

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

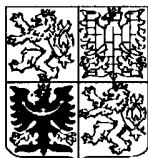
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3959-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/96810421**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/03253**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/49809**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 12 N	15/13
C 12 N	15/62
C 07 K	16/34
A 61 K	39/395
G 01 N	33/80

(71) Přihlášovatel:

ROTKREUZSTIFTUNG
ZENTRALLABORATORIUM
BLUTSPENDEDIENST SRK, Berne, CH;

(72) Původce:

Miescher Sylvia, Bern, CH;
Vogel Minique, Lausanne, CH;
Stadler Beda, Bern, CH;
Morell Andreas, Bolligen, CH;
Imboden Martin, Toffen, CH;
Amstutz Hanspeter, Bolligen, CH;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Polypeptidy schopné tvorby vazebných
struktur pro antigen se specifitou pro
Rhesus D antigeny, DNA kodující takové
polypeptidy a způsob pro jejich přípravu
a použití**

(57) Anotace:

Polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur specifických pro Rhesus D antigeny obsahují sekvence ukázané na obr. 1a až 16b. Získané polypeptidy, které jsou Fab fragmenty, mohou být použity přímo jako aktivní složka ve farmaceutických a diagnostických prostředcích. Fab a jejich DNA sekvence mohou také být použity pro přípravu kompletních rekombinantních anti-Rhesus D protilátek použitelných ve farmaceutických a diagnostických prostředcích.

CZ 3959-98 A3

12.02.99

PV 3959-98

~~11670~~

Polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny, DNA kodující takové polypeptidy a způsob pro jejich přípravu a použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká polypeptidů tvořících vazebné struktury pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny a zejména Fab molekul se specificitou pro Rhesus D antigen. Vynález se také týká jejich použití pro farmakologické a diagnostické přípravky. Výše uvedené Fab fragmenty, pokud jsou geneticky zpracovány tak, aby byly částí kompletních protilátek, jsou použitelné pro profylaxi hemolytické nemoci novorozenců (HDN). Předkládaný vynález poskytuje nové DNA a aminokyselinové sekvence výše uvedených polypeptidů.

Tak mohou být protilátky použity pro ochranu Rh negativní ženy před nebo ihned po porodu Rh pozitivního dítěte pro zabránění HDN v následujících těhotenstvích.

Vynález také obsahuje použití uvedených Fab molekul buď samostatně, nebo v kombinaci s Fc konstantními regiony, jako kompletních protilátek pro léčbu jiných onemocnění, u kterých může být přínosem použití anti-Rhesus D imunoglobulinu, například pro léčbu idiopatické trombocytopenické purpury.

Kromě toho může být Rhesus D imunoglobulin použit po chybné transfuzi Rh pozitivní krve Rh negativnímu příjemci, pro zabránění senzibilizace Rh D antigenem. Dále se vynález týká použití těchto Fab fragmentů a protilátek jako diagnostických činidel.

Dosavadní stav techniky

HDN je obecný název pro hemolytickou anemii plodů a novorozenců způsobenou protilátkami matky. Tyto protilátky jsou zaměřeny proti antigenům na povrchu fetálních erytrocytů. Tyto antigeny mohou náležet k Rhesus, ABO nebo jinému systému krevních skupin.

Rhesus systém krevních skupin obsahuje 5 hlavních antigenů: D, C, c, E a e (Issit, P.D. Med. Lab. Sci. 45: 395, 1988). D antigen je nejdůležitější z těchto antigenů, protože je vysoce imunogenní a vyvolává tvorbu Rhesus D protilátek v průběhu Rhesus inkopatibilního těhotenství a po transfusi Rhesus inkopatibilní krve. D antigen je nacházen přibližně u 85% Kavkazské populace v Evropě a o těchto jedincích se říká, že jsou Rh pozitivní. Jedinci, kteří nemají D antigen, se nazývají Rh negativní. Exprese D antigenu může být různá z důvodů nízké hustoty antigenu, dále známé jako slabé D nebo D^u, nebo z důvodu částečné antigenicity, známé jako částečné D antigeny.

Rhesus D antigen, membránový protein erytrocytu, byl nedávno klonován a byla popsána jeho primární struktura (Le Van Kim, C. et al., PNAS 89: 10925, 1992). Modelové studie ukázaly, že Rhesus D antigen má 12 transmembránových domén s pouze velmi krátkým spojovacím regionem přesahujícím vně buněčné membrány nebo přesahujícím do cytoplasmy.

Parciální D fenotypy byly prvně identifikovány u lidí majících D antigen na erytrocytech, ale nemajících aloanti-D v séru (Rose, R. R. a Sanger, R., Blood groups in man, Blackwell Scientific, Oxford, UK, 1975; Tippett, P. et al., Vox Sanguinis, 70: 123, 1996). Toto může být vysvětleno tak, že D antigen je mozaiková struktura s nejméně 9 odlišnými epitopy

(epD1 až epD9). Proto u některých lidí s D variantou nemají erytrocyty část této mozaiky a protilátky jsou namířeny proti chybějícím D epitopům. Rh pozitivní jedinci, kteří vytvářejí protilátky proti částečným D antigenům byly klasifikováni do šesti hlavních odlišných kategorií (D^{I+} až D^{VI+}), kde každá má jinou abnormalitu D antigenu. Nověji bylo ukázáno, že tyto D kategorie dávají různý charakter reakce při testování proti panelu lidských monoklonálních anti-D protilátek (Tippett, P. et al., Vox Sanguinis, 70: 123, 1996). Podle různých charakterů reakce bylo identifikováno 9 epitopů a tak byly definovány různé parciální D kategorie. Počet epitopů přítomných na D antigenu se liší mezi jednotlivými parciálními D kategoriemi, kdy D^{VI} kategorie exprivuje nejméně, epD3, 4 a 9. D^{VI} kategorie je klinicky významná, protože D^{VI} ženy mohou být imunizovány dostatečně silně pro způsobení hemolytické nemoci novorozenců.

Profylaktická účinnost anti-RhD IgG pro prevenci hemolytické nemoci novorozenců je dobře prokázána a je rutinním postupem po mnoho let. V důsledku toho se závažné onemocnění stalo raritou. Nicméně, základní příčina onemocnění, t.j. RhD inkompatibilita mezi RhD negativní matkou a RhD pozitivním dítětem, stále zůstává a tak vyžaduje kontinuální dodávání terapeutického anti-RhD IgG.

V posledních letech se zajištění kontinuálního dodávání anti-RhD IgG stává narůstajícím problémem. Zásoba dostupného hyperimunního séra od aloimunizovaných Rh negativních vícerodiček se drasticky snížila díky úspěchu profylaktického podávání anti-RhD. Proto současné metody produkce vyžadují opakovanou imunizaci stále více neochotnějších dárců pro produkci vysokého titru antiséra (Selinger, M., Br. J. Obstet. Gynaecol. 98: 509, 1991). Jsou zde také asociované rizikové faktory a technické problémy, jako je použití Rh pozitivních

erytrocytů pro opakovanou imunizaci, což má riziko přenosu virových onemocnění jako je hepatitida B, AIDS a jiné doposud neznámé viry (Hughes-Jones, N.C., Br. J. Haematol. 70: 263, 1988). Pro je žádoucí alternativní způsob pro produkci anti-RhD protilátek.

V posledních několika letech byly zkoušeny různé alternativní zdroje hyperimunního séra, ale všechny jsou spojeny s nevýhodami. Transformace lymfocytů virem Epstein-Barrové (EBV) za vzniku B lymfoblastoidních buněčných linií, které secernují specifickou protilátku včetně protilátky proti Rhesus D antigenu (Crawford et al., Lancet, 386: Feb. 19th, 1983) jsou nestabilní a vyžadují extensivní klonování. Také z důvodů nízké účinnosti transformace (1 - 3% B buněk) může být z potenciálního repertoáru získán pouze omezený rozsah protilátkových specificit. Dále se zdá, že myši neodpovídají na Rhesus D antigen a proto nejsou dostupné žádné myší monoklonální protilátky, které by mohly být použity pro výrobu chimerických nebo humanizovaných protilátek. Doposud byla jedinou alternativou produkce lidských protilátek hybridomní technikou, která je také omezena chyběním vhodného partnera pro fúzi s lidskými myelomovými buňkami (Kozbor, D. a Roder, J.C. Immunol Today, 4: 72, 1983).

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu proto jsou Fab fragmenty mající reaktivitu proti Rhesus D antigenu, stejně jako kompletní protilátky obsahující Fab fragmenty, které nemají výše uvedené nedostatky.

V posledních několika letech technika repertoárového klonování a konstrukce fágových zobrazovacích knihoven otevřela

nové možnosti pro produkci lidských protilátek definované specificity (Williamson, R.A. et al., PNAS 90: 4141, 1993). Tyto metody byly proto použity pro přípravu polypeptidů schopných tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny, zejména pro přípravu Fab fragmentů majících aktivitu proti Rhesus D a částečným D antigenům.

