростин моноклональними антитілами (мАт).

На фіг. 23 показаний дуже схожий результат, одержаний з використанням рекомбінантного склеростину людини й двох гуманізованих мАт проти склеростину. На фіг. 24 також показаний дуже схожий результат, одержаний з використанням рекомбінантного склеростину людини й мишачого й гуманізованого мАт проти склеростину, які зазначені.

Антитіла, використовувані для експериментів, показаних на фіг. 22, 23 і 24, мають молекулярні маси близько 145 кД і мають 2 сайти зв'язування склеростину на молекулу антитіла.

Докладний протокол культивування клітин MC3T3-E1-BF описаний нижче.

Результати й середовища

Реагенти	Компанія	№ у каталозі
Альфа-MEM	Cibco-Invitrogen	12571-048
Аскорбінова кислота	Sigma	A4544
Бета-гліцерофосфат	Sigma	G6376
100X пеніцилін-стрептоміцин-глутамін	Cibco-Invitrogen	10378-016
Диметилсульфоксид (ДМСО)	Sigma	D5879 або D2650
Фетальна бичача сироватка (FBS)	Cansera	CS-C08-500 (лот № SF50310)
або фетальна бичача сироватка (FBS)	TerraCell Int.	C8-C08-1000A (лот № SF-20308)

Альфа-MEM звичайно виробляють зі строком придатності 1 рік. Для культивування клітин використовували альфа-MEM, зі строком не більше 6 місяців після дати виготовлення.

Середовище для розмноження (альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін) готували в такий спосіб:

Флакон з FBS об'ємом 500 мл розморожували й стерилізували фільтруванням через фільтр із діаметром пор 0,22 мікрона. 100 мл зазначеної FBS додавали до 1 літра альфа-MEM з наступним додаванням 10 мл 100x пеніциліну-стрептоміцину-глутаміну. Невикористану FBS ділили на аліквоти і повторно заморожували для наступного використання.

Середовище для диференціювання (альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін + 50 мкг/мл аскорбінової кислоти + 10 мМ бета-гліцерофосфат) готували в такий спосіб:

100 мл середовища для диференціювання готували додаванням в 100 мл середовища для розмноження аскорбінової кислоти й бета-гліцерофосфату в такий спосіб:

	Концентрація маточного розчину	Об'єм	Кінцева концентрація
Аскорбінова кислота	10 мг/мл	0,5 мл	100 мкг/мл (50 мкг/мл + 50 мкг/мл)
β -гліцерофосфат	1M	1,0 мл	10 mM

Середовище для диференціювання готували введенням добавок у середовище для розмноження тільки в день, коли середовище для диференціювання збиралися використовувати для культивування клітин. Кінцева концентрація аскорбінової кислоти в середовищі для диференціювання становила 100 мкг/мл, оскільки середовище альфа-MEM вже містило 50 мкг/мл аскорбінової кислоти. Готували маточний розчин аскорбінової кислоти (10 мг/мл) і ділили на аліквоти для заморожування при -80°C . Кожну аліквоту використовували тільки один раз (тобто не заморожували повторно). Готували маточний розчин бета-гліцерофосфату (1 M) і ділили на аліквоти для заморожування при -20°C . Кожну аліквоту заморожували й розморожували максимум 5 разів, перш ніж викинути.

Культивування клітин для розмноження клітин MC3T3-E1-BF

Культивування клітин здійснювали при 37 °C і 5 % CO₂. Створювали банк клітин з метою скринінгу відносно антитіл, що нейтралізують склеростин. Банк клітин створювали в такий спосіб:

Один флакон із замороженими клітинами MC3T3-E1-BF розморожували струшуванням на водяній бані при 37 °C. Розморожені клітини поміщали в 10 мл середовища для розмноження (альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін) у пробірці об'ємом 50 мл і обережно осаджували центрифугуванням протягом 5 хвилин. Потім клітини ресуспендували в 4 мл альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін. Після визначення кількості клітин з використанням барвника трипанового синього й гематометра 1×10^6 клітин поміщали в 50 мл середовища альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін в один флакон T175.

Коли висіяні клітини зливалися в моношар (приблизно на 7 добу), клітини трипсинізували, використовуючи суміш трипсин/EDTA (0,05 % трипсин; 0,53 мМ EDTA), обережно осаджували центрифугуванням протягом 5 хвилин і потім ресуспендували в 5 мл альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін. Після визначення кількості клітин з використанням барвника трипанового синього й гематометра клітини висівали по 1×10^6 клітин в 50 мл середовища альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін на один флакон T175. Кількість флаконів T175, використовуваних для висівання в даній точці, залежала від загальної кількості наявних клітин і необхідної кількості флаконів, яка була необхідна для наступного висівання. Зайві клітини заморожували по $1-2 \times 10^6$ живих клітин/мл в 90 % FBS/10 % ДМСО.

Коли клітини даного висівання зливалися в моношар (приблизно на 3-4 добу), клітини трипсинізували, використовуючи суміш трипсин/EDTA (0,05 % трипсин; 0,53 мМ EDTA), обережно осаджували центрифугуванням протягом 5 хвилин і потім ресуспендували в 5 мл альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін. Після визначення кількості клітин з використанням барвника трипанового синього й гематометра клітини висівали по 1×10^6 клітин в 50 мл середовища альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін на один флакон T175. Кількість флаконів T175, використовуваних для висівання в даній точці, залежала від загальної кількості наявних клітин і необхідної кількості флаконів, яка була необхідна для наступного висівання. Зайві клітини заморожували по $1-2 \times 10^6$ живих клітин/мл в 90 % FBS/10 % ДМСО.

Коли клітини даного висівання зливалися в моношар (приблизно на 3-4 добу), клітини трипсинізували, використовуючи суміш трипсин/EDTA (0,05 % трипсин; 0,53 мМ EDTA), обережно осаджували центрифугуванням протягом 5 хвилин і потім ресуспендували в 5 мл альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін. Після визначення кількості клітин з використанням барвника трипанового синього й гематометра клітини висівали по 1×10^6 клітин в 50 мл середовища альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін на один флакон T175. Кількість флаконів T175, використовуваних для висівання в даній точці залежала від загальної кількості наявних клітин і необхідної кількості флаконів, яка була необхідна для наступного висівання. Зайві клітини заморожували по $1-2 \times 10^6$ живих клітин/мл в 90 % FBS/10 % ДМСО.

Коли клітини даного висівання зливалися в моношар (приблизно на 3-4 добу), клітини трипсинізували, використовуючи суміш трипсин/EDTA (0,05 % трипсин; 0,53 мМ EDTA), обережно осаджували центрифугуванням протягом 5 хвилин і потім ресуспендували в 5 мл альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін. Після визначення кількості клітин з використанням барвника трипанового синього й гематометра клітини заморожували по $1-2 \times 10^6$ живих клітин/мл в 90 % FBS/10 % ДМСО. Одержані заморожені клітини "останнього висівання" використовували для скринінгового аналізу.

Культивування клітин для мінералізації клітин MC3T3-E1-BF.

Культивування клітин здійснювали при 37 °C і 5 % CO₂. Бажано мінімізувати коливання температури й % CO₂ під час культивування клітин з метою мінералізації. Цього можна досягти за допомогою мінімізації періоду часу, протягом якого чашки знаходяться поза інкубатором при відновленні середовища, а також за допомогою мінімізації кількості відкривань й закривань дверей інкубатора під час культивування клітин з метою мінералізації. У зв'язку з цим може бути корисним мАт інкубатор для культури тканин, що призначений винятково для культивування клітин з метою мінералізації (і отже його не відкривають і не закривають більше, ніж це необхідно).

Необхідну кількість флаконів із клітинами "останнього висівання", приготовлених як описано вище, розморожували струшуванням при 37 °C на водяній бані. Розморожені клітини поміщали в 10 мл середовища для розмноження (альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін) у пробірці об'ємом 50 мл і обережно осаджували центрифугуванням протягом 5 хвилин. Потім клітини ресуспендували в 4 мл альфа-MEM/10 % FBS/пеніцилін-стрептоміцин-глутамін. Після

визначення кількості клітин з використанням барвника трипанового синього й гематиметра 2500 клітин висівали в 200 мікролітрах середовища для розмноження на ямку, покритих колагеном І 96-ямкових планшетів (Becton Dickinson Labware, № у каталозі 354407).

Щоб уникнути впливу краю планшета на мінералізацію, клітини не висівали в найбільш віддалених рядах/колонках по краях планшета. Замість цього в такі ямки додавали 200 мікролітрів PBS.

Зразковий спосіб культивування клітин

В описаному нижче способі як початковий день висівання клітин зазначена середа. Якщо як початковий день для висівання клітин використовують інший день тижня, то при цьому використовують розписану по днях схему видалення й додавання середовища в ході всього процесу, яка зазначена нижче. Наприклад, якщо клітини висівають у вівторок, то культуральне середовище не слід видаляти й додавати в першу п'ятницю й суботу, а тільки в другу п'ятницю й суботу. Якщо починати з вівторка, то планшети можна готувати для аналізу кальцію в останню неділю.

Клітини висівали в середовище по 2500 клітин в 200 мкл середовища для розмноження.

У четвер все середовище для розмноження видалляли й додавали 200 мкл середовища для диференціювання.

У п'ятницю видалляли 100 мкл середовища й додавали 100 мкл свіжого середовища для диференціювання.

У понеділок 100 мкл середовища видалляли й додавали 100 мкл свіжого середовища для диференціювання.

У вівторок 100 мкл середовища видалляли й додавали 100 мкл свіжого середовища для диференціювання.

У середу 100 мкл середовища видалляли й додавали 100 мкл свіжого середовища для диференціювання.

У четвер 100 мкл середовища видалляли й додавали 100 мкл свіжого середовища для диференціювання.

У п'ятницю 100 мкл середовища видалляли й додавали 100 мкл свіжого середовища для диференціювання.

У наступний понеділок планшети готували для аналізу кальцію в такий спосіб:

Планшети промивали один раз 10 мМ трис-НCl, рН 7-8. Працюючи під витяжкою додавали по 200 мкл 0,5Н НCl на ямку. Потім планшети заморожували при -80 °С.

Безпосередньо перед вимірюванням кальцію планшети двічі піддавали заморожуванню-розморожуванню, і потім розтирання багатоканальною піпеткою використовували для того, щоб диспергувати вміст планшета. Потім вмісту планшета давали можливість осісти при 4 °С протягом 30 хвилин, і в цей момент витягали відповідну кількість надосаду для вимірювання рівня кальцію з використанням комерційно доступного набору для визначення кальцію. Необмежуваним прикладом набору є набір для визначення кальцію (CPC) Liquicolor, № у каталозі 0150-250, Stanbio Laboratory, Boerne, TX.

У даному аналізі, оснований на клітинах, склеростин інкубує одну або кілька послідовностей подій, які приводять до відкладення мінералу й включають відкладення мінералу (тобто склеростин інкубує мінералізацію). Таким чином, в експериментах, у яких склеростин був включений у конкретний експеримент по культивуванню клітин, рекомбінантний склеростин додавали в культуральні середовища, починаючи з першого четверга й далі щодня зміни середовища. У тих випадках, коли тестували моноклональне антитіло (мАт) проти склеростину відносно здатності нейтралізувати склеростин, тобто забезпечувати мінералізацію за допомогою нейтралізації здатності склеростину інкубувати мінералізацію, мАт додавали в культуральні середовища, починаючи з першого четверга й далі щодня при зміні середовища. Відповідно до протоколу це здійснювали в такий спосіб: мАт попередньо інкубували з рекомбінантним склеростином у середовищі для диференціювання протягом 45-60 хвилин при 37 °С і потім таке середовище використовували для живлення клітин.

Вище описаний 12-денний протокол мінералізації для клітин MC3T3-E1-BF. При використанні таких же реагентів і протоколу зміни середовища для мінералізації вихідних клітин MC3T3-E1 (Sudo H., Kodama H.-A., Amagai Y., Yamamoto S., Kasai S. 1983. In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96:191-198), які автори одержали з банку клітин RIKEN (RCB 1126, RIKEN BioResource Center 3-M Koyada, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0074 Japan), був потрібний більш тривалий період (усього 20 днів для мінералізації), ніж для клітин MC3T3-E1-BF. Мінералізацію вихідних клітин MC3T3-E1 інгібували рекомбінантним склеростином, і таке інгібування блокували, використовуючи нейтралізуюче склеростин антитіло.

Приклад 9

Антитіло проти склеростину захищає від індукованої запаленням втрати кісткової маси в моделі коліту у мишей SCID, основаної на пересадженні CD4CD45RB^{high}

Суть моделі

- 5 Ін'єкція підгрупи CD45RB^{high} Т-клітин CD4+ мишам C.B-17 scid призводить до хронічного запалення кишечника з характерними симптомами, подібними до симптомів запального захворювання кишечника у людини (IBD). Діарея й виснаження спостерігаються через 3-5 тижнів після пересадження клітин з важкою інфільтрацією лейкоцитів в ободову кишку, що супроводжується гіперплазією епітеліальних клітин і утворенням гранульоми. У мишей C.B-17 scid, які одержують аналогічну підгрупу клітин CD4+, таких, які експресують CD45RB^{low}, не спостерігається коліт, і вони мають приріст маси, невідмінний від мишей SCID, яким не проводили ін'єкцію. Симптоми коліту в моделі коліту на основі перенесення Т-клітин CD4+CD45RB^{high} супроводжуються зниженням мінеральної щільності кісток (BMD), очевидно, в основному внаслідок запальних механізмів, а не внаслідок порушення усмоктування їжі (Burgue, F. R. et al., Gut 54:78-86, 2005).

Індукція коліту й індукованої запаленням втрати кісткової маси

- 20 Селезінки збирали від самок мишей balb/c і протирали через сито для одержання клітин, що має комірки 70 мкм. Потім популяцію CD4+ збагачували негативною селекцією за допомогою кульок Dynabeads, використовуючи антитіла проти B220, MAC-1, CD8 і I-A^d. Потім збагачену популяцію фарбували антитілом проти CD4, кон'югованим з ФІТЦ, і антитілом проти CD45RB, кон'югованим з PE, і фракціонували на популяції CD4+CD45RB^{high} і CD4+CD45RB^{low} сортуванням на основі двох фарбувань у пристрої MoFlo (Dakocytometry). Популяції CD45RB^{high} і CD45RB^{low} визначали як найбільш яскраво забарвлені 40 % і найбільш тьмяно забарвлені 20 % клітини CD4+, відповідно. Потім 5×10⁵ клітин ін'єктували внутрішньочеревинно мишам C.B-17 scid в 0 день, і розвиток коліту контролювали по появі рідкого випорожнення або діареї й втраті маси. Вимірювання мінеральної щільності кісток проводили наприкінці дослідження (88 день).

Вплив обробки антитілами проти склеростину на симптоми коліту й BMP

- 30 Ab-A IgG вводили в дозі 10 мг/кг підшкірно, починаючи із дня перед пересадженням клітин CD4+CD45RB^{high}, і проводили порівняння з мишами, які одержували антитіло для негативного контролю 101.4, яке також вводять у дозі 10 мг/кг підшкірно. Далі дози антитіл вводили щотижня. Групу мишей, які одержували непатогенні клітини CD4+CD45RB^{low} і яким вводили дозу 10 мг/кг 101.4, досліджували як контроль. Наприкінці дослідження (88 день) вимірювали мінеральну щільність кісток і брали зрізи ободової кишки для аналізу інфільтрації клітин і оцінки гістологічного ушкодження.

- 35 а) Відсутність впливу на симптоми коліту

Обробка Ab-A не впливала на типові симптоми коліту, такі як втрата маси й інфільтрація запальних клітин в ободову кишку. Подібним чином не було ослаблення гістологічного ушкодження в ободовій кишці після обробки Ab-A.

- 40 б) Інгібування індукованої запаленням втрати мінеральної щільності кісток. На 88 день після пересадження клітин мишам C.B-17 scid вимірювали мінеральну щільність кісток (загальна BMD, BMD хребців і BMD стегнової кістки). У порівнянні з контрольними мишами, які одержували непатогенні клітини CD4+CD45RB^{low}, миші, які одержували Т-клітини CD4+CD45RB^{high} і негативне контрольне антитіло 101.4, мали знижену мінеральну щільність кісток, як показано на фіг. 25. Навпаки, зниження BMD не відзначали після обробки Ab-A. 45 Вимірювання загальної BMD, BMD хребців і стегнової кістки були значимо вище у мишей, що одержували Т-клітини CD4+CD45RB^{high} і були оброблені Ab-A, ніж у мишей, що одержували Т-клітини CD4+CD45RB^{high} і були оброблені 101.4 (P<0,001 на підставі критерію для множинного порівняння Бонферроні).

Приклад 10

- 50 Основане на KINEXA визначення афінності (K_D) антитіла проти склеростину відносно склеростину людини

- Афінність декількох антитіл проти склеростину відносно склеростину людини оцінювали в аналізі рівноважного зв'язування розчинених речовин з використанням KinExA® 3000 (Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID). Для таких вимірів кульки Reacti-Gel 6x (Pierce, Rockford, IL) 55 попередньо покривали 40 мкг/мл склеростину людини в 50 mM Na₂CO₃, pH 9,6, при 4 °C протягом ночі. Потім кульки блокували 1 мг/мл БСА в 1 М трис-HCl, pH 7,5 при 4 °C протягом двох годин. 10 nM, 30 nM або 100 nM антитіла змішували з різними концентраціями склеростину людини в діапазоні концентрацій від 0,1 nM до 1 nM і врівноважували при кімнатній температурі протягом 8 годин в PBS з 0,1 мг/мл БСА й 0,005 % P20. Потім суміш пропускали через покриті 60 склеростинном людини кульки. Кількість зв'язаного з кульками антитіла проти склеростину

- кількісно оцінювали, використовуючи флуоресцентно Cy5-мічене антитіло кози проти IgG миші або флуоресцентно Cy5-мічене антитіло кози проти IgG людини (Jackson Immuno Research, West Grove) для зразків антитіл миші або людини, відповідно. Кількісна міра флуоресцентного сигналу була пропорційна концентрації вільного антитіла проти склеростину в кожній реакційній суміші в рівновазі. Рівноважну константу дисоціації (K_D) одержували на основі нелінійної регресії кривих конкуренції, використовуючи модель гомогенного зв'язування в одному сайті для п-кривих, запропоновану в комп'ютерній програмі KinExA Pro. Результати аналізу KinExA для вибраних антитіл підсумовані в наведеній нижче таблиці.

Антитіла	Антиген	K_D (пМ)	95% довірчий інтервал
Ab-13	Склеростин людини	0,6	0,4~0,8 пМ
Ab-4	Склеростин людини	3	1,8~4 пМ
Ab-19	Склеростин людини	3	1,7~4 пМ
Ab-14	Склеростин людини	1	0,5~2 пМ
Ab-5	Склеростин людини	6	4,3~8 пМ
Ab-23	Склеростин людини	4	2,1~8 пМ

Приклад 11

Спосіб Biacore для визначення афінності гуманізованого антитіла проти склеростину відносно склеростину людини

Способом Biacore спостерігають зв'язування між біомолекулами в реальному часі й без необхідності в міченні. Одну із взаємодіючих молекул, називану лігандом, або безпосередньо іммобілізують, або уловлюють на іммобілізованій поверхні, тоді як інша взаємодіюча молекула, називана аналітом, проходить із потоком розчину над поверхнею з іммобілізованою молекулою. Датчик реєструє зміну маси сенсорної поверхні в міру того, як аналіт зв'язується з лігандом з утворенням комплексу на поверхні. Одержувані дані відповідають процесу асоціації. Процес дисоціації спостерігають, коли аналіт заміняють буфером. В аналізі афінності Biacore лігандом є антитіло проти склеростину, а аналітом є склеростин.

Прилад

Biacore® 3000, Biacore AB, Uppsala, Sweden

Сенсорний чип

CM5 (чистий для аналізу), номер у каталозі: BR-1001-14, Biacore AB, Uppsala, Sweden. Чипи зберігали при 4 °C.

BIA-нормалізуючий розчин

70 % (мас/мас.) гліцерин. Частина набору BIAmaintenance, номер у каталозі: BR-1002-51, Biacore AB, Uppsala, Sweden. Набір BIAmaintenance зберігали при 4 °C.

Набір для зв'язування амінів

Номер у каталозі: BR-1000-50, Biacore AB, Uppsala, Sweden. Гідрохлорид етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC). Готовили в концентрації 75 мг/мл у дистильованій воді й зберігали у вигляді аліквот по 200 мкл при -70 °C.

N-гідроксисукцинімід (NHS). Готовили в концентрації 11,5 мг/мл у дистильованій воді й зберігали у вигляді аліквот по 200 мкл при -70 °C.

1 M гідрохлорид етаноламіну - NaOH, pH 8,5. Зберігали у вигляді аліквот по 200 мкл при -70 °C.

Буфери

Робочий буфер для іммобілізації уловлюючого антитіла; HBS-EP (0,01 M HEPES, pH 7,4, 0,15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % поверхнево-активної речовини P20). Номер у каталозі: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sweden. Буфер зберігали при 4 °C.