Tvorba lidských protilátek repertoárovým klonováním jak byla popsána v posledních letech (Barbas III, C.F. a Lerner, R.A. Companion Methods Enzymol. 2: 119, 1991) je založena na izolaci mRNA z periferních B buněk. Tato metoda nabízí nástroje pro izolaci přirozených protilátek, autoprottilátek nebo protilátek tvořených v průběhu imunitní odpovědi (Zebedee, S.L. et al., PNAS 89: 3175, 1992; Vogel, M. et al., Eur. J. Immunol. 24: 1200, 1994). Tato metoda spočívá v konstrukci knihovny rekombinantních protilátek od jednotlivých dárců z mRNA kodující imunoglobulinové (Ig) molekuly. Protože pouze lymfocyty periferní krve (PBL) mohou být izolovány od dárce, jsou šance na nalezení B buněk produkujících specifickou protilátku v periférii zvýšeny, pokud je jedinci podána dávka požadovaného antigenu těsně před odběrem PBL (Persson, M.A.A. et al., PNAS 88: 2432, 1991). Celková RNA je potom izolována a mRNA Ig repertoáru může být klonována za použití Ig specifických primerů v polymerasové řetězové reakci (PCR), po které následuje současná exprese těžkých a lehkých řetězců Ig molekuly na povrchu filamentosního fágu, což vytvoří "organismus", který analogicky s B buňkami může vázat antigen. V literatuře je tato metoda také známá jako kombinatoriální přístup, jelikož umožňuje nezávislé kombinování těžkých a lehkých řetězců za vzniku funkčního Fab fragmentu protilátky připojeného na jeden z koncových proteinů, nazývaných pIII, filamentosního fágu. Fágy nesoucí Fab molekuly (zde dále Phab částice) jsou podrobeny selekci na požadovanou antigenní

specificitu procesem známým jako biopanorámování. Antigen může být navázán na pevný nosič, kdy specifická Phab se váže na antigen, zatímco nespecifické Phab jsou vypláchnuty a nakonec jsou specifické Phab eluovány z pevného nosiče. Specifické Phab jsou potom amplifikovány v bakteriích, je provedena opakovaná vazba na antigen na pevném nosiči a celý postup biopanorámování je opakován.

Postupné opakování panorámování a amplifikace vybrané Phab v bakterii vede k obohacení specifických Phab, což je pozorováno z vzestupu titru kolonie tvořících jednotek (cfu) očkovaných na plotny po každém kole panorámování. Naše dřívější zkušenosti a publikovaná data naznačují, že specifický fág může být detekován obvykle po 4 až 6 kolech panorámování (Vogel, M. et al., Eur. J. Immunol. 24: 1200, 1994). Ve výše uvedené citaci nicméně není žádná zmínka, že naznačené kroky mohou být použity pro přípravu Fab fragmentů anti-RhD protilátek.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obrázky 1a až 16b ukazují DNA sekvence kodující variabilní regiony (V regiony) anti-RhD Fab fragmentů a odpovídající polypeptidové sekvence.

Obrázek 17 ukazuje pComb3 expresní vektor použitý podle předkládaného vynálezu.

Obrázky 18 a 19 ukazují oddělenou přípravu genů pro těžký a lehký řetězec kompletní protilátky podle popisu v příkladu 6.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro

Rhesus D antigeny podle definice v nároku 1. Tabulka v nároku 1 se vztahuje k připojeným obrázkům. Je uvedeno identifikační číslo pro každou sekvenci. Lokalizace Rhesus D specifických CDR1 (komplementaritu určující region 1), CDR2 a CDR3 regionů jsou uvedeny na obrázcích a podle číslování párů bazí v tabulce nároku 1. Výhodnými polypeptidy podle předkládaného vynálezu jsou anti-Rhesus D protilátky, které obsahují variabilní regiony těžkých a lehkých řetězců sekvencí uvedených na obrázcích 1a - 16b. Obrázky 1a, 2a....16a se týkají variabilních regionů těžkých řetězců a obrázky 1b, 2b....16b se týkají variabilních regionů lehkých řetězců.

Dalšími předměty předkládaného vynálezu jsou DNA sekvence kodující antigen vazebné polypeptidy podle nároku 6. Výhodné DNA sekvence jsou ty, které kodují variabilní regiony Fab fragmentů anti-RhD protilátek podle obrázků 1a - 16b. Obrázky 1a, 2a....16a se týkají těžkých řetězců a obrázky 1b, 2b....16b se týkají lehkých řetězců.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob pro přípravu rekombinantních Fab polypeptidů podle nároku 11.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob pro selekci rekombinantních polypeptidů podle nároku 12.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou anti-RhD protilátky podle nároku 14, výhodně anti-RhD imunoglobulinové molekuly obsahující variabilní regiony těžkého a lehkého řetězce podle obrázků 1a až 16b v kombinaci se známými konstantními regiony těžkého a lehkého řetězce.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou farmaceutické a diagnostické prostředky obsahující polypeptidy, anti-RhD

protilátky nebo Fab fragmenty podle předkládaného vynálezu.

Celková reamplifikovaná Phab populace získaná po každém panorámování může být testována na specifitu za použití různých metod jako je ELISA a imunologické bodové testy. Toto je také určeno charakterem antigenu, například anti-Rhesus D Phab jsou detekovány nepřímou hemaglutinací za použití králičí anti-fágové protilátky nebo ekvivalentního Coombsova činidla jako zkřížené vazebné protilátky. Po identifikaci celkové Phab populace jako pozitivní pro požadovaný antigen jsou jednotlivé Phab klony izolovány a je sekvencována DNA kodující požadované Fab molekuly. Jednotlivé Fab mohou být potom vyrobeny za použití pComb3 expresního systému, který je zobrazen na obr. 16. V tomto systému je gIII gen, kodující koncový protein pIII, vystřižen z fagemidového vektoru pComb3. Toto umožňuje produkci solubilního Fab v periplasmě bakterie. Takové jednotlivé Fab fragmenty mohou být potom testovány na antigenní specifitu.

Fágový zobrazovací přístup byl také použit jako prostředek pro získání monoklonálních protilátek z nestabilních hybridomních buněčných linií. Toto bylo popsáno pro anti-Rhesus D protilátky (Siegel, D.L. a Silberstein, L.E. Blood, 83: 2334, 1994; Dziegiel, M. et al., J. Immunol. Methods, 182: 7, 1995). Fágová zobrazovací knihovna konstruovaná od neimunizovaných dárců byla také použita pro selekci Fv fragmentů (t.j. variabilních regionů těžkého a lehkého řetězce, V_H a V_L) specifických pro antigeny lidských krevních skupin, které obsahují jeden Fv fragment reaktivní s Rhesus D antigenem (Marks, J.D. et al., Biotechnology, 11: 1145, 1993).

Důležitými podmínkami při konstrukci kombinatoriálních knihoven jsou zdroje buněk použitých pro extrakci RNA a

charakter antigenu použitého pro panorámování. Proto předkládaný vynález používá hyperimunního dárce, kterému byla podána i.v. dávka Rhesus D⁺ erytrocytů. PBL dárce jsou odebrány +5 a +18 dní po i.v. dávce a jsou použity pro konstrukci 2 kombinatoriálních knihoven zde dále označovaných jako knihovna D1 (LD1) a knihovna D2 (LD2), v příslušném pořadí. Dvojitá imunofluorescenční analýza získaných PBL, za použití markerů CD20 a CD38 pro spektrum B buněk a lymfoblastoidních buněk, v příslušném pořadí, ukázala vyšší než normální procento lymfoblastoidních B buněk, morfologie plasmatických buněk. Vyšší počet plasmatických buněk nalezených v periferní krvi je neobvyklý, protože v periférie je normálně méně než 1% a pravděpodobně ukazuje na to, že dárce měl vyšší procento cirkulujících B buněk se specificitou pro Rhesus D antigen.

Po konstrukci knihovny byla selekce Phab specifických pro Rhesus D antigen provedena biopanorámováním čerstvých celých erytrocytů fenotypu R1R1 (CDe/CDe), t.j. referenčních buněk pro Rhesus D typizaci. Toto bylo nezbytné, protože Rhesus D antigen, integrální membránový protein o 417 aminokyselinách (Le Van Kim, C. et al., PNAS 89: 10925, 1992), ztrácí svou imunogenicitu v průběhu přečištění (Paradis, G. et al., J. Immunol. 137: 240, 1986) a proto nemůže být chemicky přečištěný D antigen navázán na pevnou fázi pro selekci imunoreaktivních Phab jak je to provedeno pro jiné antigenní specificity dříve selektované v tomto systému (Vogel, M. et al., Eur. J. Immunol. 24: 1200, 1994). Modelové studie ukázaly, že pouze velmi krátký spojovací region Rhesus D antigenu přesahuje vně buněčné membrány nebo přesahuje do cytoplasmy (Chérif-Zahar, B. et al., PNAS 87: 6243, 1990). Proto jsou části RhD antigenu rozpoznatelné protilátkami relativně omezené a mohou být konformačně omezené. Tento aspekt Rhesus D antigenu se stává ještě důležitějším při selekci Phab s reaktivitou proti

částečným D fenotypům, které postrádají některé definované epitopy D membránového proteinu (Mouro, I. et al., Blood. 83: 1129, 1994).

Kromě toho, protože celé erytrocyty neexprimují pouze D antigen, musí být provedena serie negativních absorpcí na Rhesus D negativních erytrocytech z toho důvodu, aby se odabsorbovaly ty Phab, které reagují s jinými antigenními proteiny na erytrocytech.

Tento panorámovací postup provedený na Phab z obou LD1 a LD2 knihoven vedl k izolaci 6 různých klonů produkujících Fab z knihovny LD1, 8 různých klonů produkujících Fab z knihovny 2 a 2 klonů produkujících Fab ze souboru knihoven LD1 a LD2.

Nomenklatura a obrázky, kde jsou sekvence popsány, jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Knihovna LD1 klon č.	V _H - sekvence obrázek	V _L - sekvence obrázek	Knihovna LD2 klon č.	V _H - sekvence obrázek	V _L - sekvence obrázek
LD1-40	1a	1b	LD2-1	6a	6b
LD1-52	2a	2b	LD2-4	7a	7b
LD1-84	3a	3b	LD2-5	8a	8b
LD1-110	4a	4b	LD2-10	9a	9b
LD1-117	5a	5b	LD2-11	10a	10b
			LD2-14	11a	11b
			LD2-17	12a	12b
			LD2-20	13a	13b

Výše uvedené Fab klony vykazují výlučnou reaktivitu s Rhesus D antigenem, 3 a 5 D^U testovaných erytrocytů a aglutinační reaktivitu proti částečným D fenotypům: Rh33, DIII, DIVa, DIVb, DVa, DVII.