Буфер для іммобілізації: Ацетат 5,0 (10 mM ацетат натрію, pH 5,0). Номер у каталозі: BR-1003-51, Biacore AB, Uppsala, Sweden. Буфер зберігали при 4 °C.

Робочий буфер для аналізу зв'язування: HBS-EP (0,01 M HEPES, pH 7,4, 0,15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0,005 % поверхнево-активна речовина P20, номер у каталозі: BR-1001-88, Biacore AB, Uppsala, Sweden) з додаванням CM-декстрану в концентрації 1 мг/мл (номер у каталозі 27560, Fluka BioChemika, Buchs, Switzerland). Буфер зберігали при 4 °C.

Пастка для ліганду

Афінно очищений P(ab')₂-фрагмент антитіла кози проти IgG людини, специфічний до Fc-фрагмента. Jackson ImmunoResearch Inc. (Pennsylvania, USA). Номер у каталозі: 109-006-098. Реагент зберігали при 4 °C.

Ліганд

Гуманізовані антитіла проти склеростину людини Ab5, Ab14 і Ab20.

Аналіт

Рекомбінантний склеростин людини. Аліквоти зберігали при -70°C і розморожували один раз для кожного аналізу.

Розчин для регенерації

5 40 мМ HCl, приготовлений розведенням у дистильованій воді з 11,6 М маточного розчину (BDH, Poole, England. Номер у каталозі: 101254H).

5 мМ NaOH, приготовлений розведенням у дистильованій воді з 50 мМ маточного розчину. Номер у каталозі: BR-1003-58, Biacore AB, Uppsala, Sweden.

Спосіб аналізу

10 Форма аналізу полягала в уловлюванні антитіла проти склеростину іммобілізованим антитілом проти IgG-Fc людини й потім титруванні склеростином поверхні з іммобілізованими антитілами. Приклад способу наведений нижче:

BIA (аналіз взаємодії біомолекул) здійснювали, використовуючи Biacore 3000 (Biacore AB). Афінно очищений P(ab')₂-фрагмент антитіла кози проти IgG людини, специфічний для Fc-фрагмента (Jackson ImmunoResearch) іммобілізували на сенсорному чипі CM5 за допомогою хімічної реакції зв'язування амінів до рівня іммобілізації, що дає сигнал ~4000 одиниць (RU). Буфер HBS-EP (10 мМ HEPES, pH 7,4, 0,15 М NaCl, 3 мМ EDTA, 0,005 % поверхнево-активної речовини P20, Biacore AB), що містить 1 мг/мл CM-декстрану, використовували як робочий буфер при швидкості потоку 10 мкл/хв. Ін'єкцію 10 мкл антитіл проти склеростину в концентрації ~5 мкг/мл використовували для уловлювання іммобілізованим антитілом проти IgG-Fc людини. Рівні уловлювання антитіл звичайно становили 100-200 RU. Проводили титрування склеростином іммобілізованих антитіл проти склеростину в різних концентраціях зі швидкістю потоку 30 мкл/хв. Поверхню регенерували двома ін'єкціями по 10 мкл 40 мМ HCl, потім ін'єкцією 5 мкл 5 мМ NaOH зі швидкістю потоку 10 мкл/хв.

25 Криві зв'язування, одержані після вирахування фону, аналізували, використовуючи комп'ютерну програму BIA evaluation (версія 3.2), дотримуючись стандартних процедур. Кінетичні параметри визначали на основі алгоритму пригонки.

Кінетичні дані й розраховані константи дисоціації наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Афінність антитіл проти склеростину відносно склеростину

Антитіло	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	k_d (нМ)
Ab-5	1,78E+06	1,74E-04	97,8
Ab-14	3,30E+06	4,87E-06	1,48
Ab-20	2,62E+06	4J6E-05	15,8

Приклад 12

Тестування in vivo моноклональних антитіл проти склеростину у макак-крабодів

У даному 2-місячному дослідженні використовували тридцять три самки макак-крабодів приблизно 3-5-річного віку (Macaca fascicularis). У дослідженні були включені 11 груп:

35 Група 1: наповнювач (N=4)

Група 2: Ab-23 (N=2, доза 3 мг/кг)

Група 3: Ab-23 (N=3, доза 10 мг/кг)

Група 4: Ab-23 (N=3, доза 30 мг/кг)

Група 5: Ab-5 (N=3, доза 3 мг/кг)

40 Група 6: Ab-5 (N=3, доза 10 мг/кг)

Група 7: Ab-5 (N=3, доза 30 мг/кг)

Група 8: Ab-14 (N=3, доза 3 мг/кг)

Група 9: Ab-14 (N=3, доза 10 мг/кг)

Група 10: Ab-14 (N=3, доза 30 мг/кг)

45 Група 11: паратиреоїдний гормон (1-34) [PTH(1-34)] (N=3, доза 10 мкг/кг)

Всі дози вводили підшкірно. Дози PTH (1-34) вводили щодня, дози моноклональних антитіл (мАт) вводили двічі (першу дозу на початку дослідження, а другу дозу в часовій точці - один місяць). Для оцінки параметрів кісток (наприклад, мінеральної щільності кісток) здійснювали рQСТ (периферичну кількісну комп'ютерну томографію) і сканування DXA (двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія) перед початком дослідження (щоб одержати значення вихідного рівня) і через місяць (перед введенням другої дози мАт), і, нарешті, наприкінці дослідження (часова точка 2 місяці), і в цій часовій точці мавп піддавали розтину для додаткового аналізу

(наприклад, гістоморфометричного аналізу). Тварин мітили флуорохромом (14, 24, 47 і 57 дні) для динамічної гістоморфометрії. Сироватку збирали в різних часових точках під час дослідження [1 день перед введенням дози (день введення першої дози мАт), 1 день через дванадцять годин після введення дози, 2 день, 3 день, 5 день, 7 день, 14 день, 21 день, 28

день, 29 день через дванадцять годин після введення дози (29 день - день введення другої й останньої дози мАт), 30 день, 31 день, 33 день, 35 день, 42 день, 49 день і 56 день].

Вимірювали три, пов'язаних з кістками, біомаркери сироватки, використовуючи комерційно доступні набори;

Остеокальцин (OC) (набір для радіоімунаналізу остеокальцину DSL; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA).

N-кінцевий пропептид проколагену типу I (P1NP) (набір для радіоімунаналізу P1NP; Orion Diagnostica, Espoo, Finland).

Отелопептидні фрагменти а 1-ланцюгів колагену типу I (sCTXI) (ELISA сироватки CrossLaps®; Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Denmark).

При скануванні, за допомогою pQCT і DXA, одержали дані про різні параметри кісток (включаючи мінеральну щільність кісток (BMD) і вміст мінеральних речовин у кістках) у різних місцях кістяка (включаючи метафіз і діафіз великогомілкової кістки, метафіз і діафіз променевої кістки, шийку стегна, поперекові хребці). Аналіз одержаних даних про кістки (зміна у відсотках від вихідного рівня для кожної тварини) і даних, що мають відношення до анаболічних біомаркерів сироватки (OC, P1NP) (зміна у відсотках від вихідного рівня для кожної тварини), виявив статистично значимі збільшення, в порівнянні із групою, обробленою наповнювачем, декількох параметрів у деяких часових точках і при декількох дозах кожного мАт. Одержані дані про параметри кісток, дані про біомаркери у сироватці, а також гістоморфометричні дані показали, що кожне з 3 мАт (Ab-23, Ab-5 і Ab-14) здатне нейтралізувати склеростин у макак-крабоїдів. Найбільш висока така активність спостерігалася у випадку антитіл Ab-23 і Ab-5, особливо при найбільш високій дозі (30 мг/кг), з явним збільшенням остеогенезу (анаболічна дія), а також чистим приростом у кістках (наприклад, BMD). Статистично значимі збільшення параметрів кісток і анаболічних гістоморфометричних параметрів також виявлені для групи позитивного контролю (PTH (1-34)).

Маркери остеогенезу в сироватці (P1NP, остеокальцин) зростали ($p < 0,05$, у порівнянні з наповнювачем (VEN)), у різних часових точках і при різних дозах, але особливо в групі, обробленій антитілами Ab-23 і Ab-5 у дозі 30 мг/кг. Гістоморфометричний аналіз виявив значне збільшення ($p < 0,05$, у порівнянні з VEN, швидкості остеогенезу в спонгіозній кістці поперекового хребця й проксимальної частини великогомілкової кістки (до 5-кратного збільшення), а також ендокортикальної поверхні середньої третини стегнової кістки (до 10-кратного збільшення) при більш високих дозах Ab-23 і Ab-5. Товщина трабекулярної кістки збільшувалася при високій дозі Ab-23 і Ab-5 у поперекових хребцях ($> 60\%$, $p < 0,05$, у порівнянні з VEN). До кінця дослідження (2 місяці) поверхнева BMD, у вигляді зміни у відсотках від вихідного рівня, збільшувалася ($p < 0,05$, у порівнянні з VEN) у шийці стегна, ультрадістальному відділі променевої кістки (Ab-23, 30 мг/кг) і поперекових хребцях (Ab-5, 30 мг/кг). Збільшення поверхневої BMD у поперекових хребцях супроводжувалося збільшенням міцності хребців (97 % збільшення при максимальному навантаженні на хребці у випадку Ab-23, 30 мг/кг; $p < 0,05$, у порівнянні з VEN); значення вихідних рівнів поверхневої BMD поперекового відділу перед введенням дози мАт були статистично подібні у всіх групах. На закінчення, короткочасне введення нейтралізуючих склеростин мАт макам-крабоїдам частково приводило до збільшення остеогенезу, BMD і міцності кісток хребта.

Виходячи з вищесказаного, буде зрозуміло, що, хоча в даній публікації з метою ілюстрації описані конкретні варіанти здійснення винаходу, можуть бути здійснені різні модифікації, не відходячи від суті й не виходячи за рамки обсягу винаходу. Відповідно, винахід не обмежений нічим, крім прикладеної формули винаходу. Всі публікації, опубліковані заявки на видачу патенту й патентні документи, що згадують у даному описі, включені в даний опис у вигляді посилання.

<110>UCB S.A.

Amgen, Inc.

<12 0>Агенти, що зв'язують склеростин

<130>60117-225

<150>

<151>2006-04-25

<150>

<151>2006-04-17
 <150>60/782,244
 <151>2006-03-13
 <150>60/776,847
 5 <151>2006-02-24
 <150>60/667,583
 <151>2005-05-03
 <160>396
 <170>
 10 FastSEQ for Windows Version 4.0
 <210>1
 <211>190
 <212>БІЛОК
 <213>Homo sapiens
 15 <400>1
 Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
 20 25 30
 Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
 35 40 45
 Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 50 55 60
 Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
 65 70 75 80
 Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
 85 90 95
 Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
 100 105 110
 Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
 115 120 125
 Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 130 135 140
 Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 145 150 155 160
 Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
 165 170 175
 Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 180 185 190
 20 <210>2
 <211>14
 <212>БІЛОК
 <213>Homo sapiens
 <400>2
 Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5 10
 25 <210>3
 <211>18
 <212>БІЛОК

<213>Homo sapiens
 <400> 3
 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro
 1 5 10 15
 Ala Arg
 <210>4
 5 <211>16
 <212>БЛОК
 <213>Homo sapiens
 <400>4
 Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
 1 5 10 15
 10 <210>5
 <211>12
 <212>БЛОК
 <213>Homo sapiens
 <400>5
 Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1 5 10
 15 <210>6<211>26
 <212>БЛОК
 <213>Homo sapiens
 <400>6
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
 20 20 25
 <210>7
 <211>214
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 25 <400>7
 Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
 20 25 30
 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210>8<211>645<212>ДНК

<213>Mus musculus<400>8

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60
 atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatTTaa actgggtttca gcaaaaacca 120
 ggggaaggctc ctaagctcct gatctatggg tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240
 gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcacaa ctgtatccat cttccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210>9

<211>236

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>9

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

Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln
100 105 110
His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140
Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
145 150 155 160
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
165 170 175
Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190
Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
195 200 205
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
210 215 220
Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210>10

<211>711

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>10

atgaacacga gggccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctggtt tttaggtgcc 60
agatgtgatg tccagatgat tcagttccca tctcctctgt ctgcatcttt gggagacata 120
gtcaccatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
aaaccaggga aggtctctaa gctcctgatc tatggttcaa gcaacttgga agatgggggc 240
ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
gaggatgaag atctggcaac ttattttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480
ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
gtcctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210>11

<211>443

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>11

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	His
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Ser	Gly	Glu	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Ile	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Ile	Arg	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Asp	Asp	Tyr	Asp	Ala	Ser	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
		100						105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr
		115						120					125		
Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp
145					150					155				160	
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
			165					170						175	
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		180						185					190		
Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
		195					200				205				
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys
	210					215					220				
Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
225					230					235				240	
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr
			245					250					255		
Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser
			260					265					270		

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg
275 280 285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
290 295 300
Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
305 310 315 320
Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335
Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu
340 345 350
Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
355 360 365
Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
370 375 380
Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr
385 390 395 400
Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
405 410 415
Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430
Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210>12

<211>1332

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>12

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggccttc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc ggggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccttggat ctgctgcca aactaactcc 420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccttg agccagtgac agtgacctgg 480
aactctggat cctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacggtt cccacccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gccaggggat 660
tgttggttga agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggg ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc cggggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttcccc tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatt cagggtcaac 960

agtcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcaagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtgggaat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga 1332

<210>13

<211>462

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>13

Met Arg Cys Arg Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Thr
20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp His Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
130 135 140
Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
145 150 155 160
Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175
Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190
Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
195 200 205
Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220
Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
225 230 235 240

5

10

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
245 250 255
Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
260 265 270
Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
275 280 285
Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
290 295 300
Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
305 310 315 320
Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
325 330 335
Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
340 345 350
Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
355 360 365
Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
370 375 380
Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
385 390 395 400
Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp
405 410 415
Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
420 425 430
Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
435 440 445
Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460

5

<210>14

<211>1389

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>14

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 480

10

```

gtgacctgg gatgcctggt caagggctat ttcctgagc cagtgcagc gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcctagctg tctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtccctctc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
ggttgtaagc ctgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
aagcccaagg atgtgctcac cttactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaagtcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gacagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga 1389

```

<210>15

<211>218

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>15

```

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

```

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210>16

<211>657

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>16

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggtac 120
 cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
 gggatcccag ccagggttag tggcaatggg tctgggacag acttcacct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttccccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
 aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210>17

<211>238

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>17

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

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210>18

<211>717

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>18

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggg 60
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggtac 180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcctctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gggatcccag ccagggttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgetgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcggtc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210>19

<211>449

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>19

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Cys
			20					25					30		
Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Phe	Asn	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Ser	His	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Gly	Arg	Val	Pro	Trp	Asp	Ala	Met
		100						105					110		
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr
		115					120				125				
Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr
	130					135					140				
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu
145				150					155					160	
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His
			165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser
		180						185				190			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn
	195					200						205			
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro
	210					215					220				
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser
225				230					235					240	
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr
			245					250					255		

Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

5

<2x0>20

<211>1350

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>20

10

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg ctcttgata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaatacctt tcaacgggtgg tactacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
 tattacttgc atggttagagt cccttgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
 gtcacccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgcccaaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggtca ttccctgag 480
 ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540

gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccttc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc cacccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcaagtga acttcccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210>21

<211>468

<2*2>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>21

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15
Val Tyr Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp
115 120 125
Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135 140
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145 150 155 160
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
180 185 190

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

5

465

<210>22

<211>1407

<212>ДНК

<213>Mus mausculus

10

<400>22

atgggatgga actggatctt tctcttctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac 240
cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat 360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccccaaacta actccatggt gaccctggga tgccctggta agggctattt cctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tccccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgctgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcca gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgtcacca ttactctgac tcctaaggctc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaataactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

5

<210>23

<211>217

<212>БЛОК

<213>Химера кролик-миша

<400>23

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

1

5

10

15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn

20

25

30

Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35

40

45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

10

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
 85 90 95
 Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
 100 105 110
 Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
 115 120 125
 Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
 145 150 155 160
 Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
 180 185 190
 Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
 195 200 205
 Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210>24

<211>654

<212>ДНК

<213>Химера кролик-миша

<400>24

gcgcaagtgc tgacccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc agtccagtcg gagtggttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
 aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctgggggtc 180
 ccategcggt tcaagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240
 cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300
 ttcggcggag ggaccgaggt ggtgggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
 ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
 aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480
 ggcgctctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654

<210>25<211>239

<212>БЛОК

<213>Химера кролик-миша

<400>25

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
20 25 30
Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
35 40 45
Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
65 70 75 80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
85 90 95
Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
115 120 125
Val Val Val Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130 135 140
Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
145 150 155 160
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
165 170 175
Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
180 185 190
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
195 200 205
Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
210 215 220
Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

5

<210>26

<211>720

<212>ДНК

<213>Химера кролик-миша

<400>26

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc 60
acatttgctg aagtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctgggtt 180
cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
ggggtcccat cgcgggttcag tggcagtggg tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360

tatgcttttcg gcgaggaggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
 ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
 caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
 agcagcaccg tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
 gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210>27

<211>433

<212>БІЛОК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Гуманізоване антитіло

<400>27

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Trp
 20 25 30
 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu Lys Met Thr
 65 70 75 80
 Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Trp
 85 90 95
 Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 100 105 110
 Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 115 120 125
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 145 150 155 160
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 165 170 175
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 180 185 190
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 195 200 205
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 210 215 220
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr

10

225 230 235 240
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 245 250 255
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 260 265 270
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 275 280 285
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290 295 300
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 305 310 315 320
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 325 330 335
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 340 345 350
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 355 360 365
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 370 375 380
 Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 385 390 395 400
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 405 410 415
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 420 425 430

Lys

<210>28

<211>1302

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Гуманізоване антитіло

<400>28

cagtcgctgg aggagtcgag gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc 60
 tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120
 ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc 180
 tgggcaaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240
 agtctgacga ccggggacac ggcccggttat ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300
 caaggcacc ctcgtaccgt ctcgagcgt tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360
 gccctggat ctgctgccca aactaactcc atgggtgacc tgggatgcct ggtcaagggc 420
 tatttcctg agccagtgac agtgacctg aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac 480

accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540
 tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc 600
 aaggtggaca agaaaattgt gccagggat tgtgggtgta agccttgcat atgtacagtc 660
 ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
 ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta gacatcagca aggatgatcc cgagggtccag 780
 ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
 cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt gaacttcccc tcatgcacca ggactggctc 900
 aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
 accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020
 aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttccct 1080
 gaagacatta ctgtggagtg gcagtggagt gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
 cagccccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
 agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac 1260
 caccatactg agaagagcct ctcccactct cctggtaaag ga 1302

<210>29

<211>452

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Гуманізоване антитіло

<400>29

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

```

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

```

5

<210>30

<211>1359

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

10

<223>Гуманізоване антитіло

<400>30

```

atgggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact ggggccgcca ggtccagg 180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggtg ggacggacta cgcgagctgg 240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt 300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatttc tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa 360
ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc 420
cctggatctg ctgccc aaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggg caagggtat 480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
ttcccagctg tctgcagtc tgacctctac actctgagca gtcagtgac tgtccctcc 600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccgccag cagcaccaag 660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca 720
gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgtcac cattactctg 780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccg ggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca ctttcgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctgggtcaat 960
ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag 1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa 1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaatga 1359

```

5

<210>31

<211>213

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>31

```

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

```

10

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210>32

<211>642

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>32

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
 ctaatctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttctgtggact gggtccagca gaagccaggc 120
 acttctccca aacgtctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180
 ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacggtt cggtgctggg 300
 accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
 agtgagcagt taacatctgg aggtgctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
 aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
 agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
 accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
 acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210>33

<211>235

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>33

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Val Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile
 20 25 30

Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
50 55 60
Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
65 70 75 80
Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
100 105 110
Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140
Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
165 170 175
Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190
Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
195 200 205
Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
210 215 220
Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210>34

<211>708

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>34

atgcattttc aagtcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
agagggcaaa ttgttctcac ccagtctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcacccata tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
ccaggcactt ctcccaaacy ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtcctt 240
gctcgcttca gtggcggtgg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc caggttcggt 360
gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccctaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgct 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660

acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag

708

<210>35

<211>449

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>35

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys Asn Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn Ser Gln Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 130 135 140
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 210 215 220
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 245 250 255
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285

10

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210>36

<211>1350

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>36

cagggtactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg 60
 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 caccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180
 tataaccag tctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta 240
 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
 gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actggggtca aggaacctca 360
 gtcacgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc cctggatct 420
 gctgccc aaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
 ccagtgcag tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac ctcccagct 540
 gtctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatccc aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccata atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
 ttcaaattgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tgcagaaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

<210>37

<211>468

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>37

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
 20 25 30
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
 50 55 60
 Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr
 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
 85 90 95
 Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
 100 105 110
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
 115 120 125
 Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys

465

<210>38

<211>1407

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>38

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
 gttactctga aagagtctgg ccttgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120
 tgttctttct ctgggttttc actgagcact tctggtagtg gtgtaggctg gattcgtcac 180
 ccatcaggga agaactctga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat 240
 aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360

gacttttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccccaaacta actccatggc gacctgga tgccctggca agggctatct cctgagcca 540
gtgacagtga cctggaaactc tggatccctg tccagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagctcg acctctacac tctgagcagc tcagtgaact tccccctcag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatga cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccgga aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtgccagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
acagatggct ctacttctgt ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctggggaggca 1320
ggaaataactt tcacctgtct tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210>39

<211>5

5 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>39

Asp His Tyr Met Ser

1

5

<210>40

10 <211>17

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>40

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

15 <210>41

<211>10

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>41

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr

20

1

5

10

<210>42

<211>11

<212>БЛОК

25 <213>Mus musculus

<400>42

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn

1

5

10

<210>43
 <211>7
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 5 <400>43
 Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp
 1 5
 <210>44
 <211>9
 <212>БЛОК
 10 <213>Mus musculus
 <400>44
 Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210>4S
 <211>S
 15 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>45
 Asp Cys Tyr Met Asn
 1 5
 <210>46
 20 <211>17
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>46
 Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 25 Gly
 <210>47
 <211>16
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 30 <400> 47
 Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15
 <210>48
 <211>15
 <212>БЛОК
 35 <213>Mus musculus
 <400>48
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
 1 5 10 15
 <210>49
 <211>7
 40 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>49
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210>50
 45 <211>9
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5
<210>51
<211>5
<212>БЛОК
5 <213>Химера кролик-миша
<400>51
Ser Tyr Trp Met Asn
1 5
<210>52<211>16
<212>БЛОК
10 <213>Химера кролик-миша
<400>52
Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15
<210>53
<211>4
15 <212>БЛОК
<213>Химера кролик-миша
<400>53
Asn Trp Asn Leu
1
<210>54
20 <211>13
<212>БЛОК
<213>Химера кролик-миша
<400>54
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
1 5 10
25 <210>55
<211>7
<212>БЛОК
<213>Химера кролик-миша
<400>55
Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
1 5
30 <210>56
<211>10
<212>БЛОК
<213>Химера кролик-миша
35 <400>56
Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala
1 5 10
<210>57
<211>7
<212>БЛОК
40 <213>Mus musculus
<400>57
Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5
<210>58
<211>16
45 <212>БЛОК
<213>Mus musculus
<400>58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 <210>59
 <211>14
 <212>БЛОК
 5 <213>Mus musculus
 <400>59
 Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210>60
 <211>10
 10 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>60
 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp
 1 5 10
 15 <210>61
 <211>7
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>61
 Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe
 1 5
 20 <210>62
 <211>9
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>62
 Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr
 1 5
 25 <210>63
 <211>20
 <212>БЛОК
 <213>Homo sapiens
 30 <400>63
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Ser
 20
 <210>64
 <211>20
 <212>БЛОК
 35 <213>Homo sapiens
 <400> 64
 Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
 1 5 10 15
 Arg Pro Ser Gly
 20
 <210>65
 <211>20
 40 <212>БЛОК
 <213>Homo sapiens
 <400>65

Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
1 5 10 15
Pro Ser Gly Pro
20
<210>66
<211>20
<212>БЛОК
5 <213>Homo sapiens
<400>66
Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
1 5 10 15
Ser Gly Pro Asp
20
<210>67<211>20<212>БЛОК
<213>Homo sapiens <400>67
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
1 5 10 15
Gly Pro Asp Phe
10 20
<210>68
<211>20
<212>БЛОК
<213>Homo sapiens
15 <400>68
Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly
1 5 10 15
Pro Asp Phe Arg
20
<210>69
<211>20
<212>БЛОК
20 <213>Homo sapiens
<400>69
Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro
1 5 10 15
Asp Phe Arg Cys
20
<210>70
<211>14
25 <212>БЛОК
<213>Homo sapiens
<400>70
Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys
1 5 10
<210>71
30 <211>7
<212>БЛОК
<213>Homo sapiens
<400>71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 1 5
 <210>72
 <211>8
 <212>БЛОК
 5 <213>Homo sapiens
 <400>72
 Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5
 <210>73
 <211>7
 10 <212>БЛОК
 <213>Homo sapiens
 <400>73
 Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5
 15 <210>74<211>399
 <212>ДНК
 <213>Штучна послідовність
 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>74
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtcctc ccgccagcgt aggcgatcgt 120
 gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180
 cagcaaaaaac cgggcaaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
 ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcgggtactg actttaccct cacaatttcg 300
 tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttacia cgatgtgatt 360
 20 tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt 399
 <210>75
 <211>133
 <212>БЛОК
 <213>Штучна послідовність
 25 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>75
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser

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

130
 <210>76
 <211>393
 <212>ДНК
 5 <213>Штучна послідовність
 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>76

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccaactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagtcttg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgag gcaggcacct 180
 ggggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
 tgggcaaaagg gccgtttcac catttccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
 atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
 tggggtcaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

10 <210>77
 <211>131
 <212>БЛОК
 <213>Штучна послідовність
 <220>
 15 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>77

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

	50		55		60											
	Glu	Trp	Val	Gly	Thr	Ile	Asp	Ser	Gly	Gly	Arg	Thr	Asp	Tyr	Ala	Ser
	65			70					75						80	
	Trp	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr
				85					90					95		
	Met	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Arg	Tyr
				100					105					110		
	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asn	Trp	Asn	Leu	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
				115					120					125		
	Val	Ser	Ser													
				130												
	<210>	78														
	<211>	11														
	<212>	БІЛОК														
5	<213>	Mus musculus														
	<400>	78														
	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn					
		1			5					10						
	<210>	79														
	<211>	7														
10	<212>	БІЛОК														
	<213>	Mus musculus														
	<400>	79														
	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	Leu	Ser									
		1			5											
	<210>	80														
15	<211>	9														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Mus musculus														
	<400>	80														
	Gln	Gln	Gly	Asp	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr							
		1			5											
	<210>	81														
20	<211>	11														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Mus musculus														
	<400>	81														
	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn					
		1			5					10						
25	<210>	82														
	<211>	24														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Rattus norvegicus														
30	<400>	82														
	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala	Phe	Lys	Asn	Asp	Ala	Thr	Glu	Ile	Ile	Pro	Gly
		1			5					10					15	
	Leu	Arg	Glu	Tyr	Pro	Glu	Pro	Pro								
					20											
	<210>	83														
	<211>	20														

<212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>83
 Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
 1 5 10 15
 Leu Glu Asn Asn
 20
 5 <210>84
 <211>20
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>84
 Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala
 1 5 10 15
 Glu Asn Gly Gly
 20
 10 <210>85
 <211>20
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>85
 Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
 1 5 10 15
 Ser Glu Tyr Ser
 20
 <210>86
 <211>14
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>86
 Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro
 1 5 10
 <210>87
 <211>25
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>87
 Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val
 20 25
 <210>88
 <211>23
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>88
 Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Ser Ser Gly Gln Ser
 1 5 10 15
 Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu
 20
 35 <210>89

<211>25
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>89
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg
 20 25
 5
 <210>90
 <211>20
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 10
 <400>90
 Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg
 1 5 10 15
 Ser Arg Lys Val
 20
 <210>91
 <211>16
 15
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>91
 Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser
 1 5 10 15
 <210>92
 <211>23
 20
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>92
 Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 1 5 10 15
 Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln
 20
 25
 <210>93
 <211>16
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>93
 Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 30
 <210>94
 <211>24
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 35
 <400>94
 Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 1 5 10 15
 Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg
 20
 <210>95
 <211>23

<212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>95
 Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
 1 5 10 15
 Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 20
 5 <210>96
 <211>18
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 <400>96
 Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp
 1 5 10 15
 10 Phe Arg
 <210>97
 <211>22
 <212>БІЛОК
 <213>Rattus norvegicus
 15 <400>97
 Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
 1 5 10 15
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20
 <210>98
 <211>213
 <212>БІЛОК
 20 <213>Rattus norvegicus
 <400>98
 Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
 1 5 10 15
 Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
 20 25 30
 Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
 35 40 45
 Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
 50 55 60
 Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
 65 70 75 80
 Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
 85 90 95

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
115 120 125
Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140
Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
145 150 155 160
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175
Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205

Leu Glu Asn Ala Tyr

210

<210>99

<211>7

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1

5

<210> 100

<211> 9

10 <212> БІЛОК

<213> Mus musculus

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210>101

15 <211>11

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr

1

5

10

20 <210>102<211> 7

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1

5

25 <210>103

<211>9

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210>104
<211>11
<212>БЛОК
5 <213>Mus musculus
<400>104
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210>105
<211>7
10 <212>БЛОК
<213>Mus musculus
<400>105
Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5
15 <210>106
<211>9
<212>БЛОК
<213>Mus musculus
<400>106
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5
20 <210>107
<211>11
<212>БЛОК
<213>Mus musculus
<400>107
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
25 <210>108
<211>7
<212>БЛОК
<213>Mus musculus
30 <400>108
Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5
35 <210>109
<211>9
<212>БЛОК
<213>Mus musculus
<400>109
Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5
40 <210>110
<211>11
<212>БЛОК
<213>Mus musculus
<400>110
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
45 <210>111
<211>7
<212>БЛОК
<213>Mus musculus

<400>111
 Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5
 <210>112
 <211>9
 5 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>112
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210>113
 10 <211>11
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>113
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 15 <210>114
 <211>7
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>114
 Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
 20 1 5
 <210>115
 <211>9
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 25 <400>115
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5
 <210>116
 <211>12
 <212>БЛОК
 30 <213>Mus musculus
 <400>116
 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
 1 5 10
 <210>117
 <211>213
 35 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>117
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210>118

<211>642

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>118

caaatgtgttc tctccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
 atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
 tctctcccca aacctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt cctgttctgc 180
 ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcaccagagt ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cggtgctggg 300
 accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
 agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
 aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
 agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
 accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
 acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210>119

<211>235

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>119

10

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30
 Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60
 Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95
 Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110
 Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175
 Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210>120

<211>708

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400> 20

atggattttc aagtcagat ttccagcttc ctgctaata gtccttcagt cattatgtcc 60
 aggggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
 ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtcctt 240
 gttcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
taccocaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708

<210>121

<211>445

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>121

5

Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
115 120 125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
130 135 140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
210 215 220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210>122

<211>1338

5

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>122

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
 tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
 cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatgggtga aagtgattat 180
 gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
 cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
 tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat cactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccctccca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660

```

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctgggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tgggtcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actggggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgaggggctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctcctg gtaaatga 1338

```

<210>123

<211>464

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>123

5

```

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
  1           5           10           15
Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
      20           25           30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
      35           40           45
Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
      50           55           60
Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
      65           70           75           80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
      85           90           95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
      100          105          110
Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
      115          120          125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
      130          135          140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
      145          150          155          160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
      165          170          175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
      180          185          190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

```


195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp	Pro Ser Glu Thr Val	Thr Cys Asn Val
210	215	220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr	Lys Val Asp Lys Lys Ile Val	Pro Arg
225	230	235
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys	Ile Cys Thr Val Pro Glu Val	Ser Ser
245	250	255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys	Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr	Leu
260	265	270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val	Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp	Pro
275	280	285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe	Val Asp Asp Val Glu Val His Thr	Ala
290	295	300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser	Val
305	310	315
Ser Glu Leu Pro Ile Met His	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu	Phe
325	330	335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala	Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys	Thr
340	345	350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg	Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr	Ile
355	360	365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met	Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr	Cys
370	375	380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro	Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln	Trp
385	390	395
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn	Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met	Asp
405	410	415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile	Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys	Ser
420	425	430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr	Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu	Gly
435	440	445
Leu His Asn His His Thr Glu	Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly	Lys
450	455	460

<210>124

<211>1395

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>124

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcttg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcaggtgc agcagtcttg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggctt gatcctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240

```

```

ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
gatggtacct acaccttttt tcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccttgc ccccatcgag aaaacctatc ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga 1395

```

<210>125

<211>215

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>125

```

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

```

130 135 140
 Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
 145 150 155 160
 Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
 180 185 190
 Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210
 <210>126

<211>648

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>126

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
 tcagacacct cccccaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctt 180
 gttcgcttca gtggcagtggt atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
 gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact caggttcggc 300
 gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccccaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 648

<210>127

<211>237

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>127

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

```

65          70          75          80
Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
          85          90          95
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
          100          105          110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
          115          120          125
Leu Arg Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
          130          135          140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145          150          155          160
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
          165          170          175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
          180          185          190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
          195          200          205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
          210          215          220
Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225          230          235

```

<210>128

<211>714

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>128

```

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
agtggagaaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
cagaagtcag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta cccactcacg 360
ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccaccat ccagtgagca gttaacatct ggagggtgct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

```

<210>129

<211>449

10 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>129

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Leu	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Asp	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Phe
			20					25					30		
Tyr	Leu	His	Trp	Met	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Asp	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asp	Thr	Leu	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Thr	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ser	Arg	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr	Trp	Tyr	Phe
			100						105				110		
Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Ile	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr
		115						120					125		
Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr
		130					135					140			
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His
				165					170				175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser
			180						185				190		
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn
		195						200				205			
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro
	210						215					220			

Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 245 250 255
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210>130

<211>1350

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>130


```

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
cctgaacagg gcttggactg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
gattatttcc acgatgggtac ctctacttgg tacttctgatg tctggggcgc aggggaccaca 360
atcacctgtc cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcttgg tcaagggtta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccttc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggttgg tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtctc ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtgcagtga acttcccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
ttcaaattgca ggggtcaacag tgcagctttc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaataga                                     1350

```

5

<210>131

<211>468

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>131

```

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

```

Pro	Lys	Phe	Gln	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn			
				85					90					95				
Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Leu	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Thr	Thr	Ala	Val			
			100					105					110					
Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr			
		115					120					125						
Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Ile	Thr	Val	Ser	Ser			
	130					135					140							
Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala			
145					150					155					160			
Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr			
			165						170				175					
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser			
		180						185					190					
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu			
	195					200						205						
Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val			
	210					215					220							
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys			
225					230					235					240			
Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro			
			245					250				255						
Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu			
		260						265				270						
Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser			
	275						280					285						
Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu			
	290					295				300								
Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr			
305				310						315				320				
Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn			
			325					330				335						
Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro			
	340							345				350						
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln			
	355					360						365						
Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val			
	370					375					380							

Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210>132

<211>1407

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
 gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
 ccgaagttcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gcctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat 360
 tattttccacg atggtacctc ctactggtag ttcatgtctt ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaacta actccatggg gaccctggga tgccctggta agggctatct cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgaactg tcccctccag cacctggccc 660

 agcgagaccg tcacctgcaa cggtgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
 attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggctc 840
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
 ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc 1020
 aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
 acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
 ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctcctgg taaatga 1407

<210>133

<211>214

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>133

5

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1      5      10      15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
      20      25      30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
      85      90      95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
      100      105      110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
      115      120      125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
      130      135      140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145      150      155      160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
      165      170      175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
      180      185      190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
      195      200      205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      210

```

<210>134

<211>645

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>134

10

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgctt ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210>135

<211>234

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>135

5

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210>136

<211>705

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>136

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatctttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210>137

<211>447

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>137

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

Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
			115					120					125		
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
			130					135					140		
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
						150						155			160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
					165					170					175
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
					180					185				190	
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
					195					200				205	
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
						210								215	
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
						225								230	
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
								235						240	
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
						245								250	
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
								255						260	
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser
										265				270	
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
						275								280	
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
														285	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
						290								295	
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
														300	
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
														305	

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

5
 <210>138
 <211>1344
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>138

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggccctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa atga 1344

10
 <210>139
 <211>466
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>139

Met	Gly	Trp	Ser	Trp	Thr	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly
1				5					10					15	
Val	Leu	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Met	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
		35					40					45			
Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn
65					70					75					80
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr
				85						90				95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr
		115					120					125			
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys
	130					135					140				
Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln
145					150					155					160
Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro
			165						170					175	
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val
			180					185					190		
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser
		195					200					205			
Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys
	210					215					220				
Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val
225					230					235					240
Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val
			245						250					255	
Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile
		260						265					270		
Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp
	275						280					285			

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

5

<210>140

<211>1401

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>140

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggct atttcctga gccagtga 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660

```

accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tccactctc ctggtaaatg a                                     1401

```

<210>141

<211>214

5 <212>БЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>141

```

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

```

10

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210>142

<211>642

<212>ДНК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>142

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
 ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaacgac ctaaaactct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
 cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
 gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
 ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag 480
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

10 <210>143

<211>236

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

15 <223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>143

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110
Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210>144

<211>708

5

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>144

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctccctct ccgcatccgt aggcgaccgc 120
gtaaccataa catgtagagc atctcaagat atttccaact atttgaattg gtaccaacaa 180
aaaccgggca aagcacctaa actcctcatt tactatacat caagactcct ctccggcggt 240
ccatcacgat tctcaggctc cggctccggc acagatttca cactcaactat ttctccctc 300
caaccagaag attttgcaac ctattactgt caacaaggcg atacactccc atacacattc 360
ggcggcgggca caaaagttga aattaaacgt acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

10

<210>145

<211>449

<212>БЛОК

<213>Штучна послідовність

15

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>145

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210>146

<211>1347

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>146

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
 gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
 acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
 acggtgtcgt ggaactcagg cgtctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
 cagtccctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
 acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660

```

gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctaccacag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

```

<210>147

<211>468

<212>БЛОК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>147

```

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

```

10

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

5

<210>148
 <211>1404
 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>148

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120
tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240
caaaaattca aagggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360
gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc agggaaacaac agttaccgtc 420
tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
tccgagagca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660
cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720
gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg 960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020
aagtgcaagg tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggettct accccagcga catcgccgtg 1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag 1380
agcctctccc tgtctccggg taaa                                     1404

```

5

<210>149

<211>214

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>149

```

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

```

10

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

5

<210> 150
<211> 645
<212> ДНК
<213> Mus musculus
<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtg gcagtggggc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

10

<210>151
<211>234
<212>БІЛОК
<213>Mus musculus
<400>151

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1              5              10              15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
      20              25              30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
      35              40              45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
 50              55              60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65              70              75              80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
      85              90              95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
      100              105              110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
      115              120              125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130              135              140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145              150              155              160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
      165              170              175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
      180              185              190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
      195              200              205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
      210              215              220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225              230

```

<210>152

<211>705

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>152

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca 180
gatggaactc ttaaactcct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggggggg 360
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
aacagttgga ctgattcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210>153

<211>447

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>153

5

```

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

```

```

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

```

5

<210>154
 <211>1344
 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>154

```

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaaacagaac 120
caaggaaaaga gcctagagtg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tagtgggtac 180
aaccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggtc 300
tacgatggca gctacgagga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgcctt ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taagggtcacg 780
tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtcg gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcaggggtc acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctcccact ctctggtaa atga 1344

```

5

<210>155

<211>466

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>155

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

10

1

5

10

15

Val	Leu	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Met	Lys
20				25				30							
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
35				40				45							
Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Ser	Leu
50				55				60							
Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asn
65				70				75				80			
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser
85				90				95							
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
100				105				110							
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu	Val	Tyr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr
115				120				125							
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys
130				135				140							
Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln
145				150				155				160			
Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro
165				170				175							
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val
180				185				190							
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser
195				200				205							
Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys
210				215				220							
Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val
225				230				235				240			
Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val
245				250				255							
Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile
260				265				270							
Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp
275				280				285							

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210>156

<211>1401

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>156

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac 240
 caaaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac 360
 gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc taccactgg cccctggatc tgetgcccac 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gccagcgag 660

```

accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactgggtca atggcaagga gttcaaagtc 1020
agggtaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaagt a                                     1401

```

<210>157

<211>214

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>157

5

```

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

```

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210>158

<211>642

<212>ДНК

5 <213>Mus musculus

<400>158

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210>159

<211>234

<212>БЛОК

10 <213>Mus musculus

<400>159

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210>160

<211>702

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>160

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggtgc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210>161

<211>447

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>161

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285

Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210>162

<211>1341

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>162

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggccttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtgg tgctgggttac 180
 aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg ggcgaggggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgttg tagacatcag caaggatgat cccgagggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtcg gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaaa 1020


```

ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgtcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctccact ctctggtaa a 1341

```

<210>163

<211>466

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>163

5

```

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

```

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

5

<210>164
 <211>1398
 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>164

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagaatggat aggagaaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccacgcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcaagt aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaagtgc 1020
aggttcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tcccactctc ctggtaaa                                     1398

```

5

<210>165

<211>214

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>165

```

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

```

10

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 166

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 166

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttataa cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
 gggaccaaac tggaaataaa acgggtgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210>167

<211>234

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>167

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1          5          10          15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
          20          25          30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
          35          40          45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
          50          55          60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
65          70          75          80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
          85          90          95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
          100          105          110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          115          120          125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
          130          135          140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145          150          155          160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
          165          170          175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
          180          185          190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
          195          200          205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
          210          215          220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225          230

```

<210>168

<211>705

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>168

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaciaa cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210>169

<211>447

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>169

5

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20      25      30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
35      40      45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
100     105     110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
115     120     125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
130     135     140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145     150     155     160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
165     170     175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
180     185     190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala

```



```

      195              200              205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
      210              215              220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
      225              230              235              240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
              245              250              255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
              260              265              270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
              275              280              285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
      290              295              300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
      305              310              315              320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
              325              330              335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
              340              345              350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
              355              360              365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
      370              375              380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
      385              390              395              400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
              405              410              415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
              420              425              430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
              435              440              445

```

5

<210>170

<211>1344

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>170

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagactg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccccccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctccaccatta ctctgactcc taagggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggttca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctcttggtta atga 1344

<210>171

<211>466

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>171

5

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

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380

Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys

465

<210>172

<211>1401

<212>ДНК

5 <213>Mus musculus

<400>172

atgggatgga gctggacctt tctcttctct ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg caggaccac ggtcaccgctc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccaccgggc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210>173

<211>214

10

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>173

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
          35           40           45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
          100          105          110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
          115          120          125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
          130          135          140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145          150          155          160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
          165          170          175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
          180          185          190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
          195          200          205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
          210

```

5

<210>174

<211>642

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>174

```

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tatttttcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccaacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

```

10

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagtttga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210>175

<211>234

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>175

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
85 90 95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
165 170 175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230

<210>176

<211>702

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>176


```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tatttttcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                               702

```

<210>177

<211>450

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>177

5

```

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

```

```

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

```

<211>1350
<212>ДНК
<213>Mus musculus
<400>178

5

```

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggcccctgt gtgtggagat 420
acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
agaggggtccc caacacataa accctgtcct ccatgcccag ctctaacct cttgggtgga 720
ccatcctgtc tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780

atggtcacgt gtgtggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
agtactatcc gggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgccctccacc agaagaagag 1080
atgactaaga aacaggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
actaagagct tctcccggac tccgggtaaa 1350

```

<210>179
<211>469
<212>БІЛОК
<213>Mus musculus
<400>179

10

```

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

```

Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn
65					70					75					80
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr
				85					90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
				100				105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr
		115					120					125			
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys
	130					135					140				
Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr
145					150					155					160
Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro
				165				170						175	
Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Asp	Val
			180					185					190		
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser
		195					200					205			
Ser	Val	Thr	Val	Thr	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val
	210					215					220				
Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg
225					230					235					240
Gly	Ser	Pro	Thr	His	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu
				245				250					255		
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val
			260					265				270			
Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
		275					280					285			
Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	His	Val	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val
	290					295					300				
Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser
305					310				315						320
Thr	Ile	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met
				325					330				335		
Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
			340					345				350			
Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Pro
		355					360					365			

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380
 Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415
 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460
 Arg Thr Pro Gly Lys

465

<210>180

<211>1407

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>180

atgggatgga gctggacctt tctcttctctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
 ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggctac 360
 gatgatattc acgacgactg gtatttogat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagatata 480
 actggctcct cggtgactct aggatgctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
 ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
 tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
 acctgcaatg tggccacccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
 gggccccaa cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt gggcggacca 780
 tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccatg 840
 gtcacgtgtg tggcgggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctggttc 900
 gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
 actatccggg tggcagtgct cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020

ttcaaattgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaac catctcaaaa 1080
 cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
 actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
 gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaacactga accagtcctg 1260
 gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactggggtg 1320
 gaaagaaata gctactcctg ttccagtgggc cacgaggggc tgcacaatca ccacacgact 1380
 aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210>181

<211>214

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210>182

<211>645

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>182

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210>183

<211>234

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>183

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

180 185 190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
195 200 205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
210 215 220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225
<210>184
<211>705

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>184

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 420
tccagtgcgc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210>185

<211>447

<212>БИЛОК

<213>Mus musculus

<400>185

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

100				105				110							
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
115				120				125							
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
130				135				140							
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145				150				155				160			
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
165				170				175							
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
180				185				190							
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
195				200				205							
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
210				215				220							
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225				230				235				240			
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
245				250				255							
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
260				265				270							
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
275				280				285							
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser
290				295				300							
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305				310				315				320			
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
325				330				335							
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
340				345				350							
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
355				360				365							
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
370				375				380							

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210>186

<211>1344

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>186

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactggg gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctctcag ccaaaacgac accccatct gtctatccac tggccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggtaa atga 1344

<210>187

<211>466

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>187

5

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys

465

5

<210>188

<211>1401

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>188

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatatct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780

10

atcttccccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggttag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gaegcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaattg a 1401

<210>189

<211>213

5 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>189

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Ser Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205

10

Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210>190

<211>642

<212>ДНК

5 <213>Mus musculus

<400>190

```

caaattgttc tctcccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tctctcccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctggctgc 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtctgtgtct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

```

<210>191

10 <211>235

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>191

```

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

```

15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175
 Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225
 <210>192
 <211>708

5

<212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>192

atggattttc aagtgcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
 ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggettc tggagtcctt 240
 ggtcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
 gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact caggttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccacaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggg cactcacaag 660
 acatcaactt caccatttgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708

10

<210>193
 <211>445
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>193

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

15

50		55		60
Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr				
65		70		80
Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys				
	85		90	95
Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly				
	100		105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser				
	115		120	125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val				
	130		135	140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val				
145		150		160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala				
	165		170	175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro				
	180		185	190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro				
	195		200	205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly				
	210		215	220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile				
225		230		240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys				
	245		250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln				
	260		265	270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln				
	275		280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu				
	290		295	300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg				
305		310		320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys				
	325		330	335

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210>194

<211>1338

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaagggtg 60
 tcctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
 cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tcccgggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgttg gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggg cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctgggc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
 ttccccccaa agcccaagga tgtgtccacc attactctga ctctaagggt cacgtgtgtt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacagggtga caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctctctg gtaaatga 1338

<210>195

<211>464

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>195

5

```

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
  1                      5                      10                      15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln
      20                      25                      30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile
      35                      40                      45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu
      50                      55                      60
Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala
      65                      70                      75                      80
Pro Lys Phe Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
      85                      90                      95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
      100                      105                      110
Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro
      115                      120                      125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
      130                      135                      140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
      145                      150                      155                      160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
      165                      170                      175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
      180                      185                      190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
      195                      200                      205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
      210                      215                      220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
      225                      230                      235                      240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
      245                      250                      255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu

```


260	265	270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro		
275	280	285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala		
290	295	300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val		
305	310	315
Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe		
325	330	335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
340	345	350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile		
355	360	365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys		
370	375	380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp		
385	390	395
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp		
405	410	415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser		
420	425	430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly		
435	440	445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	460

5

<210>196
 <211>1395
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>196

10

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagtctgg ggcagacctt gtgcagccag gggcctcagt caaggtgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
gaccagggcc tggagtggat tggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagtcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctgggtcac tgtctctgca 420
gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgccacccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
    
```

```

cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtttgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggtccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga 1395

```

<210>197

<211>214

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>197

```

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

```

180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210
 <210>198
 <211>645
 <212>ДНК
 5 <213>Mus musculus
 <400>198
 gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggagggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgcgc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645
 10 <210>199
 <211>234
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>199
 Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60
 15 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln

130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225

230

<210>200

<211>705

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>200

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg ttccagatgt 60
 gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgctt ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
 aggttcagtg gcagtggtgc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210>201

<211>447

<212>БИЛОК

<213>Mus musculus

<400>201

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

Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90						95
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
			100					105					110		
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro
			115				120						125		
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser
			130				135						140		
Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170						175
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
			180					185						190	
Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala
			195				200						205		
His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp
		210				215					220				
Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val
225					230					235					240
Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr
				245					250						255
Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu
			260					265						270	
Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln
			275				280					285			
Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser
			290				295					300			
Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys
305					310					315					320
Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
				340					345					350	

Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
		355					360				365				
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
		370				375				380					
Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr
		385			390				395					400	
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn
				405				410				415			
Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu
			420					425			430				
His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435				440					445				

<210>202

<211>1344

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>202

```

gagggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtgggtg ttctgggttac 180
aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctctg ccaaaacgac accccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgttgttg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccgggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
ctctccact ctctggttaa atga 1344

```

<210>203

<211>466

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>203

Met	Gly	Trp	Ser	Trp	Thr	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Ser	Gly
1				5					10					15	
Val	Leu	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Met	Lys
			20				25					30			
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
		35				40				45					
Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Met	Lys	Gln	Asn	Gln	Gly	Lys	Ser	Leu
	50				55					60					
Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asn
65					70					75				80	
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser
			85					90					95		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr
		115					120					125			
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys
	130				135					140					
Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln
145				150					155					160	
Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro
			165					170					175		
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val
			180					185					190		
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser
		195					200						205		
Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys
	210					215					220				
Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val
225				230						235				240	
Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val
			245					250					255		
Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile
		260						265					270		
Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp

5

275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His		
290	295	300
Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg		
305	310	315
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
325	330	335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu		
340	345	350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr		
355	360	365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu		
370	375	380
Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp		
385	390	395
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile		
405	410	415
Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln		
420	425	430
Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His		
435	440	445
Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro		
450	455	460

Gly Lys 465

<210>204

<211>1401

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>204

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctctc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag 60
gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggccttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
actaactcca tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720

```

```

cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaagtgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tccactctc ctggtaaagt a 1401

```

<210>205

<211>215

5 <212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>205

```

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

```

Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
 180 185 190
 Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210 215

<210>206

<211>645

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>206

cagattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
 atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
 ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
 gctcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
 gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcgggt 300
 ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccctaaaag acatcaatgt caagtggag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
 acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

<210>207

<211>237

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>207

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

```

115      120      125
Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
130      135      140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145      150      155      160
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
165      170      175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
180      185      190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
195      200      205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
210      215      220
Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225      230      235

```

5

<210>208

<211>711

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>208

```

atggattctc aagtgcagat tttcagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc 60
agaggacaga ttgtttctcac ccagttctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120
gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag 180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga 240
gtcccagctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt 300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg 360
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
tteccaccat ccagtgaaca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t 711

```

10

<210> 209

<211> 445

<212> БЛЮК

<213> Mus musculus

15

<400> 209

```

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

```

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
 130 135 140
 Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205
 Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
 210 215 220
 Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly

385	390	395	400
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu			
	405	410	415
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn			
	420	425	430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445

<210>210

<211>1335

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>210

```

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccaactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgacctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcate 720
ttccccccaa agccccagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cagtggtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagttgta cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggg aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
cactctctctg gtaaaa                                     1335

```

<210>211

<211>464

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>211

```

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

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
          180         185         190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
          195         200         205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
210         215         220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225         230         235         240
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
          245         250         255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
          260         265         270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
275         280         285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
290         295         300

```

5

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210>212

<211>1392

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>212

atgggatgga actggatctt tctcttcttc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
 gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
 ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
 cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
 cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc 360
 gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
 gccaaaacga caccctcatc tgtctatcca ctggcccttg gatctgctgc ccaaactaac 480
 tccatgggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
 ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttggtg 840
 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag 900
 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccttgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agactttctt cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200
aatgggagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta aa 1392

<210>213

<211>215

<212>БЛОК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>213

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro

85 90 95

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210>214

10

<211>645

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

5 <223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>214

```

gacatccagc tgacccagag ccccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttata ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

```

<210>215

10 <211>237

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

15 <400>215

```

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

```

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

5
<210>216
<211>711
<212>ДНК
<213>Штучна послідовність
<220>
<223>Послідовність гуманізованого антитіла
<400>216
atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga 120
gtaacaatca catgccgcgc ctcattcttca gttacatctt cttatcttaa ttggtatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaattc cgcacagga 240
gttccctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca 300
ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360
ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtgt cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtgg ataacgccct ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711
10
15
<210>217
<211>447
<212>БІЛОК
<213>Штучна послідовність
<220>
<223>Послідовність гуманізованого антитіла
<400>217

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn	His	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	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	Glu	Thr	Ala	Val	Ile	Thr	Thr	Asn	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150					155					160	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170				175		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180						185				190			
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
		195					200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
	210					215					220				
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
225				230						235				240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
				245					250				255		
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		260						265				270			
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275						280				285			

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210>218

<211>1341

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>218

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggtt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcata aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agtgccctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
 gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
 tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcaactt cggcaccacg 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210>219

<211>466

5 <212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>219

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 His Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp
 115 120 125
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
210 215 220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225 230 235 240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
245 250 255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305 310 315 320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405 410 415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys

465

<210>220

<211>1398

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>220

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggtagt 120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagccct 180
ggacaaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat 240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcttatatg 300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc 360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccac cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgcg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgac gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttggt tgcagtgccc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggctctca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tcctgtctc cggtgtaa

```

<210> 221

<211> 215

<212> БІЛОК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність гуманізованого антитіла

<400> 221

```

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

```

	100		105		110											
	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
	115		120		125											
	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
	130		135		140											
	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
	145		150		155											
	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
	165		170		175											
	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
	180		185		190											
	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
	195		200		205											
	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
	210		215													

5

<210>222
 <211>645
 <212>ДНК
 <213>Штучна послідовність
 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>222

10

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggt ccaacagaaa 120
cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcatac aggcgttcct 180
tcaagattttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatgggtcct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
    
```

15

<210>223
 <211>237
 <212>БЛОК
 <213>Штучна послідовність
 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>223

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

5

<210>224

<211>711

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

10

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>224

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca tcctccctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttgggttccaa 180
cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcatacaggc 240
gttccttcaa gatcttcagg ctctgggtca ggcaccgact ttactcttac aatatacctcc 300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcctcata tccactcaca 360

tttggcgggcgc gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtgg ctgcaccatc tgtcttcac 420
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtgtg cctgctgaat 480
 aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtgg ataacgcctt ccaatcgggt 540
 aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
 accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210>225

<211>451

<212>БІЛОК

5 <213>Штучна послідовність <220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>225

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
 210 215 220
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala

10

225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys

5

450
 <210>226
 <211>1353
 <212>ДНК
 <213>Штучна послідовність

10

<220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>226

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtac ctctactggt tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360

```

gtcacggtct ctagtgcttc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgctcgtgga ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
ttcggcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaaacac caaggtggac 660
aagacagttg agcgcaaagtg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720
ggaccgtcag tcttctctct ccccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc 780
cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 900
aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggctctccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccttgcccc atcccgggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200
atgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

```

<210>227

<211>470

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>227

```

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

```

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

<210>228
 <211>1410
 <212>ДНК
 <213>Штучна послідовність

5

<220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>228

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctcc 120
tgcaaggctt ctgacttcaa cattaagac ttctatctac actgggtgag acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac tttatatgac 240
ccgaagtccc aggacaaggc caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat 360
tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcatgtctt ggggcccgtg caccctgggtc 420
accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcgggtcttc cctgggcgcc ctgctccagg 480
agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgccctggtca aggactactt ccccgaaccg 540
gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcc caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
ggcaccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc 840
gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1410

```

10

<210>229
 <211>213
 <212>БІЛОК
 <213>Штучна послідовність

15

<220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>229

```

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

```


50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys

5 210
 <210>230
 <211>639
 <212>ДНК
 <213>Штучна послідовність

10 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400>230

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
 accaaggtgg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcy aagtcaccca tcagggcctg 600
 agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

15 <210>231
 <211>235
 <212>БЛОК
 <213>Штучна послідовність
 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 <400> 31

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 50 55 60
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110
 Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 115 120 125
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 130 135 140
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210>232

<211>705

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>232

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgaca tccagttgac ccagctctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
 ccagggaaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggtcca 240
 tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
 cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgacccact cacgttcggc 360

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210>233<211>447

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

5 <220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>233

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

10

```

                245                250                255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
                260                265                270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
                275                280                285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
                290                295                300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                310                315                320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                330                335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
                340                345                350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
                355                360                365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
                370                375                380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385                390                395                400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                410                415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
                420                425                430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                435                440                445

```

5

<210>234

<211>1341

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

10

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>234

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggg caccgtctct 360
agtgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480

```

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcggtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210>235

<211>466

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>235

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile

35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala

65 70 75 80

Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro

115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

145 150 155 160

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 195 200 205
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 210 215 220
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 225 230 235 240
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465
 <210>236
 <211>1398

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

5

<400>236

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctc 120
tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagttcc cgggcaaggc caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360
gatggctacat acacctgggt tccttatttg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcggt cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccttcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aaatgttgtg tcgagtggcc accgtgcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc 840
gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataattgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactgggtga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aagggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tcctgtctc cgggtaaa 1398

```

10

<210>237

<211>7

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>237

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

15

<210>238

<211>8

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

20

<400>238

Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr

1

5

<210>239

<211>11

<212>БЛОК

25

<213>Mus musculus

<400>239
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210>240
 <211>7
 5 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>240
 Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
 1 5
 <210>241
 10 <211>8
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>241
 Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 1 5
 15 <210>242
 <211>11
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>242
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 20 <210>243
 <211>
 <212>БЛОК
 <213>Mus rauculus
 25 <400>243
 Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5
 <210>244
 <211>9
 <212>БЛОК
 30 <213>Mus musculus
 <400>244
 Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 <210>245
 <211>5
 35 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>245
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210>246
 40 <211>17
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>246

	Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
	1 5 10 15
	Gly
	<210>247
	<211>14
	<212>БЛОК
5	<213>Mus musculus
	<400>247
	Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
	1 5 10
	<210>248
	<211>5
10	<212>БЛОК
	<213>Mus musculus
	<400>248
	Asp Tyr Asn Met His
	1 5
	<210>249
15	<211>17
	<212>БЛОК
	<213>Mus musculus
	<400>249
	Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
	1 5 10 15
	Gly
20	<210>250
	<211>14
	<212>БЛОК
	<213>Mus musculus
	<400>250
	Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
	1 5 10
25	<210>251
	<211>5
	<212>БЛОК
	<213>Mus musculus
30	<400>251
	Asp Tyr Asn Met His
	1 5
	<210>252
	<211>17
	<212>БЛОК
35	<213>Mus musculus
	<400>252
	Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
	1 5 10 15
	Gly
	<210>253

<211>14
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 5
 <210>254
 <211>5
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>254
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210>255
 <211>17
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210>256
 <211>14
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10
 <210>257
 <211>5
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>257
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5
 <210>258
 <211>17
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>258
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210>259
 <211>14
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>259
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210>260
 <211>5
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 5 <400>260
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

 <210>261
 <211>17
 <212>БЛОК
 10 <213>Mus musculus
 <400> 261
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

 <210>262
 <211>14
 <212>БЛОК
 15 <213>Mus musculus
 <400>262
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

 <210>263
 <211>5
 <212>БЛОК
 20 <213>Mus musculus
 <400>263
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

 25 <210>264
 <211>17
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>264
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

 30 <210>265
 <211>14
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 35 <400>265
 Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

 <210>266
 <211>5
 <212>БЛОК
 40 <213>Mus musculus
 <400>266

Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

 <210>267
 <211>17
 <212>БЛОК
 5 <213>Mus musculus
 <400>267
 Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210>268
 <211>13
 10 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>268
 Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
 1 5 10
 <210>269
 15 <211>5
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>269
 Asp Tyr Ile Met His
 1 5
 20 <210>270
 <211>17
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>270
 Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly
 25 <210>271
 <211>11
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 30 <400>271
 Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210>272
 <211>5
 <212>БЛОК
 35 <213>Mus musculus
 <400>272
 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5
 <210>273
 <211>17
 40 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>273

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210>274

5

<211>10

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>274

Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr

1

5

10

<210>275

10

<211>10

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>275

Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His

1

5

10

15

<210>276

<211>7

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

20

<400>276

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

<210>277

<211>9

<212>БІЛОК

25

<213>Mus musculus

<400>277

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

1

5

<210>278

<211>12

30

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>278

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His

1

5

10

<210>279

35

<211>7

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

40

<210>280

<211>9

<212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>280
 Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 5 <210>281
 <211>10
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>281
 Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His
 1 5 10
 10 <210>282
 <211>7
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>282
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 <210>283
 <211>9
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>283
 Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 1 5
 20 <210>284
 <211>12
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>284
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 25 <210>285
 <211>7
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>285
 Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5
 30 <210>286
 <211>9
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>286
 Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
 1 5
 35 <210>287
 <211>5
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>287

	Asp Tyr Phe Ile His
	1 5
5	<210>288 <211>17 <212>БЛОК <213>Mus musculus <400>288 Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln 1 5 10 15 Asp <210>289 <211>12 <212>БЛОК <213>Mus musculus <400>289 Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr 1 5 10
10	
15	<210>290 <211>5 <212>БЛОК <213>Mus musculus <400>290 Asp Phe Tyr Leu His 1 5
20	<210>291 <211>17 <212>БЛОК <213>Mus musculus
25	<400> 91 Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln 1 5 10 15 Asp <210> 292 <211>16 <212>БЛОК <213>Mus musculus <400>292 Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val 1 5 10 15
30	
35	<210>293 <211>5 <212>БЛОК <213>Mus musculus <400>293 Asp Tyr Tyr Ile His 1 5
40	<210>294 <211>17 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400> 94

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro

1

5

10

15

Gly

<210>295

5

<211>12

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr

1

5

10

10

<210>296

<211>5

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>296

Asp Tyr Tyr Met Asn

1

5

15

<210>297

<211>17

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

20

<400>297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210>298

25

<211>11

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp

1

5

10

30

<210>299

<211>130

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>299

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

<210>300

<211>390

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>300

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60
 agtggagaaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120

 gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtcccag 180
 cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360
 ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

10 <210>301

<211>141

<212>ИЛОК

<213>Mus musculus

<400>301

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

<210>302

<211>423

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>302

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagtcctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaaagac tactatatac actgggtgaa gcagaggcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atgggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatgggtg actactatgc tgtggactac tgggggtcaag gaacctcggt cacagtctcg 420
 agc 423

<210>303

10 <211>130

<212>БЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

15 <400>303

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

<210>304

<211>390

5 <212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>304

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcttctctg tgcgtgtggct gccggggcgcg 60
 cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
 gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
 cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
 gtgccgagcc gcttttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
 ctgcagccgg aagatcttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360
 ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt 390

10

<210>305

<211>141

<212>БЛОК

<213>Штучна послідовність

15

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>305

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

<210>306

<211>423

5

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>306

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatatcc attgggtgcg ccaggcgccg 180
 ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaaag cacctatgtg 240
 ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
 gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
 agc 423

10

<210>307

<211>127

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

15

<400>307

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

<210>308

<211>381

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>308

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
 atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cggtggaggc 360
 accaagttgg agctgaaacg t 381

<210>309

10 <211>139

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>309

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