Nicméně, za použití výše uvedených R1R1 erytrocytů pro panorámování Phab nebyly izolovány žádné klony reaktivní s částečným DVI fenotypem. Protože bylo známo, že sérum původního hyperimunního dárce testované v době tvorby rekombinantní knihovny je reaktivní s DVI fenotypem, měla by rekombinantní knihovna také obsahovat anti-DVI specificitu.

Pro selekci DVI reaktivity byly podmínky pro panorámování změněny v tom, že byly použity jiné buňky. Speciální dárce, jehož erytrocyty byly typizovány a bylo známo, že exprivují částečný DVI fenotyp, byl použit jako zdroj buněk pro opakované panorámování LD1 a LD2 knihoven. Tato druhá serie panorámování byla provedena v podstatě stejným způsobem jako první serie s výjimkou substituce DVI erytrocytů za R1R1 erytrocyty a přidání ošetření DVI erytrocytů bromelasou. DVI fenotyp exprivuje nejméně Rhesus D epitopů a je proto obtížné vyrobit proti němu protilátky. Bylo popsáno, že pouze 15% neselektovaných polyklonálních anti-D a 35% selektovaných anti-D tvořených Rhesus D negativními subjekty reaguje s DVI+ buňkami (Mouro, I. et al., Blood, 83: 1129, 1994). Ošetření bromelasou, která odstraňuje N-acetylneuraminovou kyselinu (sialovou kyselinu) z membrány erytrocytů bylo provedeno proto, aby byly epitopy Rhesus DVI lépe dosažitelné v průběhu panorámování s pre-absorbovanými Phab.

Tato druhá serie panorámování na LD1 knihovně vedla k zisku 1 klonu produkujícího Fab, LD1-6-17. Nomenklatura je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2

Knihovna LD1	V _H -sekvence obrázek	V _L -sekvence obrázek
Klon č. LD1-6-17	14a	14b

Nicméně, tento klon reagoval s Rhesus alelami C a E a vykazoval falešně pozitivní reakci s DVI pozitivními erytrocyty. Toto bylo způsobeno také fenotypem DVI dárce (Cc DVI ee), který exprivoval C alelu, která nebyla odabsorbována Rhesus negativními erytrocyty (ccddee).

Proto byla provedena třetí serie panorámování na souboru LD1 a LD2 knihoven za použití jiných erytrocytů pro absorpční fázi. Po 6 kolech panorámování za použití jak bromelasou ošetřených, tak bromelasou neošetřených erytrocytů pro oba absorpční kroky a eluci z DVI pozitivních erytrocytů byla získána celková populace Phab, které reagovaly výlučně s erytrocyty fenotypu R1R1 (CCDDee) a 2 různí dárce exprivující exprivující DVI variantu.

Tato třetí serie panorámování na LD1 knihovně vedla k získání 2 klonů produkujících Fab reagujících s DVI+ erytrocyty. Nomenklatura je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3

Knihovna LD1/LD2	V _H -sekvence - obr.	V _L -sekvence - obr.
Klon č. LD1/2-6-3	15a	15b
Klon č. LD1/2-6-33	16a	16b

Tak bylo izolováno 16 různých anti-Rhesus D Fab klonů. DNA z těchto klonů byla izolována a sekvencována za použití fluorescenčního cyklického sekvencování na ABI 373A Sequencing System. Nukleotidové a odpovídající aminokyselinové sekvence uvedených Fab klonů tvoří základ předkládaného vynálezu.

Analýza sekvence ukázala, že bylo izolováno několik klonů majících stejný V_H genový segment, ale jiné V_L genové segmenty. Tak je tomu v případě dvou klonů LD2-1 a LD2-10, dvou klonů LD2-4 a LD2-11 a tří klonů LD2-14, LD1/2-6-3 a LD1/2-6-33, v příslušném pořadí.

Získané DNA sekvence a Fab fragmenty jsou použitelné pro přípravu kompletních protilátek majících aktivitu proti Rhesus D antigenu. Vhodnými expresními systémy pro takové protilátky jsou myší myelomové buňky nebo ovariální buňky čínského křečka.

Následující příklady podrobně popisují vynález, bez jakéhokoliv omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 popisuje konstrukci 2 kombinatoriálních knihoven; zejména výše uvedených LD1 a LD knihoven.

Příklad 2 popisuje podrobně serii panorámování na LD1 a LD2 knihovnách za použití R1R1 erytrocytů.

Příklad 3 popisuje serii panorámování za použití jak bromelasou ošetřených, tak bromelasou neošetřených erytrocytů pro absorpci a bromelasou ošetřených DVI pozitivních erytrocytů za použití souboru uvedených LD1 a LD2 knihoven.

Příklad 4 popisuje nepřímý hemaglutinační test využívající králíčí anti-fágovou protilátku, jako ekvivalentní Coombsovo činidlo, pro sledování obohacení a specificity Rhesus D specifických Phabs po panorámování.

Příklad 5 popisuje přípravu a přečištění Fab fragmentů protilátky pro použití jako diagnostické činidlo.

Příklad 6 popisuje přípravu kompletních anti-Rhesus D imunoglobulinů za použití sekvencí podle předkládaného vynálezu.

Příklad 1 - Konstrukce rekombinantních LD1 a LD knihoven

a) Zdroj lymfocytů

Dospělému muži, který byl členem dobrovolné základny hyperimunních Rhesus D dárců, byla podána i.v. dávka 2 ml připravených erytrocytů od známého mužského dárce krevní skupiny O RhD⁺. PBL byly odebírány v den +5 a +18 po dávce a mononukleární buňky byly izolovány centrifugací s Ficollovým gradientem (Lymphoprep, Pharmacia, Milwaukee, WI). Výsledky analýzy dárcovských lymfocytů v den +5 jsou uvedeny v tabulce 4. MNC z dne +5 byly použity přímo pro přípravu RNA za použití postupu fenol-chloroform-guanidiniumisothiokyanat (Chomczynski, P. a Sacchi, N. Anal. Biochem. 162: 156, 1987). MNC ze dne +18 byly nejprve kultivovány po dobu 3 dnů v RPMI-1640 mediu (Seromed, Basel) obsahujícím 10^3 U/ml IL-2 (Sandoz Research Center, Vienna, Austria) a 10 μ g/ml mitogenu z líčidla amerického (PWM; Sigma L9379, Buchs, Switzerland) před extrakcí RNA.

Tabulka 4 - Imunofluorescenční analýza dárcovských lymfocytů
v den +5 po i.v. dávce erytrocytů

Buněčný povrchový antigen	% pozitivních buněk	Buněčný povrchový antigen	% pozitivních buněk
CD20	15	CD8	12
CD38	20	CD25	7,6
CD20/CD38	15	CD57	12,5
CD3	47	CD14	6
CD4	34	HLA-DR	18

b) Konstrukce knihovny

Byly konstruovány jednotlivé knihovny nazvané LD1 a LD2 (jak je podrobněji uvedeno výše) odpovídající buňkám odebraným v den +5 a +18 (dohromady +21 dní včetně +3 dní PWM stimulace) po i.v. dávce, v příslušném pořadí. Celková RNA byla potom připravena z těchto buněk za použití postupu fenol-chloroform-guanidiniumisothiokyanat. Z této RNA bylo 10 μ g použito pro výrobu cDNA za použití oligo(dT) primeru (400 ng) a bylo reversně transkribováno za použití M-MuLV reversní transkriptasy podle návodu dodavatele (Boehringer Mannheim Germany). PCR amplifikace byla provedena podle postupu popsaného v Vogel, M. et al., E.J. of Immunol. 24: 1200, 1994. Stručně, 100 μ l PCR reakce obsahovala Perkin-Elmer pufr s 10 mM $MgCl_2$, 5 μ l cDNA, 150 ng každého vhodného 5' a 3' primeru, všechny čtyři dNTP - 200 μ M každý a 2 U/ml Taq polymerasy (Perkin Elmer, NJ). PCR amplifikace těžkého a lehkého řetězce Fab molekuly byla provedena jednotlivě se sadou primerů od Stratacyte (podrobnosti jsou uvedeny dále). Pro těžký řetězec bylo použito šest "upstream" primerů, které hybridizovaly s

každou ze šesti rodin V_H genů, zatímco primer pro jeden kappa a jeden lambda řetězec byl použit pro lehký řetězec.

"Downstream" primery byly navrženy tak, aby odpovídaly pantovému regionu konstantních domén $\tau 1$ a $\tau 3$ pro těžký řetězec. Pro lehký řetězec odpovídaly "downstream" primery 3' konci kappa a lambda konstantních domén. PCR produkty těžkého a lehkého řetězce byly shromážděny odděleně, byly přečištěny na gelu a tráveny $Xho1/Spe1$ a $Sac1/Xba1$ restrikčními enzymy (Boehringer Mannheim), v příslušném pořadí. Po trávení byly produkty PCR extrahovány jednou fenol:chloroform:isoamylalkoholem a přečištěny gelovou excisí. Inerce $Xho1/Spe1$ tráveného Fd fragmentu a následná ligace $Sac1/Xba1$ tráveného řetězce do pComb3 vektoru, transformace do XL1-Blue buněk a produkce fágů byly provedeny podle postupu popsaneho v Barbas III, C.F. a Lerner, R.A. Companion Methods Enzymol. 2: 119, 1991).