```

          35              40              45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
          50              55              60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65              70              75              80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
          85              90              95
Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
          100             105             110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
          115             120             125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          130             135

```

5 <210>310
 <211>417
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>310

```

atggaatgga tctggatatt tctcttctct ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtccagctgc agcagtcctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcaggggc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggctct gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

10 <210>311
 <211>127
 <212>БЛОК
 <213>Штучна послідовність
 <220>
 <223>Послідовність гуманізованого антитіла
 15 <400>311

```

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

```

```

65              70              75              80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
              85              90              95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile
              100             105             110
Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
              115             120             125

```

<210>312

<211>381

<212>ДНК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>312

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 120
atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagtcctc gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 240
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 360
accaaggtgg agatcaaacg t                                     381

```

10 <210>313

<211>139

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

15 <223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>313

```

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

```

100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210>314

<211>107

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>314

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

<210>315

<211>128

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>315

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

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110
 Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

<210>316

<211>381

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>316

atgaagtcac agaccaggt ctttgatatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctggatatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctaaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcggtgct 360
 gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210>317

<211>138

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>317

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

<210>318

<211>411

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>318


```

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagtcctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagttcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggg 360
gaccccgccg ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g 411

```

<210>319

<211>130

<212>БЛОК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>319

```

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

```

10

<210>320

<211>390

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

15

<220>

<223> Послідовність гуманізованого антитіла <400> 320

```

atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gcgcggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cgggtggcgtg gtatcagcag 180
aaaccggggca aagcggccgaa actgctgatt tattggggcga gcacccgccca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcgggca ccaaagtgga aattaaacgt 390

```

<210>321

<211>138

<212>БІЛОК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>321

```

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

```

10

<210>322

<211>414

<212>ДНК

<213>Штучна послідовність

15

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400>322

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcgggcg cgaccggcg gcatagcgaa 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgccg 180
 ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaaa acggcgatat tatttatgat 240
 ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
 gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gagg 414

<210>323

<211>106

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>323

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

<210>324

<211>324

<212>БІЛОК

10 <213>Mus musculus

<400>324

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

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320
 Ser Pro Gly Lys

5

<210>325

<211>106

<212>БИЛОК

<213>Homo sapiens

<400>325

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

10

```

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

```

<210>326

<211>327

<212>БІЛОК

<213>Homo sapiens

<400>326

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
  1              5              10              15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20              25              30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35              40              45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50              55              60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
      65              70              75              80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
          85              90              95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
          100              105              110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
          115              120              125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
          130              135              140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
          145              150              155              160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
          165              170              175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
          180              185              190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
          195              200              205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
          210              215              220

```

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210>327

<211>120

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>327

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

<210>328

<211>120

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>328

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

```

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

```

<210>329

<211>120

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>329

```

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

```

<210>330

<211>226

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>330

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220
 Glu Cys
 225

5 <210>331
 <211>447
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>331

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

Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Glu	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	115	120	125	
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	130	135	140	
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	145	150	155	160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	165	170	175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	180	185	190	
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	195	200	205	
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	210	215	220	
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235	240
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	245	250	255	
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	260	265	270	
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	275	280	285	
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300	
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	305	310	315	320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	325	330	335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	340	345	350	

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

5

<210>332

<211>107

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>332

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

10

<210>333

<211>324

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>333

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65 70 75 80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
245 250 255
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260 265 270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
275 280 285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320
Ser Pro Gly Lys

<210>334

<211> 213

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>334

5

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1             5             10             15
Asp Arg Val Asn Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
          20             25             30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
          35             40             45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
65             70             75             80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
          85             90             95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
          100            105            110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
          115            120            125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
          130            135            140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
          145            150            155            160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
          165            170            175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
          180            185            190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
          195            200            205
Asn Arg Asn Glu Cys
          210

```

<210>335

<211>444

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>335

10

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

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
 210 215 220
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 290 295 300

Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335
 Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 340 345 350
 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 355 360 365
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
 405 410 415
 Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

5 <210>336

<211>108

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>336

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

10 <210>337

<211>324

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>337

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcca tgcgctgacc 60
 attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactgct gattttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180
 cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
 gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
 ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210>338

<211>119

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>338

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

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

115

<210>339

10 <211>357

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>339

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

15 <210>340

<211>1395

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>340

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggctctcc 120
 tgcaaggctt ctgggttttac cttcacccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggaacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccttgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
 acctgcaacg tagatcaca gcccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
 gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tgggtgaacg gcaaggagta caagtgcaag 1020
 gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccattccggg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccattgctgga ctccgacggc 1260
 tcctttcttc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
 ctgtctccgg gtaaa 1395

5

<210>341

<211>213

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>341

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn 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 Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210>342

<211>639

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>342

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc ggcgaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cgggtcaaggc 300
accaaggtgg agatcaaacy tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaagggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

10 <210>343

<211>235

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>343

```

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
          165          170          175
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
          180          185          190
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
          195          200          205
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
          210          215          220
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          225          230          235

```

<210>344

<211> 05

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>344

5

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
 gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180
 aaaccagggg aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtgggggc 240
 ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaaccacc tacgttcggg 360
 caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
 ggctgagct cggccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210>345

<211> 46

5

<212> ИЛОК

<213> Mus musculus

<400>345

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

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

5

<210>346
 <211>1338
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus

<400>346

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggtt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggcctgtg attactgtgc gcgttcgatt 300
tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatgttggt tgcagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc 780
gtgggtgggt acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcttcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tccctgtctc cgggtaaa                                     1338

```

5

<210>347

<211>465

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>347

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn

65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser

85 90 95

10


```

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
      100                      105                      110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
      115                      120                      125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
      130                      135                      140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
      145                      150                      155                      160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
      165                      170                      175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
      180                      185                      190
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
      195                      200                      205
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
      210                      215                      220
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
      225                      230                      235                      240
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
      245                      250                      255
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
      260                      265                      270
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
      275                      280                      285
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
      290                      295                      300
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
      305                      310                      315                      320
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
      325                      330                      335
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
      340                      345                      350
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
      355                      360                      365
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

```

370 375 380
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 405 410 415
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460
 Lys
 465

<210>348

<211>1395

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctggtttttac cttcacccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gccatcggg cttccccctg gcgccttgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
 acctgcaacg tagatcaciaa gccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttggtgctg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
 gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
 gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tgggtgaacg gcaaggagta caagtgaag 1020
 gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
 tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
 ttctcatgct cgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
 ctgtctccgg gtaaa 1395

<210>349

<211>417

<212>ДНК

<213>Mus musculus

5

<400>349

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggctctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccccct 180
ggcgaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