Po transformaci XL1-Blue E. coli buněk byly odebrány vzorky a byly titrovány na plotnách pro určení velikosti knihovny. Tyto výsledky ukazují expresní knihovny o 5×10^6 a $7,7 \times 10^6$ cfu (kolonie tvořící jednotky) pro LD1 a LD2, v příslušném pořadí.

c) PCR primery

VHI 5'-CAC TCC CAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GG-3'
 VHII 5'-GTG CTG TCC CAG GTC AAC TTA CTC GAG TCT GG-3'
 VHIII 5'-GTC CAG GTG GAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GG-3'
 VHIV 5'-GTC CTG TCC CAG GTG CAG CTG CTC GAG TCG GG-3'
 VHV 5'-GTC TGT GCC GAG GTG CAG CTG CTC GAG TCT GG-3'
 VHVI 5'-GTC CTG TCA CAG GTA CAG CTG CTC GAG TCA GG-3'
 CHI(gI) 5'-AGC ATC ACT AGT ACA AGA TTT GGG CTC-3'

VL(k) 5'-GT GCG AGA TGT GAG CTC GTG ATG ACC CAG TCT CCA-3'
 CL(k) 5'-T CCT TCT AGA TTA CTA ACA CTC TCC CCT GTT GAA GCT
 CTT TGT GAC GGG CGA ACT C-3'
 VL(l) 5'C TGC ACA GGG TCC TGG GCC GAG CTC GTG GTG ACT CA-3'
 CL(l) 5'G CAT TCT AGA CTA TTA TGA ACA TTC TGT AGG GGC-3'

d) Vektory a bakteriální kmeny

pComb3 vektor použitý pro klonování Fd a lehkého řetězce byl získán od Scripps Research Institute La Jolla, CA; Barbas III, C.F. a Lerner, R.A. Companion Methods Enzymol. 2: 119, 1991). Escherichia coli kmen XL1-Blue použitý pro transformaci pComb3 vektoru a VCSM13 pomocný fág byly zakoupeny od Stratacyte (La Jolla, CA).

Příklad 2 - Selekcce Rhesus D Phab z LD1 a LD2 knihoven na R1R1 erythrocytech

a) Absorpce a biopanorámování

Serie tří negativních absorpcí na erythrocytech skupiny 0 Rh negativní byly provedeny před každým kolem panorámování před pozitivní selekcí na erythrocytech skupiny 0 Rh pozitivní (R1R1). Čerstvé erythrocyty byly odebrány v ACD (kyselá citratová dextrosa) antikoagulačním činidlu a byly promyty 3 krát v 0,9% NaCl. Erythrocyty byly počítány v Hayemsově roztoku a jejich počet byl upraven na $40 \times 10^6/\text{ml}$. Absorpce: 1 ml fágového přípravku v PBS/3%BSA byl přidán k peletě erythrocytů skupiny 0 Rh negativní (16×10^6 erythrocytů) ve 12 ml tubách (Greiner 187261, Reinach, Switzerland) a byla provedena inkubace při pokojové teplotě po dobu 30 minut s jemným třepáním. Všechny tuby byly předem blokovány v PBS/3% BSA po dobu minimálně 1 hodiny při pokojové teplotě. Erythrocyty byly peletovány centrifugací po dobu 5 minut při $300 \times g$ při 4°C . Vzniklý fágový supernatant byl opatrně odebrán a proces byl

opakován ještě dvakrát. Po konečné absorpci byl fágový supernatant přidán k peletě erytrocytů skupiny 0 Rh pozitivní (16×10^6 erytrocytů) a znovu byla provedena inkubace při pokojové teplotě po dobu 30 minut s mírným třepáním. Potom byly erytrocyty promyty alespoň 5-krát v 10 ml ledově chladného PBS, byla provedena centrifugace při $300 \times g$ po dobu 5 minut při 4°C a potom následovala eluce s $200 \mu\text{l}$ 76 mM kyseliny citronové pH 2,8 po dobu 6 minut při pokojové teplotě a neutralizace $200 \mu\text{l}$ 1 M Tris. Erytrocyty byly centrifugovány při $300 \times g$ po dobu 5 minut při 4°C a vzniklý supernatant obsahující eluované fágy byl pečlivě odebrán a skladován s proteinovým nosičem (0,3% BSA) při 4°C připravený pro re-amplifikaci. Počet Rhesus D specifických Phab každého kola panorámování je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5 - Selektce Rhesus D Phab z LD1 a LD2 knihoven na R1R1 erytrocytech

Počet eluovaných Rhesus D specifických fágů		
Panorámování kolo č. ^a	Knihovna D1 cfu	Knihovna D2 cfu
1	8×10^6	$4,6 \times 10^7$
2	6×10^7	$1,4 \times 10^7$
3	1×10^8	$7,9 \times 10^7$
4	3×10^8	$1,3 \times 10^8$
5	3×10^8	1×10^8
6	nd	$2,8 \times 10^8$

^{a)} Pro každé kolo bylo 10^{12} Phab inkubováno v tubách s erytrocyty skupiny 0 Rh negativní (absorpční fáze) a potom následovala eluce z erytrocytů skupiny 0 Rh pozitivní (R1R1).

nd = neprovedeno

cfu = kolonie tvořící jednotky

Příklad 3 - Selektce Rhesus D Phab ze souboru knihoven LD1 a LD2 na DVI+ erytrocytech

a) Absorpce na erytrocytech skupiny 0 Rh negativní, fenotypu 1 (r'r,Ccddee) a 2 (ryry, CCddEE)

Serie čtyř negativních absorpcí na erytrocytech skupiny 0 Rh negativní byly provedeny pro každé kolo panorámování před pozitivní selekcí na erytrocytech skupiny 0 Rh DVI pozitivní.

Negativní absorpce byly provedeny v následujícím pořadí: krok 1) fenotyp 1 ošetřený bromelasou; krok 2) fenotyp 1 neošetřený

bromelasou; krok 3) fenotyp 2 ošetřený bromelasou; krok 4) fenotyp 2 neošetřený bromelasou. Zmražené erytrocyty se nechaly roztát ve směsi sorbitu a fosfatem pufrovaného salinického roztoku, nechaly se stát v tomto roztoku po dobu minimálně 10 minut a potom se promyly 5 až 6-krát ve fosfatem pufrovaném salinickém roztoku a nakonec se uskladnily ve stabilizačním roztoku (DiaMed EC-roztok) připravené pro použití. Před panorámováním byly erytrocyty promyty 3-krát v 0,9% NaCl a potom následovalo počítání v Hayemově roztoku. Absorpce: 1 ml fágového přípravku v PBS/3%BSA byl přidán k peletě erytrocytů (2×10^8) stejně jako v kroku 1 ve 12 ml tubách (Greiner 187261, Reinach, Switzerland) a byla provedena inkubace při pokojové teplotě po dobu 30 minut s jemným třepáním. Všechny tuby byly předem blokovány v PBS/3% BSA po dobu minimálně 1 hodiny při pokojové teplotě. Erytrocyty byly peletovány centrifugací po dobu 5 minut při $300 \times g$ při 4°C . Vzniklý fágový supernatant byl pečlivě odebrán a proces byl opakován za použití erytrocytů jak je podrobněji popsáno výše v krocích 2, 3 a 4.

b) Ošetření erytrocytů Rhesus D negativní r'r a ryry a Rhesus DVI+ bromelasou

Bromelasa 30 (Baxter, Dudingon, Switzerland) byla použita pro ošetření erytrocytů Rhesus DVI ve stejných poměrech, jako je používána v rutinním hemaglutinačním testu, t.j. $10 \mu\text{l}$ bromelasy na 2×10^6 erytrocytů. Bromelasa byla přidána do požadovaného množství erytrocytů a byla inkubována při 37°C po dobu 30 minut a potom následovalo promytí 3-krát v 0,9% NaCl, opětovné počítání v Hayemově roztoku a upravení na požadovanou koncentraci v PBS/3% BSA a byly připraveny pro Phab panorámování.

c) Biopanorámování na bromelasou ošetřených Rhesus DVI+ erythrocytech

Po konečné absorpci na erythrocytech ryry neošetřených bromelasou byl fágový supernatant rozdělen na dvě stejné části a byl přidán buď k enzymem ošetřené nebo enzymem neošetřené peletě erythrocytů skupiny 0 Rh DVI+ (40×10^6), v příslušném pořadí, a byla znovu provedena inkubace při pokojové teplotě po dobu 30 minut s jemným třepáním. Potom byly dvě populace erythrocytů promyty alespoň 5-krát v 10 ml ledově chladného PBS, byla provedena centrifugace při $300 \times g$ po dobu 5 minut při 4°C a potom následovala eluce s $200 \mu\text{l}$ 76 mM kyseliny citronové pH 2,8 po dobu 6 minut při pokojové teplotě a neutralizace $200 \mu\text{l}$ 1 M Tris. Erythrocyty byly centrifugovány při $300 \times g$ po dobu 5 minut při 4°C a vzniklý supernatant obsahující eluované fágy z bromelasou ošetřených a bromelasou neošetřených DVI+ erythrocytů byl pečlivě odebrán a skladován s proteinovým nosičem (0,3% BSA) při 4°C připravený pro re-amplifikaci. V dalších kolech panorámování byly eluované fágy z bromelasou ošetřených a neošetřených DVI+ erythrocytů uchovávány odděleně a po každé následovaly kroky 1 až 4 absorpčního protokolu. Krok eluce byl mírně odlišný ve srovnání s kolem 1 panorámování, protože fágové populace nebyly znova rozděleny na dvě části. Pouze ty fágy, které byly eluovány z bromelasou ošetřených DVI+ erythrocytů byly také znova eluovány z bromelasou ošetřených DVI+ erythrocytů a pouze ty fágy, které byly eluovány z bromelasou neošetřených DVI+ erythrocytů byly také znova eluovány z bromelasou neošetřených DVI+ erythrocytů. Počet Rhesus D specifických Phab každého kola panorámování je uveden v tabulce 6.

Tabulka 6 - Selektce Rhesus D Phab ze souboru LD1 a LD2 knihoven na Rhesus DVI+ erytrocytech

Počet eluovaných DVI+ specifických fágů		
Panorámování kolo č. ^a	- bromelasa cfu	+ bromelasa cfu
1	$1,9 \times 10^6$	$4,4 \times 10^6$
2	$1,6 \times 10^6$	4×10^5
3	$2,4 \times 10^7$	$4,1 \times 10^7$
4	3×10^6	5×10^7
5	1×10^8	1×10^8
6	nd	3×10^8

^{a)} Pro každé kolo bylo 10^{12} Phab inkubováno v tubách se 2 různými fenotypy erytrocytů skupiny 0 Rh negativní (absorpční fáze) a potom následovala eluce z erytrocytů skupiny 0 Rh DVI+.

Příklad 4 - Monitorování kol panorámování a určení specificity obohacených Phab za použití králičí anti-fágové protilátky

Nepřímý hemaglutinační test

Čerstvě odebrané erytrocyty různých ABO a Rhesus krevních skupin byly promyty 3-krát v 0,9% NaCl a byly upraveny na 3 - 5% roztok ($45 - 50 \times 10^7/\text{ml}$) buď v 0,9% NaCl nebo v PBS/3%BSA. Pro každé testovací podmínky bylo 50 μl erytrocytů a 100 μl testovaného vzorku (vysrážený a amplifikovaný fág nebo kontrolní protilátky) inkubováno společně ve skleněných trubičkách pro určování krevních skupin (Baxter, Dudingon, Switzerland) po dobu 30 minut při 37 °C. Erytrocyty byly

promyty 3-krát v 0,9% NaCl a potom byly inkubovány se dvěma kapkami Coombsova činidla (Baxter, Dudingen, Switzerland) pro pozitivní kontrolu nebo se 100 μ l králičích anti-fágových protilátek (vyrobených imunizací králíků přípravkem fágu VCSM13 a potom přečištěním na Affi-Gel Blue koloně a absorpcí na E. coli pro odstranění E. coli specifických protilátek) ředěných 1/1000. Tuby byly inkubovány po dobu 20 minut při 37 °C, centrifugovány po dobu 1 minuty při 125 x g a erytrocyty byly vyšetřovány na aglutinaci pečlivým protřepáním a za použití lupy.

Při testování přečištěných Fab na aglutinaci byla afinitně přečištěná anti-Fab protilátka (The Binding Site, Birmingham, U.K.) použita místo králičí anti-fágové protilátky.

Tabulka 7 ukazuje výsledky hemaglutinačních testů Phab vzorků po různých kolech panorámování na R1R1 erytrocytech.

Tabulka 8 ukazuje výsledky hemaglutinačních testů Phab vzorků po různých kolech panorámování na Rhesus DVI+ erytrocytech.

Tabulka 9 ukazuje charakter reaktivity jednotlivých Fab klonů z knihoven LD1 a LD s částečnými D variantami

Tabulka 7 - Monitorování Phab z LD1 a LD knihoven nepřímou hemaglutinací po panorámování na R1R1 erytrocytech

Phab vzorek kolo panorámování	Knihovna LD1 testováno na erytrocytech	Knihovna LD2 0 Rh D+ ^(a)
Č. 4		
neřaděný	+	+
1/4	+	±
1/20	-	-
Č. 5		
neřaděný	++	+
1/4	++	+
1/20	-	-
Č. 6		
neřaděný	nd	+++
1/4	nd	++
1/20	nd	nd
Pomocný fág ^{b)}		
neřaděný, 1/4, 1/20	-	-

^{a)} nepřímá hemaglutinace byla provedena ve skleněných trubičkách za použití 50 μ l erytrocytů (40×10^7 /ml) a 100 μ l Phab s počátkem při 4×10^{11} /ml. Po 30 minutách při 37 °C byly erytrocyty promyty 3-krát a byly dále inkubovány po dobu 20 minut při 37 °C s králíčí anti-fágovou protilátkou při ředění 1/1000.

^{b)} Aglutinace byla hodnocena vizuálně od +++ (silná aglutinace) do - (žádná aglutinace). nd = neprovedeno

Tabulka 8 - Monitorování Phab ze souboru LD1 a LD knihoven
nepřímou hemaglutinací po panorámování na Rhesus
DVI+ erytrocytech

Phab vzorek		fenotypy erytrocytů				
Kolo panorámování						
		CCDDee	ccddee	Ccddee	CCddEE	DVI (E.J.) DVI (K.S.)
Bromelasou neošetřené erytrocyty DVI+						
Kolo č. 3	^{a)} +++	-	±	(+)	±	±
Kolo č. 5	++	-	-	-	-	-
Bromelasou ošetřené erytrocyty DVI+						
Kolo č. 4	+++	-	±	-	(+)	±
Kolo č. 5	+++	-	±	±	(+++)	++
Kolo č. 6	++++	-	-	-	+++	+++
LD1-6-17						
LD1/2-6-3	++++	-	-	-	±	nd
LD1/2-6-33	++++	-	-	-	+	nd

^{a)} Aglutinace byla hodnocena vizuálně od +++ (silná aglutinace) do - (žádná aglutinace). nd = neprovedeno.

Povšimněte si: Pouze ty Phab, které byly eluované z bromelasou ošetřených DVI+ erytrocytů vykazovaly známky aglutinace proti 2 různým DVI+ dárčům.

Tabulka 9 - Klonální analýza reaktivity Fab anti-Rhesus D klonů z knihoven D1 a LD2 pro částečným D variantám

Fab klon č.	Částečné D varianty						
	Rh33	DIII	DIVa	DIVb	DVa	DVI	DVII
LD1 - 40	- ^(b)	+++	+	+	±	-	++
- 52	-	+++	-	-	+++	-	+++
- 84	-	++	-	-	-	-	+
- 110	(+)	+++	++	+	+	-	++
- 117	-	+++	-	-	-	-	++
LD2 - 1	+++	nd	+++	+++	+	-	+++
- 4	-	+++	-	+	-	-	+
- 5	-	nd	+++	+++	-	-	+++
- 10	(-)	+++	+++	+++	+	-	++
- 11	-	+++	-	-	-	-	++
- 14	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++
- 17	-	+++	+++	+	±	-	+++
- 20	-	+++	+++	-	±	-	+++
LD1/2 - 6 - 3	++	+++	+++	++	+++	+	++
LD1/2 - 6 - 33	±	+++	+++	++	+++	+	++

^{a)} solubilní Fab přípravky byly vyrobeny z každého klonu a následovala nepřímá hemaglutinace

^{b)} Aglutinace byla hodnocena vizuálním hodnocením od +++ (všechny buňky aglutinovány ve shluku) do - (žádné buňky nejsou aglutinovány)

Příklad 5 - Příprava a přečištění Fab fragmentů protilátky pro použití jako diagnostická činidla

Po postupech biopanorámování podrobně popsanych v příkladech

2 a 3 byla fágová populace, která vykazovala specifickou aglutinaci na Rhesus D+ erythrocytech selektována a byla použita pro přípravu fagemidové DNA. Přesněji, Phab selektované na R1R1 erythrocytech byly použity po 5. a 6. kole biopanorámování pro LD1 a LD knihovny, v příslušném pořadí, a po 5. kole biopanorámování na DVI+ erythrocytech pro izolaci klonu LD1-6-17. Pro produkci solubilního Fab musí být sekvence gIII kodující pIII koncový protein na fágové částici deletována.

Fagemidová DNA byla připravena za použití Nucleotrap kitu (Machery-Nagel) a gIII sekvence byla odstraněna trávením takto izolované fagemidové DNA Nhe1/Spe1 jak je popsáno (Burton, D.R. et al., PNAS, 1989). Po transformaci do XL-1 Blue byly jednotlivé klony selektovány (nomenklatura je uvedena v tabulce 1) a kultivovány v LB (Luria Broth) obsahujícím 50 µg/ml karbencilinu při 37 °C do OD 0,6 při 600 nm. Kultury byly indukovány 2 mM isopropyl β-D-thiogalaktopyranosidu (IPTG) (Biofinex, Praroman, Switzerland) a byly kultivovány přes noc při 37 °C. Celá kultura byla centrifugována při 10000 x g po dobu 30 minut při 4 °C pro peletování bakterií. Bakteriální peleta byla ošetřena roztokem lysozym/DNasa pro uvolnění Fab fragmentů uvnitř buněk. Protože některé Fab fragmenty byly uvolněny do supernatantu kultury, byl supernatant odebrán zvlášť. Tyto Fab přípravky byly potom shromážděny a vysráženy 60% síranem amonným (Merck, Darmstadt, Germany) pro koncentrování Fab a potom následovala extensivní dialýza ve fosfátem pufrovaném salinickém roztoku (PBS) a ultracentrifugace při 200000 x g pro peletování jakýchkoliv nerozpustných komplexů. Fab přípravky byly potom přečištěny na keramické hydroxyapatitové koloně (HTP Econo cartridge, BioRad, Glattbrugg, Switzerland) za použití gradientové eluce PBS (pufr A) a PBS + 0,5 M NaCl (pufr B). Lineární gradient byl programován na růst od 0 do 100% pufru B ve 40 min. Fab byl

eluován jako jediný pík mezi 40 - 60% pufru B. Pozitivní frakce, jak byly identifikovány "imunodot" testem za použití konjugátu anti-Fab peroxidasa (The Binding Site, Birmingham, U.K.) byly shromážděny, koncentrovány za použití polyethylenglykolu a extensivně dialyzovány proti PBS. Pozitivní frakce z hydroxyapatitové kolony pro každý klon byly použity v klasickém nepřímém hemaglutinačním testu ve skleněných trubičkách za použití buď standardního Coombsova činidla (Baxter Diagnostics AG Dade, anti-lidské sérum), nebo anti-Fab (The Binding Site, Birmingham, U.K.) jako činidla pro zkříženou vazbu. Tyto Fab definované specificky k částečným D variantám jak je ukázána na str. 25 mohou být použity pro typizaci erytrocytů neznámého částečného D fenotypu.