<210>350

<211>218

<212>БІЛОК

10

<213>Mus musculus

<400>350

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1           5           10          15
Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
          20          25          30
Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
          50          55          60
Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65          70          75          80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
          85          90          95
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100         105         110
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
          115         120         125
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
          130         135         140
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
          145         150         155         160
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
          165         170         175
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
          180         185         190

```

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

195

200

205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

215

<210>351

<211> 5

<212>БЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>351

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn

1

5

10

15

<210>352

<211>7

10 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1

5

<210>353

15 <211>9

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1

5

20 <210>354

<211>657

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>354

gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atcgcttgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
gagatccag ccagggttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

25

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600

actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210>355

<211>238

30 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>355

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
 20 25 30
 Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser
 35 40 45
 Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175
 Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205
 Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220
 Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

5

<210>356

<211>717

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
 gacattgtgt tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
 atcgcttgca aggcagacca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 180
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
 gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360

10

acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210>357

<211>442

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>357

5

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 215 220
 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 265 270
 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 305 310 315 320
 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 325 330 335
 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
 340 345 350
 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 355 360 365
 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 390 395 400
 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 410 415
 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 420 425 430
 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210>358

<211>5

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>358

Thr Tyr Trp Met Asn

1

5

<210>359

<211>7

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210>360

<211>9

5 <212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr

1 5

<210>361

10 <211>1329

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>361

caggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tctctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 420
gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtgcaggt gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcttgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gctcagtgac tgtccctccc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 720
aagcccaagg atgtgtcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctgggttg tagatgatgt ggaggtgcac 840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320

ggtaaatga 1329

<210>362

<211>461

20 <212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>362

Met	Gly	Trp	Ser	Ser	Ile	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Thr	Glu	Leu	Val	Arg
			20					25					30		
Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe
		35					40					45			
Thr	Thr	Tyr	Trp	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	His	Pro	Ser	Ala	Ser	Glu	Ile	Arg	Leu	Asp
65					70					75				80	
Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser
				85					90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	His	Leu	Ser	Gly	Pro	Thr	Ser	Val	Asp	Ser	Ala	Val
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Glu	Trp	Gly	Ser	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
		115					120					125			
Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser
		130					135					140			
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val
145					150					155				160	
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
				165					170					175	
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			180						185				190		
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro
		195					200					205			
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
		210					215					220			
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly
225					230					235				240	
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile
				245					250					255	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys
			260					265					270		
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln
			275					280					285		

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 290 295 300
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 305 310 315 320
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 325 330 335
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 355 360 365
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 375 380
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 390 395 400
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 410 415
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 425 430
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 440 445
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210>363

<211>1386

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>363

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccactcccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
 tgtaaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 cacctcagcg gcccgacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctcttc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggccctt ggatctgctg cccaaactaa ctccatggtg 480
 accctgggat gcctggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgac ctggaactct 540
 ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
 ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
 gttgccacc cggccagcag caccaagggt gacaagaaaa ttgtgccag ggattgtggt 720
 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt cccccaaaag 780
 cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtc cgtgtgttgt ggtagacatc 840
 agcaaggatg atcccgaggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 900

gctcagacgc aaccccggga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
 cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggg caacagtgc 1020
 gctttccctg ccccatcgga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
 caggtgtaca ccattccacc tccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
 tgcataataa cagacttctt ccctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcatc 1260
 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
 gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctcctggg 1380
 aaatga 1386

<210>364

<211>106

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>364

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

<210>365

<211>318

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>365

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggatga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
 cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210>366

<211>120

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>366

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

<210>367

<211> 360

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>367

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggtt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggcctgtg attactgtgc gcgttcgatt 300
 tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt 360

<210>368

<211>108

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>368

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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 Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210>369
 <211> 24
 <212>ДНК
 5 <213>Mus musculus
 <400>369
 gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
 attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataaccg cgtgccgagt 180
 cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
 gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
 ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324
 <210>370
 <211>119
 10 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>370
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 15 <210>371
 <211>357
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus

<400>371

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtaaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccggggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcaggggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtgggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210>372

<211> 08

5

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>372

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

10

<210>373

<211>324

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>373

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
ccggggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcggtgccg 180
agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaatttaccc tgaccattag cagcctgcag 240
ccggaagatt ttgcgaccta ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300

15

ggcaccaaac tggaaattaa acgt

324

<210> 374

<211>122

<212>БІЛОК

20

<213>Mus musculus

<400>374

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

<210>375

<211>366

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>375

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaac gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
 gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggc 300
 ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcacccct ggtgaccgtc 360
 tcgagc 366

<210>376

10 <211>107

<212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

15

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 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5
 <210>377
 <211>321
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>377

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
 ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
 ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
 cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
 gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
 ggcacaaaag ttgaaattaa a 321

10
 <210>378
 <211>123
 <212>БІЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>378

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

15
 <210>379
 <211>369
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>379

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgttaaagtt 60
tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaaccccta atagtggagg agcaggctac 180
aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccaggggaac aacagttacc 360
gtctctagt 369

<210>380

<211>108

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>380

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

<210>381

10 <211>324

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400> 381

gacatccagc tgaccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttgggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc ggcctcatc ttcagttaca tcttcttatac ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaat caag 324

15 <210>382

<211>121

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>382

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

5
 <210>383
 <211>363
 <212>ДНК
 <213>Mus musculus
 <400>383

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggtt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tgggggtcaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agt 363

10
 <210>384
 <211>108
 <212>БЛОК
 <213>Mus musculus
 <400>384

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 Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn
 20 25 30
 His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

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

<210>385

<211>324

<212>ДНК

5 <213>Mus musculus

<400>385

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatacatc ttcatgggtt ccaacagaaa 120
cccggaagac cacctaaatc attatatac ggacacatcaa atctcgcatc aggcgttcct 180
tcaagatttt caggctctgg ctccaggcacc gactttactc ttacaatatac ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacaa aagtagaaat taaa 324

<210>386

<211>125

10 <212>БЛОК

<213>Mus musculus

<400>386

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

15 <210>387

<211>375

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>387

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgactt caacattaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
 gaccogaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
 gattatttcc acgatgggtac ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
 gtcaccgtct ctagt 375

<210>388

<211>106

<212>БІЛОК

5 <213>Mus musculus

<400>388

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

<210>389

10 <211>318

<212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>389

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
 aaagccccta agtcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctgggggt cccatcaagg 180
 ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
 accaagggtgg agatcaaa 318

15 <210>390

<211>121

<212>БІЛОК

<213>Mus musculus

<400>390

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

<210>391

<211>363

5 <212>ДНК

<213>Mus musculus

<400>391

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctgggt caccgtctct 360
 agt 363

10 <210>392

<211>448

<212>БЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

15 <223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400> 392

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	65	70	75	80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	115	120	125	
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	130	135	140	
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	145	150	155	160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	165	170	175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	180	185	190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	195	200	205	
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	210	215	220	
Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	225	230	235	240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	245	250	255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	260	265	270	
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	275	280	285	
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	290	295	300	

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210>393

<211>446

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400> 393

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

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210>394

<211>450

<212>БІЛОК

5 <213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
 195 200 205
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu

10

210	215	220	
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe			
	290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile			
	325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
385	390	395	400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	435	440	445

Pro Gly

450

5

<210>395

<211>446

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

10

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400> 395

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

1

5

10

15

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asp	Ile	Lys	Asp	Tyr
20				25				30							
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Arg	Val	Asp	Pro	Asp	Asn	Gly	Glu	Thr	Glu	Phe	Ala	Pro	Lys	Phe
50				55				60							
Pro	Gly	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asp	Gly	Thr	Tyr	Thr	Trp	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly
100				105				110							
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
115				120				125							
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
130				135				140							
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150				155				160			
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
165				170				175							
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
180				185				190							
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
195				200				205							
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
210				215				220							
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
225				230				235				240			
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
245				250				255							
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
260				265				270							
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
275				280				285							

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210>396

<211>445

<212>БІЛОК

<213>Штучна послідовність

<220>

<223>Послідовність гуманізованого антитіла

<400> 396

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175

 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Поліпептид, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, де SEQ ID NO: 2 і 4 з'єднані дисульфідним зв'язком в амінокислотних положеннях 57 і 111 відносно послідовності SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 3 і 5 з'єднані щонайменше:
 - (a) дисульфідним зв'язком в амінокислотних положеннях 82 і 142 відносно послідовності SEQ ID NO: 1, і
 - (b) дисульфідним зв'язком в амінокислотних положеннях 86 і 144 відносно SEQ ID NO: 1, де поліпептид отримують розщепленням трипсином склеростину людини SEQ ID NO: 1 і зберігає третинну структуру відповідної області поліпептиду склеростину людини.
- 10 2. Поліпептид, який є фрагментом склеростину людини SEQ ID NO: 1, отриманим стадіями:
 - 15 (a) обробки склеростину людини трипсином до повного розщеплення трипсином;
 - (b) збирання після розщеплення трипсином зразка з середньою молекулярною масою 7122,0 дальтон (теоретична маса 7121,5 дальтон) або часом утримання приблизно 20,6 хвилин за допомогою рідинної хроматографії/мас-спектрометрії з іонізацією в електроспреї (ESI-LC-MS), або при елюванні з колонки обернено-фазової ВЕРХ з лінійним градієнтом від 0,05 % трифтороцтової кислоти до 90 % ацетонітрилу в 0,05 % TFA зі швидкістю потоку 0,2 мл/хв; і
 - 20 (c) очищення вказаного фрагмента із зразка після розщеплення трипсином.
- 25 3. Спосіб отримання антитіла, що включає:
 - (a) введення ссавцю поліпептиду за п. 1 або п. 2,
 - (b) збирання сироватки у тварини; і
 - (c) виділення із сироватки антитіла, здатного зв'язуватись зі склеростиним.
- 30 4. Антитіло, що зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, де SEQ ID NO: 2 і 4 з'єднані дисульфідним зв'язком в амінокислотних положеннях 57 і 111 відносно SEQ ID NO: 1, і де SEQ ID NO: 3 і 5 з'єднані щонайменше:
 - (a) дисульфідним зв'язком в амінокислотних положеннях 82 і 142 відносно SEQ ID NO: 1, і
 - (b) дисульфідним зв'язком в амінокислотних положеннях 86 і 144 відносно SEQ ID NO: 1, де антитіло містить:
 - послідовності CDR SEQ ID NO: 48, 49 та 50, та послідовності CDR SEQ ID NO: 45, 46 та 47;
 - послідовності CDR SEQ ID NO: 42, 43 та 44, і CDR SEQ ID NO: 39, 40 та 41;
 - 35 послідовності CDR SEQ ID NO: 278, 279 і 280, і CDR SEQ ID NO: 290, 291 і 292;
 - послідовності CDR SEQ ID NO: 284, 285 і 286, і CDR SEQ ID NO: 296, 297 і 298;
 - послідовності CDR SEQ ID NO: 275, 276 і 277, і CDR SEQ ID NO: 287, 288 і 289;
 - послідовності CDR SEQ ID NO: 281, 282 і 283, і CDR SEQ ID NO: 293, 294 і 295;
 - послідовності CDR SEQ ID NO: 116, 237 і 238 і CDR SEQ ID NO: 266, 267 та 268; і
 - 40 послідовності CDR SEQ ID NO: 242, 243 і 244 і CDR SEQ ID NO: 272, 273 і 274.
- 45 5. Антитіло, що зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, яке містить CDR SEQ ID NO: 48, 49 та 50, і CDR SEQ ID NO: 45, 46 і 47;
 - містить CDR SEQ ID NO: 42, 43 і 44 і CDR SEQ ID NO: 39, 40 і 41;
 - містить послідовності CDR SEQ ID NO: 278, 279 і 280, і CDR SEQ ID NO: 290, 291 і 292;
 - містить послідовності CDR SEQ ID NO: 284, 285 і 286, і CDR SEQ ID NO: 296, 297 і 298;
 - містить CDR SEQ ID NO: 275, 276 і 277, і CDR SEQ ID NO: 287, 288 і 289;
 - містить послідовності CDR SEQ ID NO: 281, 282 і 283, і CDR SEQ ID NO: 293, 294 і 295;
 - містить послідовності CDR SEQ ID NO: 116, 237 і 238, і CDR SEQ ID NO: 266, 267 та 268; і
 - 50 містить послідовності CDR SEQ ID NO: 242, 243 і 244, і CDR SEQ ID NO: 272, 273 і 274.

6. Антитіло, що зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, що містить:
 - a) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 48, 49 і 50, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 45, 46 і 47;
 - b) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 42, 43 і 44, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 39, 40 і 41;
 - 5 c) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 278, 279 і 280, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 290, 291 і 292;
 - d) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 284, 285 і 286, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 296, 297 і 298;
 - e) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 275, 276 і 277, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 287, 288 і 289;
 - 10 f) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 281, 282 і 283, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 293, 294 і 295;
 - g) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 116, 237 і 238, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 266, 267 і 268; або
 - 15 h) CDR з послідовністю SEQ ID NO: 242, 243 і 244, і CDR з послідовністю SEQ ID NO: 272, 273 і 274.
7. Антитіло, що зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, що містить:
 - (a) важкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 129, і легкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 125;
 - 20 (b) важкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 225 або 394, і легкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 221;
 - (c) важкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 209, і легкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 205;
 - 25 (d) важкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 217 або 393, і легкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 213;
 - (e) важкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 19, і легкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 15; або
 - 30 (f) важкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 11, і легкий ланцюг, який містить поліпептид з послідовністю SEQ ID NO: 7.
8. Антитіло, що зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, де антитіло містить легкі ланцюги, що містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 205, і важкі ланцюги, що містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 209.
- 35 9. Антитіло, що зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5, де антитіло містить (i) легкі ланцюги, що містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 15, і важкі ланцюги, що містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 19, або (ii) легкі ланцюги, що містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 7, і важкі ланцюги, що містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11.
- 40 10. Антитіло за будь-яким з пп. 4-9, де вказане антитіло може збільшувати щонайменше одне з: остеогенезу, мінеральної щільності кісток, вмісту мінеральних речовин в кістках, кісткової маси, якості кісток і міцності кісток у ссавця, і/або може блокувати інгібуючу дію склеростину в клітині, ґрунтуючись на аналізі мінералізації.
11. Антитіло за будь-яким з пп. 5 і 8-10, де антитіло зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5 при аналізі на основі поверхневого плазмонного резонансу, при цьому протягом аналізу, в присутності інших антитіл, реєстроване зв'язування становить від 80 до 4 % від максимального теоретичного зв'язування.
- 45 12. Антитіло за п. 11, яке зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5 в аналізі на основі поверхневого плазмонного резонансу, при цьому протягом аналізу, в присутності інших антитіл, реєстроване зв'язування становить від 70 до 4 % від максимального теоретичного зв'язування.
- 50 13. Антитіло за будь-яким з пп. 5 і 8-12, де (a) антитіло в розчині, в аналізі ELISA, викликає зниження кількості склеростину, зв'язаного іммобілізованим іншим антитілом на 60-100 % і/або
- 55 (b) антитіло в розчині, в аналізі ELISA, викликає зниження кількості склеростину, зв'язаного іммобілізованим антитілом на 60-100 %, порівняно з кількістю склеростину, зв'язаного за відсутності антитіла в розчині.
14. Антитіло за п. 13, де зниження кількості склеростину, зв'язаного іммобілізованим антитілом становить 80-100 %.

15. Антитіло за будь-яким з пп. 4-14, яке являє собою імуноглобулін, що містить важкі ланцюги і легкі ланцюги.
16. Антитіло за п. 15, яке являє собою антитіло IgG.
17. Антитіло за будь-яким з пп. 15 або 16, яке являє собою моноклональне антитіло.
- 5 18. Антитіло за будь-яким з пп. 15-17, яке являє собою химерне антитіло або гуманізоване антитіло.
19. Антитіло за будь-яким з пп. 4-5 і 8-17, яке являє собою антитіло людини.
20. Антитіло за будь-яким з пп. 4-5 і 8-17, де антитіло має антигензв'язувальний фрагмент, який містить варіабельну ділянку легкого ланцюга та варіабельну ділянку важкого ланцюга, F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc, або Fd фрагмент.
- 10 21. Антитіло за будь-яким з пп. 4-20, яке є виділеним.
22. Антитіло за будь-яким з пп. 4-21, яке є рекомбінантним.
23. Антитіло за будь-яким з пп. 4-22, яке зв'язується з епітопом, який складається з амінокислотних послідовностей SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 і SEQ ID NO: 5 з афінністю зв'язування (Kd), меншою ніж або рівною 1×10^{-7} М, меншою ніж або рівною 1×10^{-8} М, меншою ніж або рівною 1×10^{-9} М, меншою ніж або рівною 1×10^{-10} М, меншою ніж або рівною 1×10^{-11} М або меншою ніж або рівною 1×10^{-12} М.
- 15 24. Антитіло за будь-яким з пп. 4-20, до якого приєднана одна або декілька ефекторних або реперторних молекул.
- 20 25. Виділена полінуклеотидна послідовність, яка кодує антитіло за будь-яким з пп. 4-22.
26. Клонуючий або експресуючий вектор, який містить один або декілька полінуклеотидів за п. 25.
27. Клонуючий або експресуючий вектор за п. 26, де клонуючий або експресуючий вектор містить одну або більше полінуклеотидних послідовностей SEQ ID NO: 126, 128, 130, 132, 222, 224, 226, 228, 385, 387, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 381 і 383.
- 25 28. Клітина-хазяїн, що містить один або декілька клонуючих або експресуючих векторів за п. 26 або 27.
29. Спосіб одержання антитіла або його антигензв'язувального фрагмента, який включає культивування клітини-хазяїна за п. 28 і виділення антитіла або його антигензв'язувального фрагмента.
- 30 30. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло за будь-яким з пп. 4-19 або 21-23 у комбінації з одним або декількома фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм.
31. Застосування антитіла за будь-яким з пп. 4-23 або фармацевтичної композиції за п. 30 для лікування або профілактики патологічного порушення, яке опосередковане склеростином, або яке пов'язане з підвищеним рівнем склеростину.
- 35 32. Застосування антитіла за будь-яким з пп. 4-23 або фармацевтичної композиції за п. 30 для підвищення щонайменше одного з показників: остеогенезу, мінерального вмісту кістки, кісткової маси, мінеральної щільності кістки, якості кістки і міцності кістки у ссавця, або для лікування, пов'язаних з кістками порушень у ссавця.
- 40 33. Застосування за п. 32, у якому пов'язаним з кістками порушенням є щонайменше одне з наступного: ахондроплазія, ключично-черепний дизостоз, ехондроматоз, фіброзна дисплазія, хвороба Гоше, гіпофосфатемічний рахіт, синдром Марфана, множинні спадкові екзостози, нейрофіброматоз, недосконалий остеогенез, остеопетроз, остеопойкілоз, склеротичні ушкодження, псевдоартроз, піогенний остеомієліт, захворювання періодонта, індукована протиепілептичними засобами втрата кісткової маси, первинний і вторинний гіперпаратиреоїдизм, синдроми сімейного гіперпаратиреоїдизму, індукована невагомістю втрата кісткової маси, остеопороз у чоловіків, постклімактерична втрата кісткової маси, остеоартрит, нефрогенна остеодистрофія, інфільтративні захворювання кісток, втрата маси кісток ротової порожнини, остеонекроз щелепи, ювенільна форма хвороби Педжета, мелореостоз, метаболічні захворювання кісток, мастоцитоз, серпоподібноклітинна анемія/захворювання, пов'язана із трансплантацією органа втрата кісткової маси, пов'язана із трансплантацією нирки втрата кісткової маси, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондиліт, епілепсія, ураження шкіри у дітей ревматичного походження, таласемія, мукополісахаридози, хвороба Фабрі, синдром Тернера, синдром Дауна, синдром Кляйнфельтера, проказа, хвороба Пертеса, підлітковий ідіопатичний сколіоз, багатосистемне запальне захворювання кісток (таке як хвороба Вінчестера, хвороба Менкеса, хвороба Вільсона, ішемічне захворювання кісток (таке як хвороба Легга-Кальве-Пертеса, регіональний мігруючий остеопороз), анемічні стани, стани, викликані стероїдами, індукована глюкокортикоїдами втрата маси кісток, індукована гепарином втрата маси кісток, захворювання кісткового мозку, цинга, недостатнє харчування, дефіцит кальцію,
- 60

- остеопороз, остеопенія, алкоголізм, хронічне захворювання печінки, постклімактеричний стан, хронічні запальні стани, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, запальний коліт, хвороба Крона, олігоменорея, аменорея, вагітність, цукровий діабет, гіпертиреозидизм, розлади щитовидної залози, розлади паратиреоїдної залози, хвороба Кушинга, акромегалія, гіпогонадізм, позбавлення рухливості або знерухомлюваність, синдром симпатичної рефлексорної дистрофії, регіонарний остеопороз, остеомаліяція, втрата кісткової маси, пов'язана із заміною суглоба, пов'язана з ВІЛ втрата кісткової маси, втрата кісткової маси, пов'язана зі зниженням рівня гормону росту, втрата кісткової маси, пов'язана з кістозним фіброзом, пов'язана з хіміотерапією втрата кісткової маси, індукована пухлиною втрата кісткової маси, пов'язана зі злоякісною пухлиною втрата кісткової маси, втрата кісткової маси при гормональному руйнуванні, множинна міелома, індукована лікарськими засобами втрата кісткової маси, нервова анорексія, пов'язана з захворюванням втрата маси кісток лицьової частини черепа, пов'язана із захворюванням втрата маси кісток краніальної частини черепа, пов'язана із захворюванням втрата кісткової маси щелепи, пов'язана із захворюванням втрата кісткової маси черепа, втрата кісткової маси, пов'язана зі старінням, втрата маси кісток лицьової частини черепа, пов'язана зі старінням, втрата маси кісток краніальної частини черепа, пов'язана зі старінням, втрата кісткової маси щелепи, пов'язана зі старінням, втрата маси кісток черепа, пов'язана зі старінням, або втрата кісткової маси, пов'язана з польотом у космос.
34. Застосування за п. 32, у якому пов'язаним з кістками порушенням є остеопороз або остеопенія.
35. Застосування антитіла за будь-яким з пп. 4-23 або фармацевтичної композиції за п. 30 для поліпшення результату лікування ссавця, що піддається одному або декільком з наступного: ортопедичній процедурі, процедурі, що проводиться на зубах, імплантаційній хірургії, заміні суглоба, кістковій пластиці, косметичній хірургії на кістках або відновленню кісток.
36. Застосування за п. 35, в якому відновлення кісток є зрощенням переломів, загоєнням переломів, що не зрослися, загоєнням при повільному зрощенні або реконструкцією обличчя.
37. Діагностичний набір, який містить антитіло за будь-яким з пп. 4-23.

A.

1 A QVLTQTFAS VSAAVGGTVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
 51 YDASDLASGV PSRFGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
 101 FGGGTEVVVK RTDAAPT VSI FPPSSEQ LTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
 151 WKIDGSE RQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTKDEYE RHNSYTC EAT
 201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

B.

1 QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLSS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
 51 DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
 101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW
 151 NSGSLSSGVH TFP AVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
 201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVL TIT LTPKVTCVVV
 251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
 301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS
 351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN QOPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK
 401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK

Фир. 1

A.

1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSSASSSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT
 51 SNLGFGVPAR FSGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPTFGAG
 101 TKLELKRA DA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 201 TSPIVKSFNR NEC

B.

1 QVTLKESGPG ILQPSQTL SL TCSFSGFSL S TSGMGVGWIR HPSGKNLEWL
 51 ANIWWDDV KR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGQTS VIVSSAKTTP PSVIPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKV DK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLTTITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQENS
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI M
 401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLEHNNHTE KSLSHSPGK

Φir. 2

A.

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVD YDGDSYMNWY QOKPGQPPKL
 51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEEDAVTY YCQQSNEDPW
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
 151 KWKIDGSERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC

B.

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDS SAVYYCARSH
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQGT VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELP MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHT E KSLSHSPGK

Dir. 3

A.

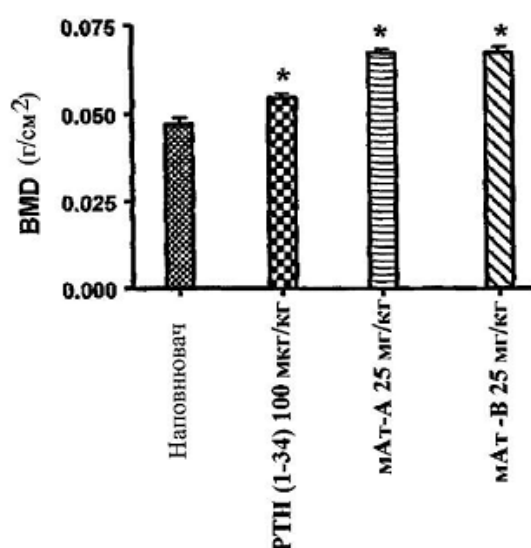
1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQQKP GKAPKLLIYG
 51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVWKI
 151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC

B.

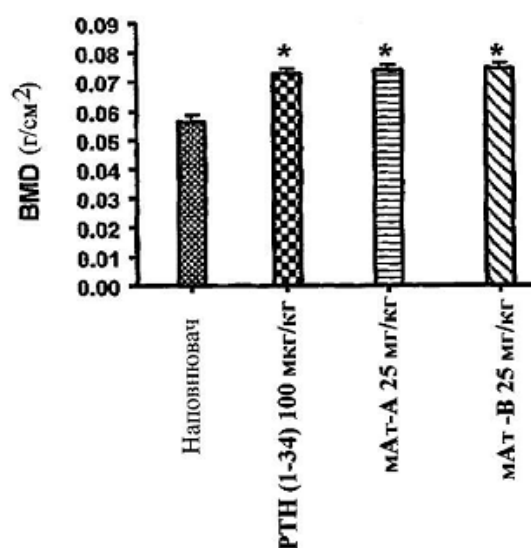
1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCRASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPYSGETTY NQKFRGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARDG
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTTPSVIPL APGSAAQTNS MVTLGCLVKG
 151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLITIT
 251 LTPKVTCVVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTQFREE QFNSTFRSVS
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFFAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
 401 FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK

Фиг. 4

А. Поперекові хребці



В. Метафіз великогомілкової кістки



* = статистично значимо відрізняється від наповнювача
 Величина помилки = середнє ± стандартне відхилення

Фиг. 5

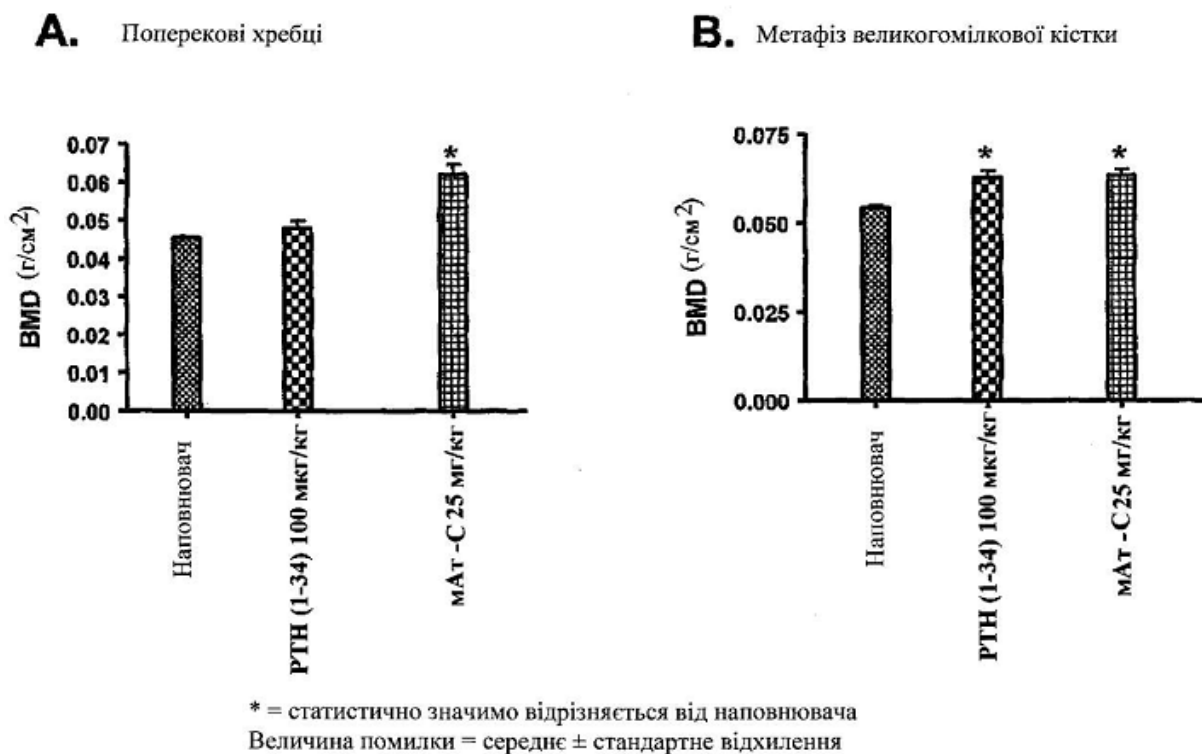


Fig. 6

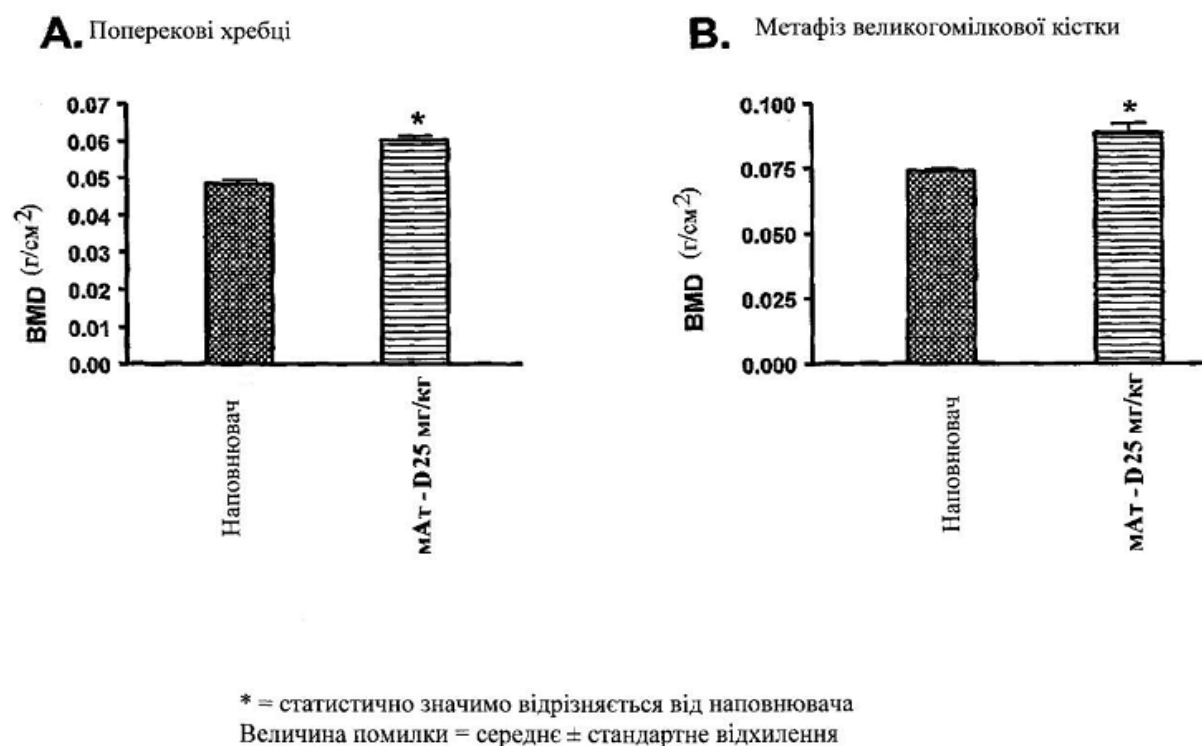


Fig. 7