Příklad 6 - Konstrukce kompletních imunoglobulinových genů

V gen LD2-14 pro těžký řetězec (V_H gen) byl amplifikován z anti-Rhesus D-Fab-kodujícího plasmidu LD2-14 za použití polymerasové řetězové reakce (PCR) se specifickými primery. 5'-primer měl sekvenci:

5'-GGGTCGACGCACAGGTGAAACTGCTCGAGTCTGG-3',

zatímco 3'-primer měl sekvenci:

5'-GCCGATGTGTAAGGTGACCGTGGTCCCCTTG-3'.

PCR reakce byla provedena s Deep Vent DNA polymerasou a pufrovací roztokem (2 mM Mg^{++}) od New England Biolabs za podmínek doporučených výrobcem včetně 100 pmol každého primeru a čtyřech deoxynukleotidů v koncentraci 250 μ M každý. Reakce byla provedena při 30 cyklech s následujícími teplotními kroky: 60 s při 94 °C (prodlouženo o 2 minuty v průběhu prvního cyklu), 60 s při 57 °C a 60 s při 72 °C (prodlouženo o 10 minut

v průběhu posledního cyklu). Postamplifikační adice 3' A-přesahujících konců byla provedena následnou inkubací po dobu 10 minut při 72 °C za přítomnosti 1 jednotky Taq DNA polymerasy (Boehringer Mannheim, Germany). PCR produkt byl přečištěn za použití QIAquick PCR purifikačního kitu (Qiagen, Switzerland) a byl klonován do vektoru pCRII za použití klonovacího kitu od Invitrogen (San Diego, USA). Po trávení vzniklého plasmidu TAVH14 SalI a BstEII byl izolován V_H gen za použití preparativní agarosové gelové elektroforesy za použití QIAquick gel extraction kitu od Qiagen.

Vektor č. 50 (Sandoz Pharma, Basel), který obsahoval irelevantní, ale intaktní lidský genomový imunoglobulinový V_H gen, byl tráven SalI a BstEII a vektorový fragment byl izolován preparativní agarosovou gelovou elektroforezou za použití QIAquick gel extraction kitu od Qiagen. Ligace vektoru a PCR produktu byla provedena při 25 °C po dobu 2 hodin v celkovém objemu 20 μ l za použití rychlého DNA Ligation kitu (Boehringer Mannheim, Germany). Po ligaci byla reakční směs ředěna 20 μ l H_2O a extrahována 10 objemy n-butanolu pro odstranění solí. DNA byla potom peletována centrifugací, sušena ve vakuu a resuspendována v 10 μ l H_2O . 5 μ l tohoto DNA roztoku bylo elektroporováno (0,1 cm kyvety, 1,9 kV, 200 Ω , 25 μ FD) za použití GenePulser (BioRad, Gaithersburg) do 40 μ l pro elektroporaci kompetentních E. coli XL-1blue MRF' (Stratagene, La Jolla), bylo provedeno ředění v SOC mediu, inkubace při 37 °C po dobu 1 hodiny a buňky byly umístěny na LB plotny obsahující ampicilin (50 μ g/ml). Plasmidové minipřípravky (Qiagen, Basel) vzniklých kolonií byly ověřeny restrikcními trávenými na přítomnost požadovaného insertu.

Při tomto postupu byl irelevantní původní V_H gen ve vektoru č. 150 nahrazen amplifikovanou anti-Rhesus D V_H sekvencí LD2-14

a byl získán plasmid cassVH14. Struktura vzniklého imunoglobulinového V_H genového konstruktu byla potvrzena sekvencováním, byl rozstřížen trávením EcoRI a BamHI a přečištěn na gelu jak je popsáno výše. Expresní vektor č. 10 (Sandoz Pharma, Basel) obsahující lidský genomový imunoglobulinový C γ 1 genový segment, byl také tráven EcoRI a BamHI, izolován preparativní agarosovou gelovou elektroforesou, ligován s EcoRI / BamHI- V_H genovým segmentem předem získaným z plasmidu cassVH14 a elektroporován do E. coli XL1-blue MRF' jak bylo popsáno výše. Toto vedlo ke vzniku genu pro kompletní těžký řetězec anti-Rhesus D imunoglobulinu v expresním vektoru 14IgG1 (obrázek a).

V gen LD2-14 pro lehký řetězec (V_L gen) byl amplifikován ze stejného anti-Rhesus D-Fab plasmidu LD2-14 PCR se specifickými primery. 5'-primer měl sekvenci:

5'-TACGCGTTGTGACATCGTGATGACCCAGTCTCCAT-3',

zatímco 3'-primer měl sekvenci:

5'-AGTCGCTCAGTTCGTTTGATTTCAAGCTTGGTCC-3'.

PCR reakce, přečištění produktu a následující kroky klonování byly analogické s kroky popsanými pro V_H gen s tou výjimkou, že byly použity vhodné vektory pro lehký řetězec. Stručně, V_L PCR produkt byl klonován do pCRII vektoru za vzniku plasmidu TAVL14, byl z něj excidován za použití MluI a HindIII a byl izolován gelovou extrakcí. V_L gen byl potom klonován do MluI a HindIII míst vektoru č. 151 (Sandoz Pharma, Basel) a tak nahradil irelevantní původní V_L gen amplifikovanou anti-Rhesus D V_L sekvencí LD2-14. Po potvrzení sekvence vzniklého plasmidu cassVL-14 byl EcoRI/XbaI fragment obsahující V_L gen potom subklonován do restrikčních míst EcoRI a XbaI vektoru č. 98 (Sandoz Pharma, Basel), který obsahuje lidský genomový genový



segment pro imunoglobulin C_{κ} . Tento postup nahrazuje irelevantní původní V_L gen v plasmidu č. 98 a je získán expresní vektor 14 kappa, který obsahuje gen pro kompletní lehký řetězec anti-Rhesus D imunoglobulinu.

Myší myelomová buněčná linie SP2/0-Ag 17 (ATCC CRL 1581) byla současně transfektována expresními vektory 14IgG1 a 14 kappa předem linearizovaných v jedinečných EcoRI a NotI restrikčních místech, v příslušném pořadí. Elektroporace byla provedena následujícím způsobem: exponenciálně rostoucí buňky byly dvakrát promyty a suspendovány ve fosfatem pufrované sacharose (272 mM sacharosy, 1 mM $MgCl_2$, 7 mM NaH_2PO_4 , pH 7,4) v hustotě 2×10^7 buněk na ml. 0,8 ml buněk bylo přidáno do 0,4 cm kyvety, smíseno s 15 μ g linearizovaných plasmidů 14IgG1 a 14 kappa, ponecháno na ledu po dobu 15 minut, elektroporováno za s 290 V, 200 Ω , 25 μ FD, umístěno zpět na led na dobu 15 minut, přeneseno do buněčné kultivační nádoby T75 s 20 ml chladného RPMI 1640 media (10% teplem inaktivované fetální hovězí sérum, 50 μ M beta-merkapt ethanolu), ponecháno po dobu 2 hodin při pokojové teplotě a potom inkubováno po dobu 60 hodin při 37 °C. Po této době byly buňky přeneseny do 50 ml media obsahujícího 1 mg/ml G418 pro selekci. Stabilní transfektanty byly potom selektovány za přítomnosti zvyšujících se koncentrací metotrexatu pro amplifikaci integrované DNA a tak zvýšení exprese odpovídající protilátky rD2-14.

Expese rD2-14 v supernatantu kultury (SrD2-14) byla sledována enzymově vázaným imunosorbentním testem (ELISA) specifickým pro lidské $\gamma 1$ a kappa řetězce. Kvantifikace Rhesus D specifických imunoglobulinů v anti-D testu podle Ph. Eur. ukázala mezi 1,1 až 11,4 μ g/ml aglutinační protilátky v takových supernatantech. Byly testovány jako aglutinace negativní pro Rhesus negativní erytrocyty a vykazovaly stejný aglutinační potenciál proti

částečným D variantám jako Fab LD2-14 exprivované v E. coli. Data jsou ukázána v tabulce 10.

Tabulka 10 - Srovnávací analýza reaktivity Fab anti-Rhesus D klonu LD2-14 a protilátky rD2-14 proti částečným D variantám

Částečné D varianty									
	R1R1	rr	Rh33	DIII	DIVa	DIVb	DVa	DVI	DVII
LD2-14	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++
SrD2-14	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++
TCB	-	-							

Aglutinace byla hodnocena vizuálním hodnocením od +++ (všechny buňky aglutinovány ve shluku) do - (žádné buňky nejsou aglutinovány).

LD2-14: Fab fragment připravený jak je popsáno v příkladu 5;

SrD2-14: supernatant buněčné kultury obsahující protilátku rD2-14;

TCB: supernatant buněčné kultury netransfektovaných buněk.



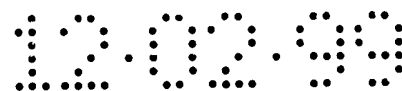
P a t e n t o v é n á r o k y

1. Polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny, které obsahují Rhesus D-specifické CDR1, CDR2 a CDR3 regiony párů aminokyselinových sekvencí V_H a V_L se stejnými nebo odlišnými identifikačními čísly podle obrázků uvedených v tabulce uvedené dále:

Identi- fikační číslo	V_H				V_L			
	Obr.	CDR1 páry bazí č.	CDR2 páry bazí č.	CDR3 páry bazí č.	Obr.	CDR1 páry bazí č.	CDR2 páry bazí č.	CDR3 páry bazí č.
LD1-40	Obr.1a	91-105	148-198	295-342	Obr.1b	64-96	142-162	259-288
LD1-52	Obr.2a	91-105	148-198	295-342	Obr.2b	64-96	142-162	259-288
LD1-84	Obr.3a	91-105	148-198	295-342	Obr.3b	64-96	142-162	259-285
LD1-110	Obr.4a	91-105	148-198	295-342	Obr.4b	64-96	142-162	259-285
LD1-117	Obr.5a	91-105	148-198	295-345	Obr.5b	64-96	142-162	259-288
LD2-1	Obr.6a	91-105	148-198	295-342	Obr.6b	64-99	142-165	262-294
LD2-4	Obr.7a	91-105	148-198	295-342	Obr.7b	64-96	142-162	259-282
LD2-5	Obr.8a	91-105	148-198	295-342	Obr.8b	64-96	142-162	259-288
LD2-10	Obr.9a	91-105	148-198	298-345	Obr.9b	61-102	148-168	265-294
LD2-11	Obr.10a	91-105	148-198	295-342	Obr.10b	64-96	142-162	259-285
LD2-14	Obr.11a	91-105	148-198	295-342	Obr.11b	64-96	142-162	259-285
LD2-17	Obr.12a	91-105	148-198	295-342	Obr.12b	64-96	142-162	259-285
LD2-20	Obr.13a	91-105	148-198	295-342	Obr.13b	64-96	142-162	259-285
LD1-6-17	Obr.14a	91-105	148-198	295-351	Obr.14b	64-96	142-162	259-285
LD1/2- -6-3	Obr.15a	91-105	148-198	295-342	Obr.15b	64-96	142-162	259-285
LD1/2- -6-33	Obr.16a	91-105	148-198	295-342	Obr.16b	64-96	142-162	259-285

2. Polypeptidy podle nároku 1, které obsahují Rhesus D-specifické CDR1, CDR2 a CDR3 regiony párů aminokyselinových sekvencí V_H a V_L se stejnými identifikačními čísly podle obrázků uvedených v tabulce podle nároku 1.

3. Polypeptidy podle nároku 1, které obsahují regiony s aminokyselinovými sekvencemi V_H a V_L a mají identifikační čísla podle obrázků uvedených v tabulce podle nároku 1.



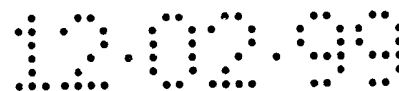
4. Polypeptidy podle nároku 1, 2 nebo 3, které jsou Fab fragmenty vážící antigen.

5. Polypeptidy podle nároku 1, 2 nebo 3 obsahující těžké a lehké imunoglobulinové řetězce schopné tvorby kompletních anti-Rhesus D protilátek.

6. DNA sekvence kodující polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny, které obsahují regiony s Rhesus D-specifickými CDR1, CDR2 a CDR3 segmenty párů DNA sekvencí V_H a V_L se stejnými nebo odlišnými identifikačními čísly podle obrázků uvedených v tabulce uvedené dále a jejich funkční ekvivalenty:

Identi- fikační číslo	V_H				V_L			
	Obr.	CDR1 páry bazí č.	CDR2 páry bazí č.	CDR3 páry bazí č.	Obr.	CDR1 páry bazí č.	CDR2 páry bazí č.	CDR3 páry bazí č.
LD1-40	Obr.1a	91-105	148-198	295-342	Obr.1b	64-96	142-162	259-288
LD1-52	Obr.2a	91-105	148-198	295-342	Obr.2b	64-96	142-162	259-288
LD1-84	Obr.3a	91-105	148-198	295-342	Obr.3b	64-96	142-162	259-285
LD1-110	Obr.4a	91-105	148-198	295-342	Obr.4b	64-96	142-162	259-285
LD1-117	Obr.5a	91-105	148-198	295-345	Obr.5b	64-96	142-162	259-288
LD2-1	Obr.6a	91-105	148-198	295-342	Obr.6b	64-99	142-165	262-294
LD2-4	Obr.7a	91-105	148-198	295-342	Obr.7b	64-96	142-162	259-282
LD2-5	Obr.8a	91-105	148-198	295-342	Obr.8b	64-96	142-162	259-288
LD2-10	Obr.9a	91-105	148-198	298-345	Obr.9b	61-102	148-168	265-294
LD2-11	Obr.10a	91-105	148-198	295-342	Obr.10b	64-96	142-162	259-285
LD2-14	Obr.11a	91-105	148-198	295-342	Obr.11b	64-96	142-162	259-285
LD2-17	Obr.12a	91-105	148-198	295-342	Obr.12b	64-96	142-162	259-285
LD2-20	Obr.13a	91-105	148-198	295-342	Obr.13b	64-96	142-162	259-285
LD1-6-17	Obr.14a	91-105	148-198	295-351	Obr.14b	64-96	142-162	259-285
LD1/2- -6-3	Obr.15a	91-105	148-198	295-342	Obr.15b	64-96	142-162	259-285
LD1/2- -6-33	Obr.16a	91-105	148-198	295-342	Obr.16b	64-96	142-162	259-285

7. DNA sekvence podle nároku 6 kodující polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus



D antigeny, které obsahují regiony s Rhesus D-specifickými CDR1, CDR2 a CDR3 segmenty párů DNA sekvencí V_H a V_L se stejnými identifikačními čísly podle obrázků uvedených v nároku 6 a jejich funkční ekvivalenty.

8. DNA sekvence podle nároku 6 nebo 7, které obsahují regiony s DNA sekvencemi V_H a V_L s identifikačními čísly podle obrázků uvedených v nároku 6.

9. DNA sekvence podle nároku 6, 7 nebo 8 kodující polypeptidy schopné tvorby Fab fragmentů vážících antigen.

10. DNA sekvence podle nároku 6, 7 nebo 8 kodující polypeptidy schopné tvorby kompletních anti-Rhesus D protilátek.

11. Způsob přípravy rekombinantních polypeptidů schopných tvorby vazebných struktur pro antigen, například Fab fragmentů, se specificitou pro Rhesus D antigeny v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje následující kroky v postupném pořadí:

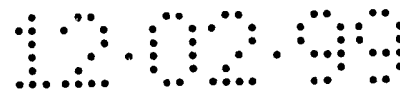
a) podání dávky Rhesus D pozitivních erytrocytů jedinci schopnému tvorby anti-Rhesus D protilátek,

b) izolaci mononukleárních buněk od jedince,

c) izolaci celkové RNA z mononukleárních buněk,

d) přípravu cDNA za použití oligo(dT)primeru a reversní transkripci mRNA s M-MuLV reversní transkriptasou a amplifikaci cDNA repertoáru polymerasovou řetězovou reakcí za použití specifických primerů pro imunoglobulinovou genovou rodinu,

e) vytvoření fágové zobrazovací knihovny insercí DNA kodující



těžký a lehký řetězec Fab polypeptidu do fágemidového vektoru; kdy DNA pro těžký řetězec je insertována v rámečku s genem kodujícím fágový protein pIII, který umožňuje expresi Fab pIII fúsního proteinu na povrchu fágu,

f) transformaci bakteriálních buněk získanými rekombinantními plasmidy, kultivaci transformovaných bakteriálních buněk a současnou expresi těžkého a lehkého řetězce Fab na částicích filamentosního fágu,

g) amplifikaci fágu nesoucího Fab v bakterii,

h) selekci jednotlivých fágových klonů v několika kolech panorámování na Rhesus pozitivních erytrocytech,

i) izolaci plasmidové DNA ze selektovaných klonů a vystřižení gIII genu,

j) transformaci bakteriálních buněk získaným plasmidem, kultivaci transformovaných bakteriálních buněk exprimujících Fab a izolaci Fab fragmentů.

12. Způsob pro selekci rekombinantních polypeptidů schopných tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny a zejména vykazujících reaktivitu s částečnými Rhesus DVI variantami a bez známek reaktivity s erytrocyty Rhesus negativního fenotypu, zejména bez reaktivity proti Rhesus alelám C, c, E a e, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje následující kroky v postupném pořadí:

a) provedení několika negativních absorpcí na následujících erytrocytech: fenotyp 1 (r'r, Ccddee) ošetřený bromelasou, fenotyp 1 neošetřený bromelasou, fenotyp 2 (ryry, CCdEE)

ošetřený bromelasou a fenotyp 2 neošetřený bromelasou,

b) provedení pozitivní absorpce na DVI+ erytrocytech s nebo bez ošetření bromelasou,

c) určení titru fágu vážícího se na DVI+ erytrocyty,

d) opakování kroků a), b) a c), dokud titr fágu vážícího se na DVI+ erytrocyty nedosáhne uspokojivé hladiny.

13. Způsob podle nároku 12 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rekombinantní polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen jsou Fab fragmenty.