```

1   QGWQAFKND1 TEIIP2ELGEY3 PEPPPELENN4 KTMNRAENG5G RPPHH6PFETK7
51  DVSEYSCREL1 HFTRYVTDGP2 CRSAKPVTEL3 VCSGQCGP4AR5.LLPNAIGR6GK7
      C1              C2              C3  C4
101 WWRPSGPD1FER2 CIPDRYRAQR3 VQLLCPGGEA4 PRARKVRLVA5 SCKCKRLTRF6
      C5              C6              C7  C8
151 HNOSELKDFG1 TEAARPOKGR2 KPRPRARS3AK ANOAELENAY4

```

1	CAGGGGTGGC	AGGCGTTCAA	GAATGATGCC	ACGGAAATCA	TCCCCGAGCT
51	CGGAGAGTAC	CCCGAGCCTC	CACCGGAGCT	GGAGAACAAAC	AAGACCATGA
101	ACCGGGCGGA	GAACGGAGGG	CGGCCTCCCC	ACCACCCCTT	TGAGACCAAA
151	GACGTGTCCG	AGTACAGCTG	CCGCGAGCTG	CACCTTCACCC	GCTACGTGAC
201	CGATGGGCCG	TGCCGCAGCG	CCAAGCCGGT	CACCGAGCTG	GTGTGCTCCG
251	GCCAGTGC GG	CCCGGCGCGC	CTGCTGCCCA	ACGCCATCGG	CCGCGGCAAG
301	TGGTGGCGAC	CTAGTGGGCC	CGACTTCCGC	TGCATCCCCG	ACCGCTACCG
351	CGCGCAGCGC	GTGCAGCTGC	TGTGTCCCGG	TGGTGAGGCG	CCGCGCGCGC
401	GCAAGGTGCG	CCTGGTGGCC	TCGTGCAAGT	GCAAGCGCCT	CACCCGCTTC
451	CACAACCAGT	CGGAGCTCAA	GGACTTCGGG	ACCGAGGCCG	CTCGGCCCGCA
501	GAAGGGCCGG	AAGCCGCGGC	CCCGCGCCCG	GAGCGCCAAA	GCCAACCAGG
551	CCGAGCTGGA	GAACGCCTAC			

Fig. 8

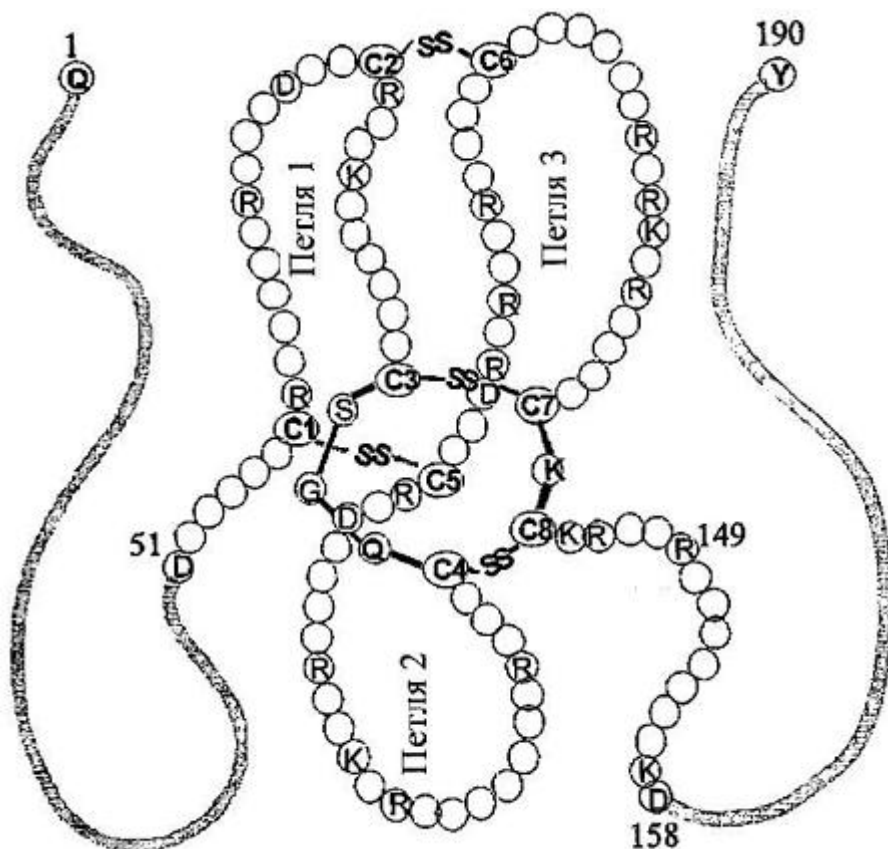
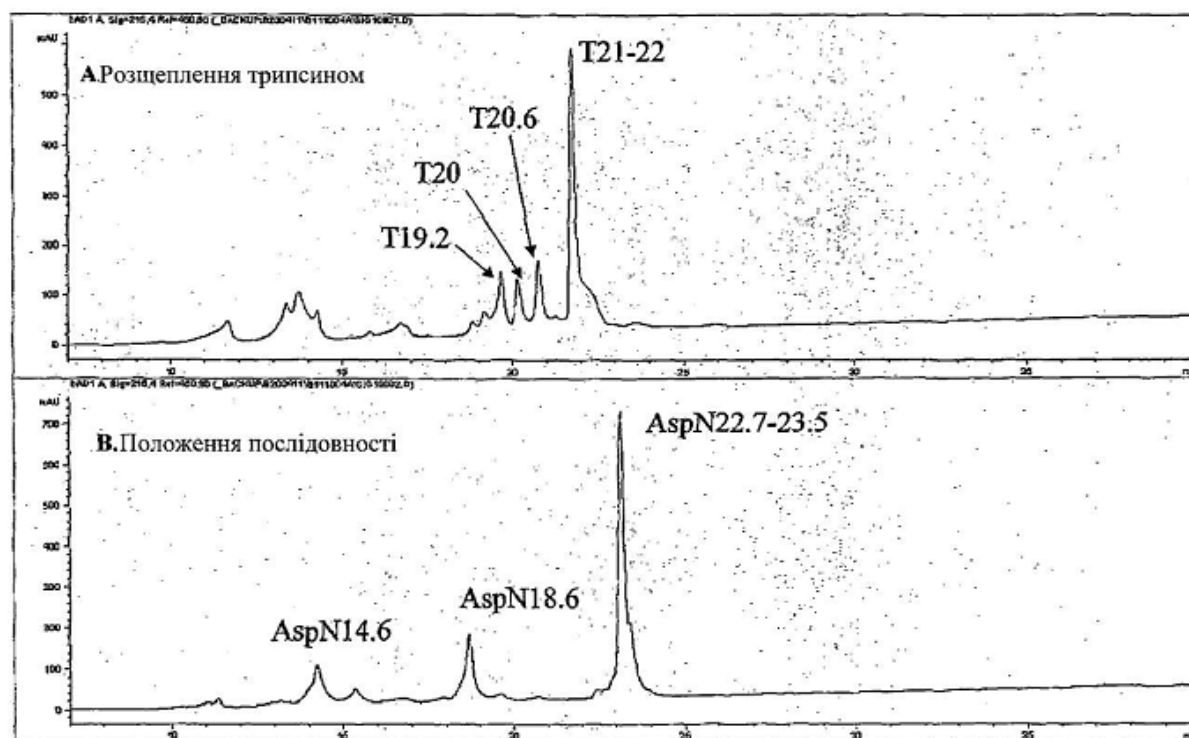


Fig. 9



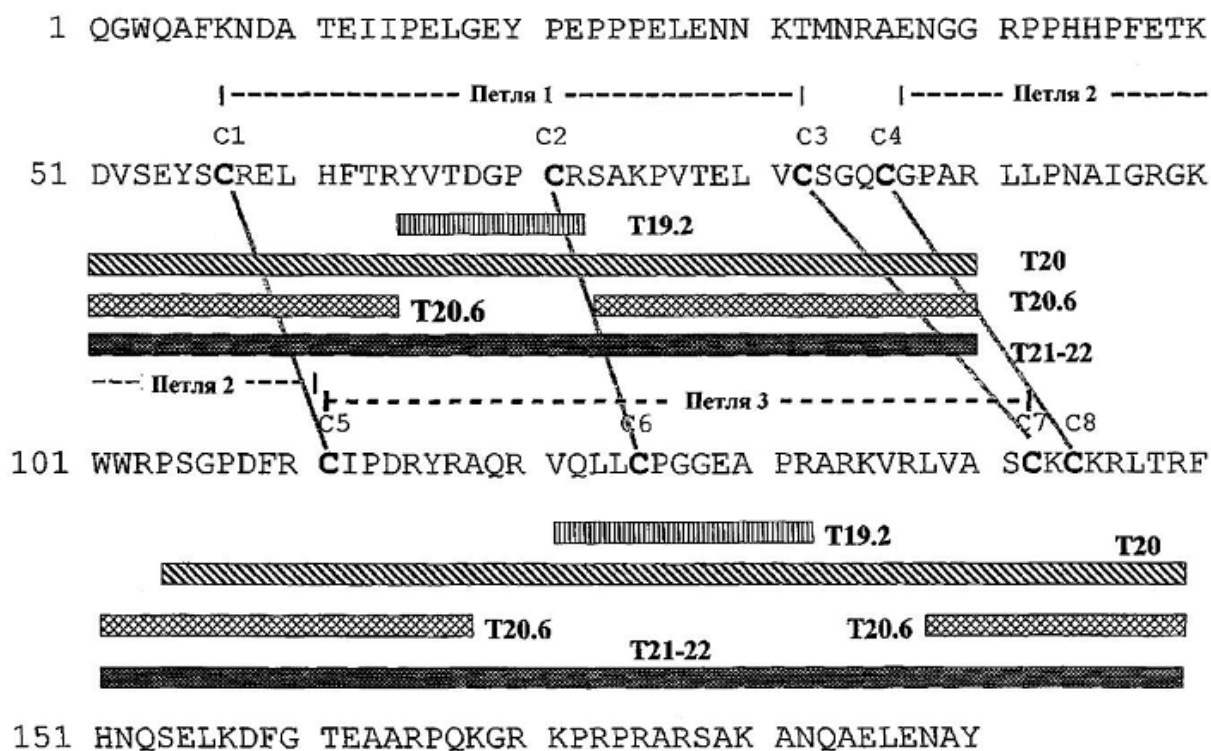
Фіг. 10

Пептиди	Положення послідовності	Спостережувана маса	Послідовність
T19.2	65-72	2146.34	1. YVTDGP CR (910) <u>C2</u>
	121-132	(2145.8)	2. VQLCPGGEA PR (1239) <u>C6</u>
T20	51-90	<u>9620.8 (MALDI); 9638.41 (ESI-MS)</u> (4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR
	104-149	(5226.2)	2. PSGPDFR CIPDRYRAQR VQLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20.6	51-64	<u>7105.7 (MALDI); 7122.0 (ESI-MS)</u> 3944.5	1. DVSEYSCREL HFTR (1740.9) <u>C1</u>
	101-117		2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206.6) <u>C5</u>
	73-90	3177.0	3. SAKPVTELVCSGQCGPAR (1802.2) <u>C3,C4</u>
	138-149		4. LVASCKCKRL TR (1378.5) <u>C7,C8</u>
T21-22	51-90	<u>10,147 (MALDI); 10170.3 (ESI-MS)</u> (4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR
	101-149	(5754.8)	2. WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR

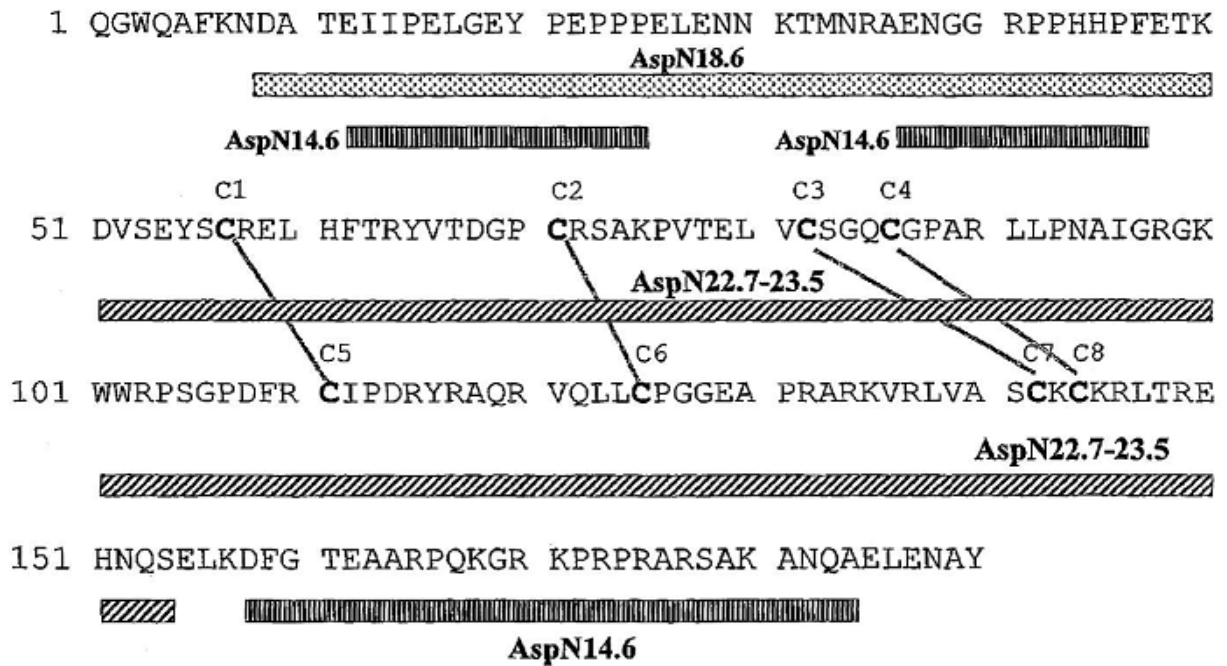
Фіг. 11

Пептиди	Положення послідовності	Спостережувана маса	Послідовність
AspN14.6	34-47	1245.5	ENGGRPPHHPF
	12-25	1585.4	EIIPELGFYP EPPP
	158-184	2964.5	DFGTEAARPQ KGRKPRPRAR SAKANQA
AspN18.6	9-50		DATEIIPELG EYPEPPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHPFE TK (гликопептид)
AspN22.7-23.5	51-154	11,740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

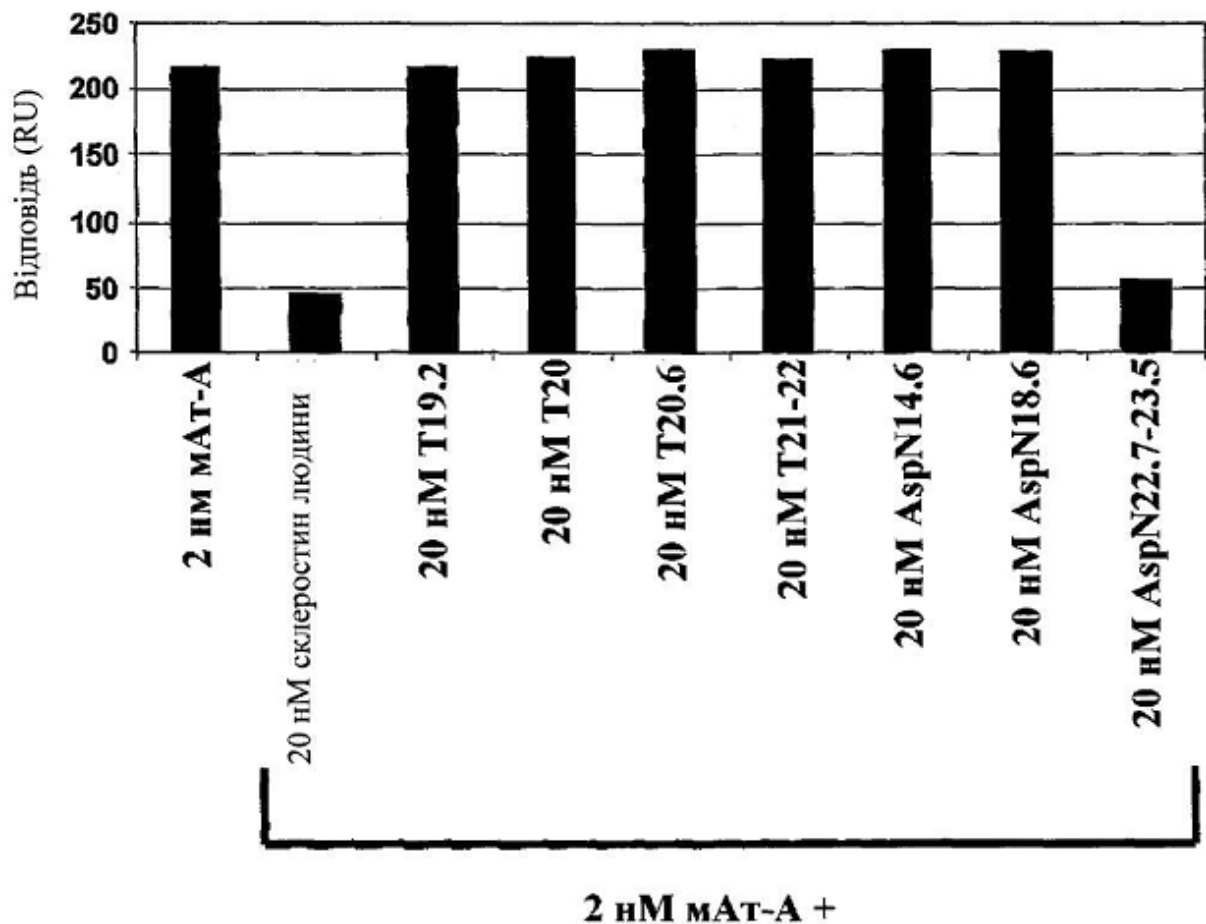
Фиг. 12



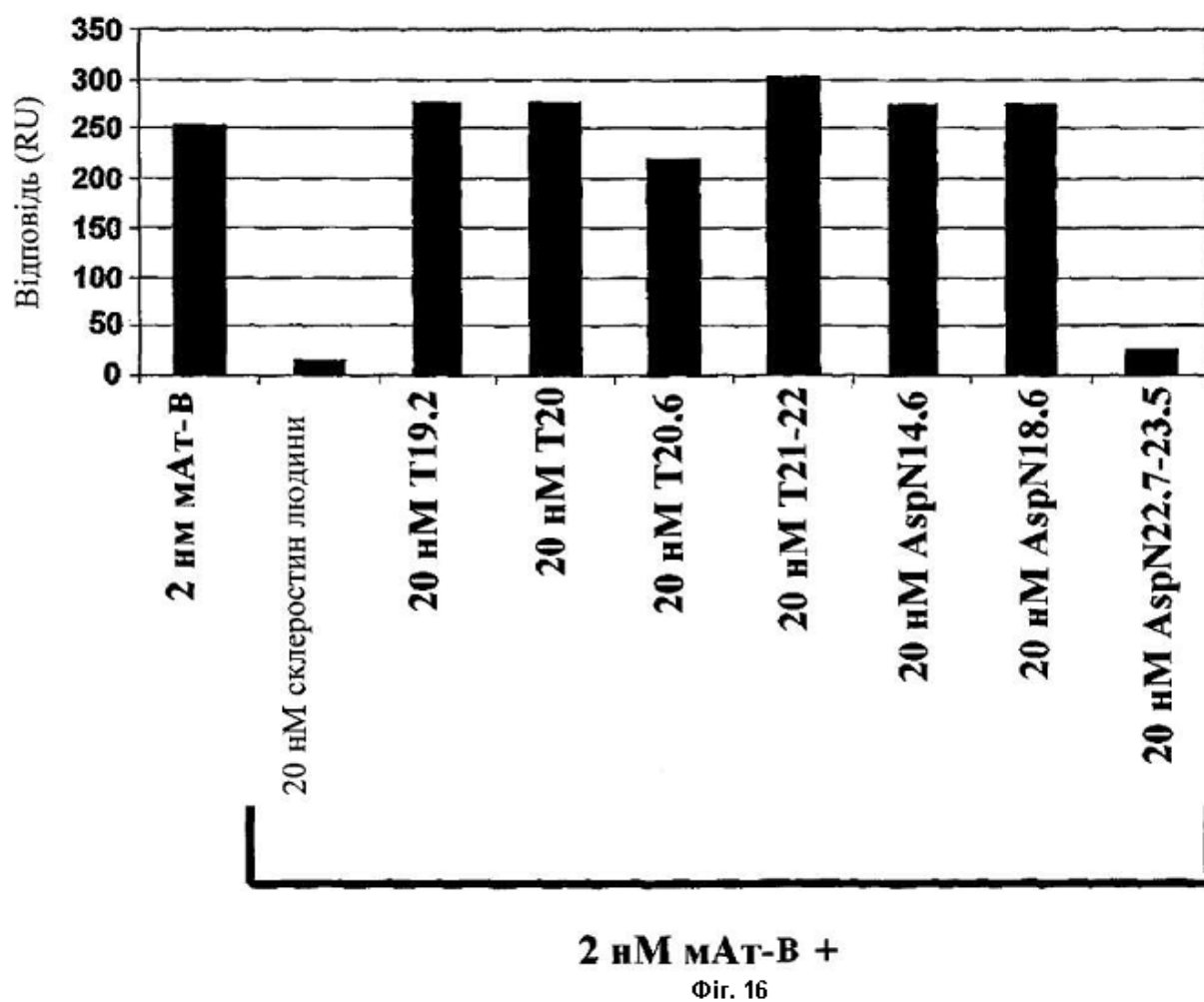
Фиг. 13



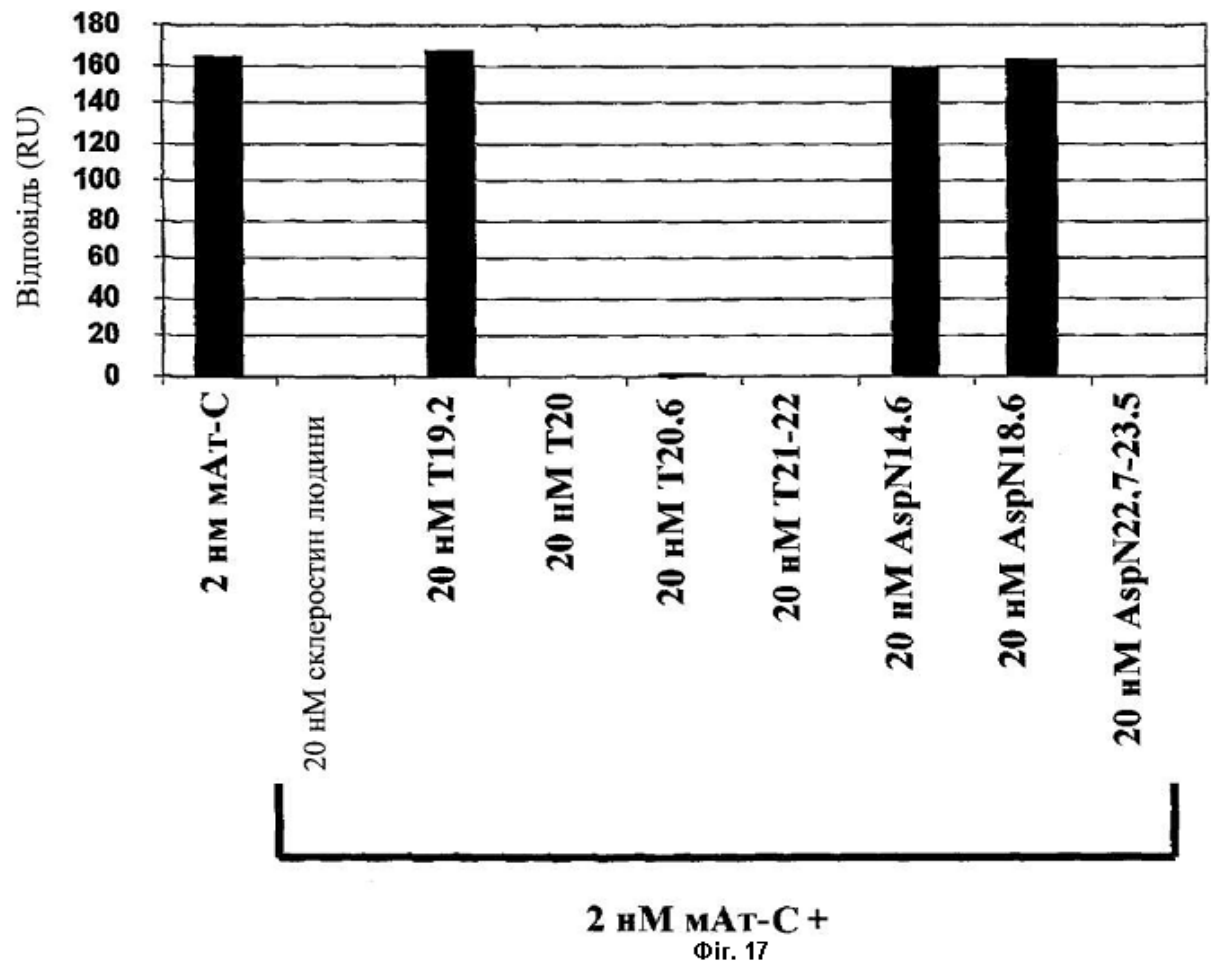
Фиг. 14

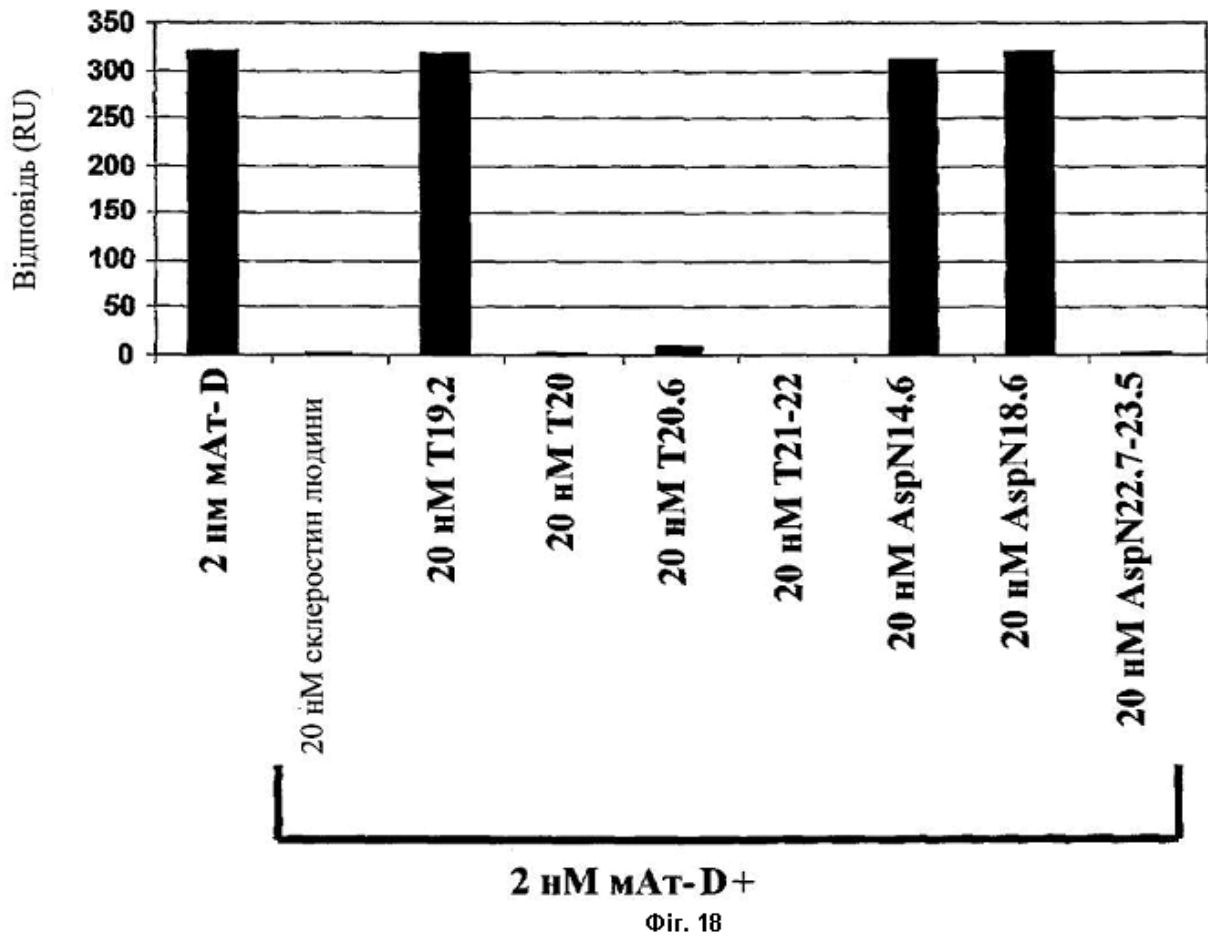


Фиг. 15



Фиг. 16



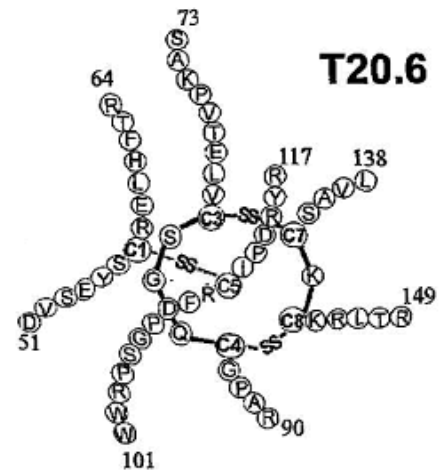


A. Епітоп петлі 2 для МАТ-А і МАТ-В

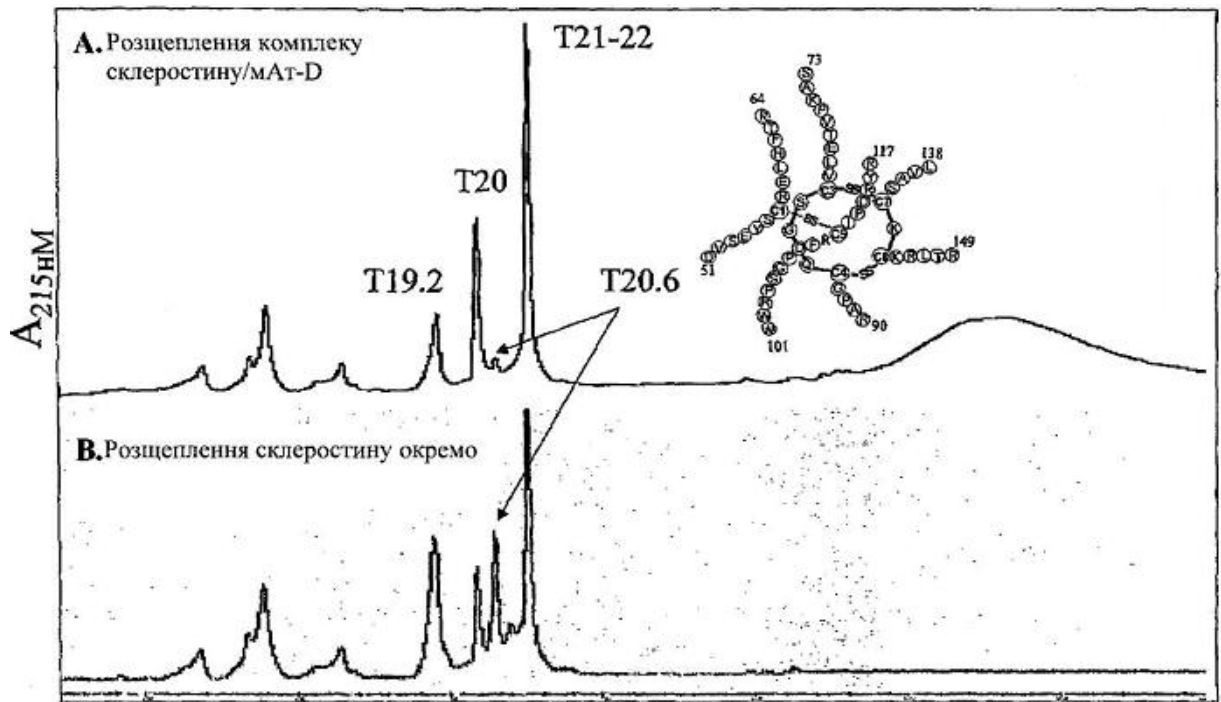
C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

B. Епітоп T20.6 для МАТ-С і МАТ-D

DVSEYSC1RELHFTR SAKPVTCLVC3SGQC4GPAR
 WWRPSGPDFRC5IPDRYR LVASC7KC8KRLTR

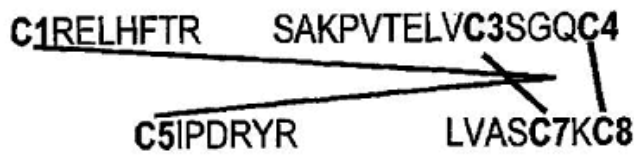


Фіг. 19

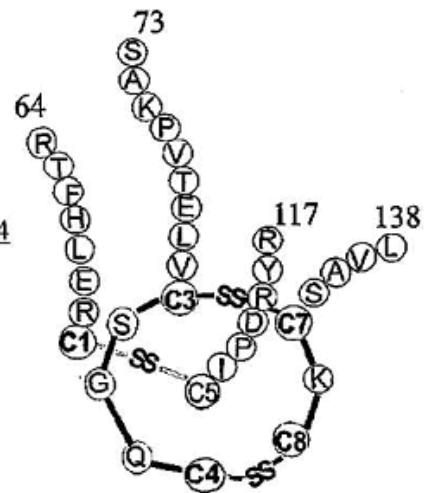


Фіг. 20

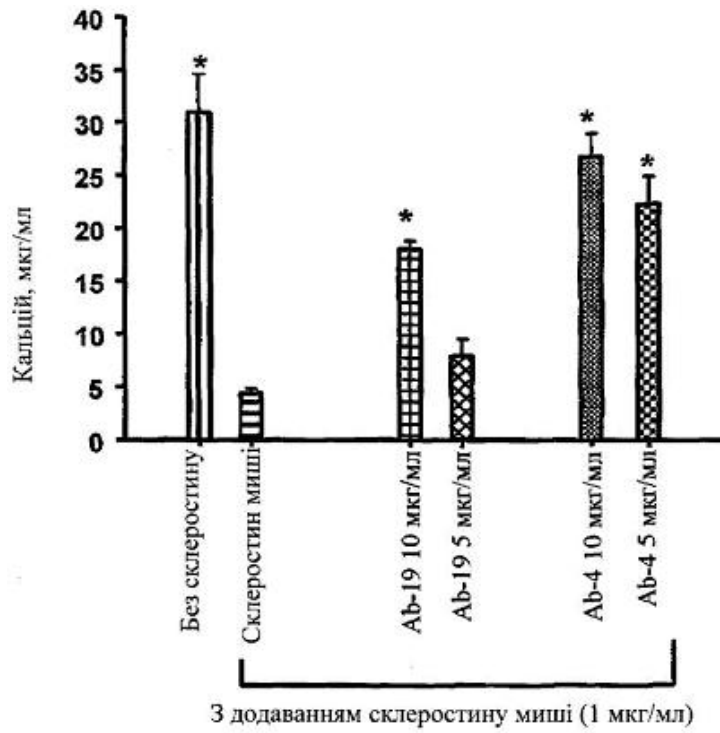
Епітоп «похідний 1 від Т20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)» для мАт-Д



«Похідний 1 від Т20.6 (цистиновий вузол + 4 плеча)»

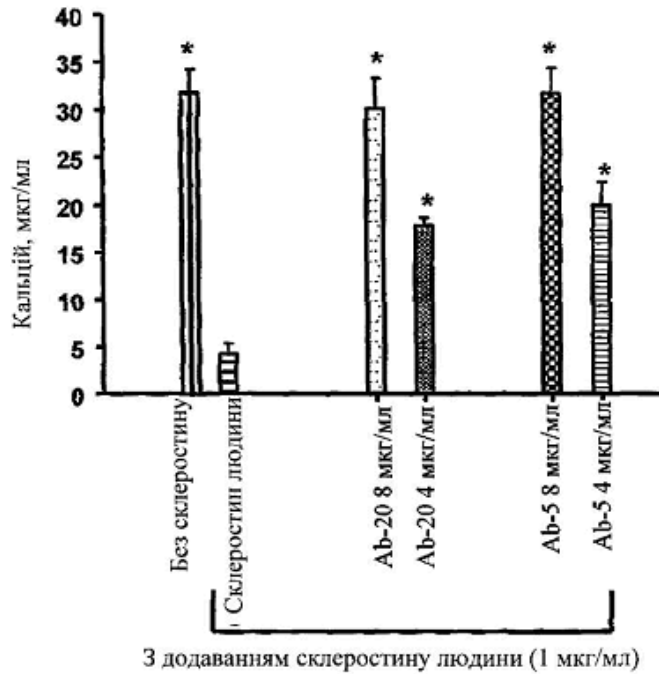


Фіг. 21



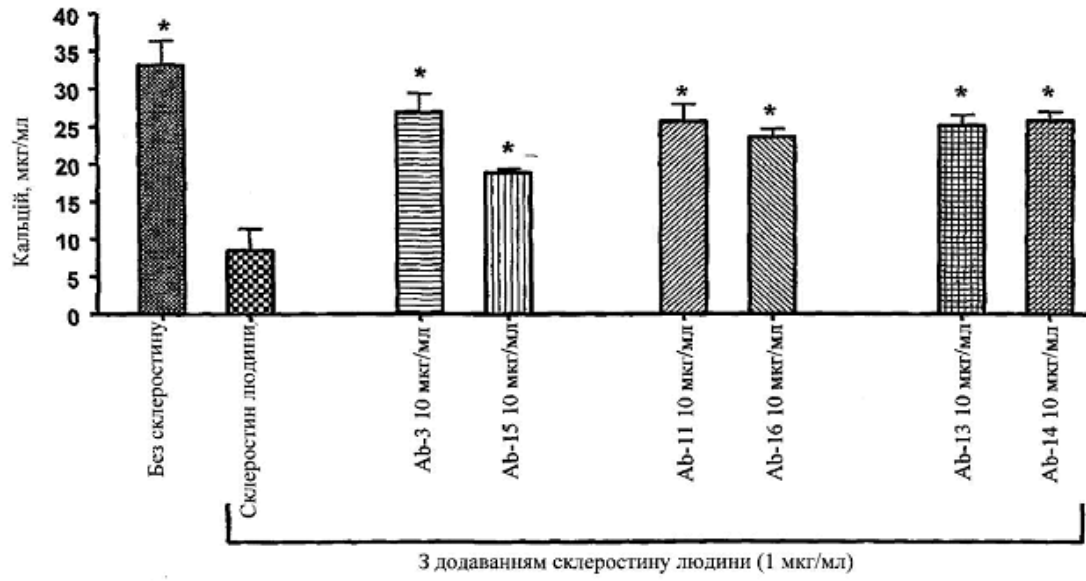
* = статистично значимо відрізняється від групи, яка одержувала склеростин миші
Величина помилки = середнє \pm стандартне відхилення

Fig. 22



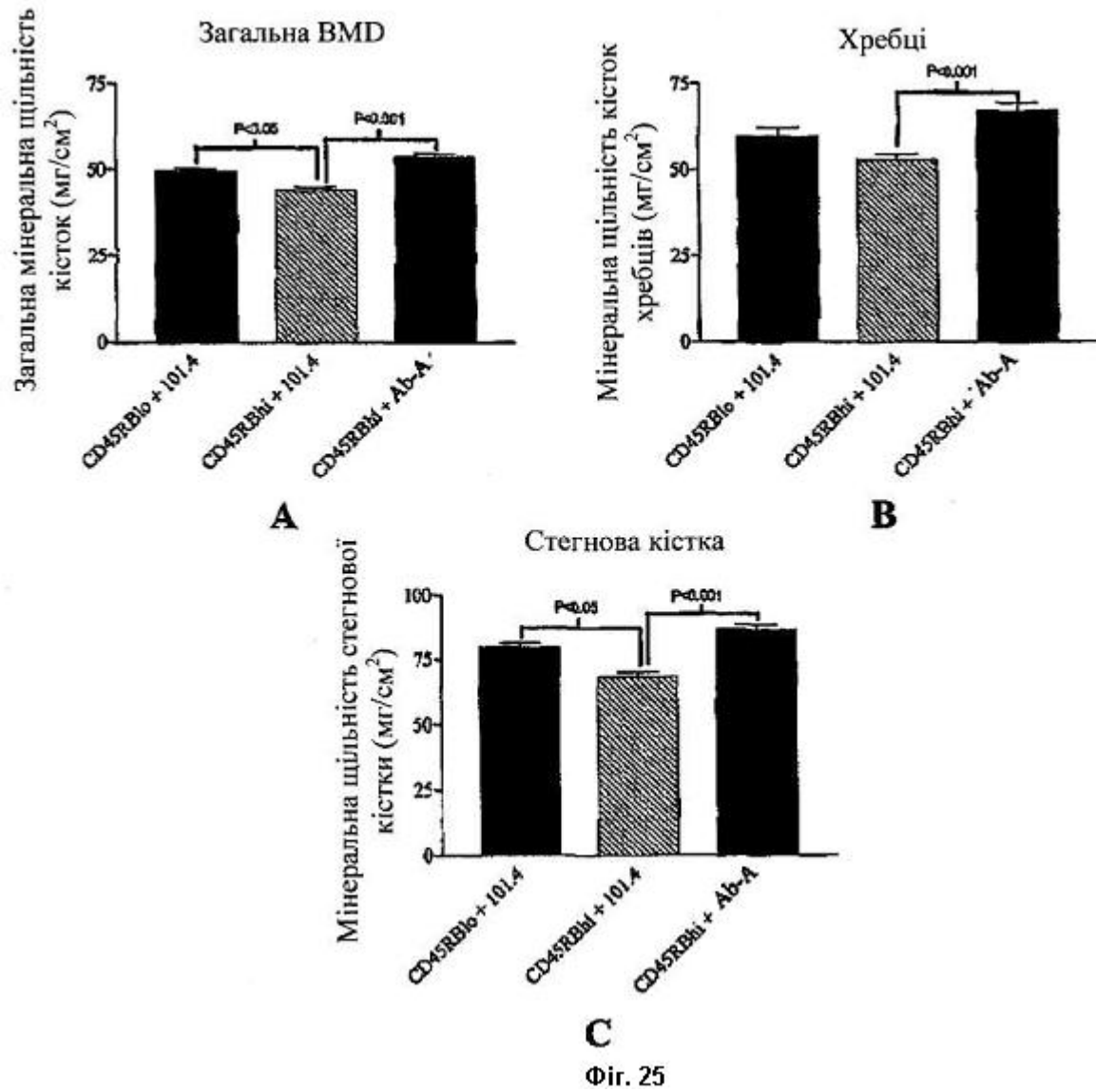
* = статистично значимо відрізняється від групи, яка одержувала склеростин миші
Величина помилки = середнє \pm стандартне відхилення

Fig. 23



* = статистично значимо відрізняється від групи, яка одержувала склеростин миші
Величина помилки = середнє \pm стандартне відхилення

Fig. 24



Фіг. 25