14. Anti-Rhesus D protilátky mající variabilní regiony těžkého a lehkého řetězce obsahující Rhesus D-specifické CDR1, CDR2 a CDR3 sekvence párů aminokyselinových sekvencí V_H a V_L mající stejná nebo odlišná identifikační čísla podle tabulky uvedené dále:

Identi- fikační číslo	V_H				V_L			
	Obr.	CDR1 páry bazí č.	CDR2 páry bazí č.	CDR3 páry bazí č.	Obr.	CDR1 páry bazí č.	CDR2 páry bazí č.	CDR3 páry bazí č.
LD1-40	Obr.1a	91-105	148-198	295-342	Obr.1b	64-96	142-162	259-288
LD1-52	Obr.2a	91-105	148-198	295-342	Obr.2b	64-96	142-162	259-288
LD1-84	Obr.3a	91-105	148-198	295-342	Obr.3b	64-96	142-162	259-285
LD1-110	Obr.4a	91-105	148-198	295-342	Obr.4b	64-96	142-162	259-285
LD1-117	Obr.5a	91-105	148-198	295-345	Obr.5b	64-96	142-162	259-288
LD2-1	Obr.6a	91-105	148-198	295-342	Obr.6b	64-99	142-165	262-294
LD2-4	Obr.7a	91-105	148-198	295-342	Obr.7b	64-96	142-162	259-282
LD2-5	Obr.8a	91-105	148-198	295-342	Obr.8b	64-96	142-162	259-288
LD2-10	Obr.9a	91-105	148-198	298-345	Obr.9b	61-102	148-168	265-294
LD2-11	Obr.10a	91-105	148-198	295-342	Obr.10b	64-96	142-162	259-285
LD2-14	Obr.11a	91-105	148-198	295-342	Obr.11b	64-96	142-162	259-285
LD2-17	Obr.12a	91-105	148-198	295-342	Obr.12b	64-96	142-162	259-285
LD2-20	Obr.13a	91-105	148-198	295-342	Obr.13b	64-96	142-162	259-285
LD1-6-17	Obr.14a	91-105	148-198	295-351	Obr.14b	64-96	142-162	259-285
LD1/2- -6-3	Obr.15a	91-105	148-198	295-342	Obr.15b	64-96	142-162	259-285
LD1/2- -6-33	Obr.16a	91-105	148-198	295-342	Obr.16b	64-96	142-162	259-285

15. Anti-Rhesus D protilátky mající variabilní regiony těžkého a lehkého řetězce obsahující Rhesus D-specifické CDR1, CDR2 a CDR3 sekvence párů aminokyselinových sekvencí V_H a V_L mající stejná identifikační čísla podle tabulky uvedené v nároku 14.

16. Anti-Rhesus D protilátky podle nároku 14 nebo 15, které obsahují páry aminokyselinových sekvencí V_H a V_L mající identifikační čísla podle obrázků, jak jsou uvedeny v tabulce v nároku 14.

17. Anti-Rhesus D protilátky podle nároku 14, 15 nebo 16, kde jsou imunoglobulinové konstantní regiony alespoň jeden z definovaných izotypů IgG1, IgG2, IgG3 nebo IgG4.

18. Způsob pro přípravu kompletních anti-Rhesus D protilátek

podle jakéhokoliv z nároků 14 až 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje postupně kroky:

a) oddělenou amplifikaci členů páru V genového segmentu těžkého řetězce a V genového segmentu lehkého řetězce obsahující Rhesus D-specifické CDR1, CDR2 a CDR3 regiony jak jsou znázorněny na obr. 1a - 16a a 1b - 16b, v příslušném pořadí, z anti-Rhesus D-Fab-kodujícího plasmidu pomocí polymerasové řetězové reakce se specifickými primery,

b) oddělenou přípravu genů pro kompletní těžký řetězec anti-Rhesus D imunoglobulinu a pro kompletní lehký řetězec anti-Rhesus D imunoglobulinu ve vhodných plasmidech obsahujících genové segmenty pro konstantní region imunoglobulinu kodující jeden z lidských $\tau 1$, $\tau 2$, $\tau 3$ a $\tau 4$ těžkých řetězců a pro lidský kappa nebo lambda lehký řetězec a transformaci získaných plasmidů jednotlivě ve vhodných bakteriích E. coli, a

c) současnou transfekci získaných plasmidů do vhodných eukaryotických hostitelských buněk, kultivaci buněk, separaci netransformovaných buněk, klonování kultur, selekci nejlépe produkujícího klonu, jeho použití jako produkční kultury a izolaci kompletních protilátek ze supernatantu buněčné kultury.

19. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jeden polypeptid podle nároku 1, 2 nebo 3 nebo alespoň jednu anti-Rhesus D protilátku podle jakéhokoliv z nároků 14 až 17, pro profylaxi hemolytické choroby novorozenců, pro léčbu idiopatické trombocytopenické purpury a chybné transfuze Rhesus inkompatibilní krve.

20. Diagnostický prostředek pro Rhesus D typizaci v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje Fab fragmenty

podle nároku 4 nebo anti-Rhesus D protilátky podle jakéhokoliv z
nároků 14 až 17.

Seznam sekvencí

(1) Obecné informace:

(i) Přihlašovatel:

- (A) Jméno: Rotkreuzstiftung Zentrallaboratorium
Blutspendedienst
- (B) Ulice: Wankdorfstrasse 10
- (C) Město: Bern 22
- (E) Stát: Švýcarsko
- (F) Poštovní kód (ZIP): CH-3000

(ii) Název vynálezu: Polypeptidy schopné tvorby vazebných struktur pro antigen se specificitou pro Rhesus D antigeny, DNA kodující takové polypeptidy a způsob pro jejich přípravu a použití

(iii) Počet sekvencí: 64

(iv) Počítačová čtecí forma:

- (A) Typ media: Floppy disk
- (B) Počítač: IBM PC kompatibilní
- (C) Operační system: PC-DOS/MS-DOS
- (D) Software: PatentIn Release #1.0, verse #1.30 (EPO)

(v) Údaje o současné přihlášce:

- (A) Číslo přihlášky: PCT/EP97/03253

(vi) Předchozí data přihlášky:

- (A) Číslo přihlášky: EP 96810421.6
- (B) Datum podání: 24.6.1996

(2) Informace pro SEQ ID NO: 1:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

12.02.99

(A) Organismus: Homo sapiens
 (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 (D) Vývojový stav: Dospělý
 (E) Haplotyp: Diploidní
 (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:
 (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 (B) Klon: LD1-40

(viii) Umístění v genomu:
 (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
 (B) Pozice v mapě: q32.3
 (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:
 (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(ix) Vlastnosti:
 (A) Jméno/klíč: CDS
 (B) Umístění: 1...375
 (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 1:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	ATA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	AAT	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Asn	Tyr	
			20					25					30			
GCC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35				40						45				
GCA	GGT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	AAC	AAA	AAC	TAT	GCA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Gly	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Asn	Tyr	Gly	Ala	Asp	Ser	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTG	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
	65				70					75					80	
CTG	CAA	CTG	AAC	AGC	CTG	AGA	GAC	GAG	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Arg	Asp	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		

12.02.99

GCG	AGA	GAG	CGA	GCA	GCA	CGT	GGT	ATT	TCT	AGG	TTC	TAT	TAC	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Glu	Arg	Ala	Ala	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Phe	Tyr	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	CCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Pro				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 2:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 2:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 3:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 318 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý

- (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
- (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 - (B) Klon: LD1-40
- (viii) Umístění v genomu:
- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
- (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...318
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...288)
- (xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 3:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGC	GAC	AGA		48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg		
1				5				10					15				
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	AGG	AGC	CAT	TTG	AAT		96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Arg	Ser	His	Leu	Asn		
			20					25					30				
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	TTG	CTG	ATC	TAT	GGT		144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly		
		35					40					45					

12.02.99

GCG	TCC	ACT	TTG	CAA	AGT	GGC	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGC	192
Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	GCA	GTT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	GCC	AGT	CTA	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Ala	Val	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ala	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
	65				70					75					80	
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	GAG	AGT	TAC	AGT	AAT	CCT	CTA	ATC	ACC	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Glu	Ser	Tyr	Ser	Asn	Pro	Leu	Ile	Thr	
				85					90					95		
TTC	GGC	CAA	GGG	ACA	CGA	CTG	GAG	ACT	AAA							318
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Thr	Lys							
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 4:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 106 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 4:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 5:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
- (B) Klon: LD1-52

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...375
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 5:

CAG GTG AAA CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCG GGG GGG 48
 Gln Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

TCC CTG AGA CTC TCC TGT GAA GCG TCT GGA TTC GCC CTC AGA AGT TCT 96
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Ala Leu Arg Ser Ser
 20 25 30

12.02.99

GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	192
Ala	Leu	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90						95	
GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC	AAC	TAT	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Asp	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 6:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 6:

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

12.02.99

Leu	Gln	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

(2) Informace pro SEQ ID NO: 7:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 318 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 - (B) Klon: LD1-52
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...318
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...288)

120299

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 7:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10						15		
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AAC	ATT	ATC	CGC	TAT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Ile	Arg	Tyr	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAG	AAG	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AGG	CTC	CTG	ATC	TAT	GGT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	
		35					40					45				
GCG	TCC	ACT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGT	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70					75					80	
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	CGT	ACC	CCT	CCA	TTC	ACT	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Arg	Thr	Pro	Pro	Phe	Thr	
				85					90					95		
TTC	GGC	CCT	GGG	ACC	AAA	GTG	GAG	ATC	AAA							318
Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys							
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 8:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 106 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 8:

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

12.02.99

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

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

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Pro Phe Thr
 85 90 95

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 9:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 375 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 - (B) Klon: LD1-84
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
 - (B) Pozice v mapě: q32.3
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS

12.02.99

(B) Umístění: 1...375

(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 9:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GAA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGA	AGT	TCT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Ser	Ser	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	192
Ala	Leu	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC	AAC	TAT	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Asp	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 10:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 10:

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

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 11:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 315 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 - (B) Klon: LD1-84
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 2

(B) Pozice v mapě: p11

(C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDS

(B) Umístění: 1...315

(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 11:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	ATA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Ile	Gly	Asp	Arg	
1				5				10						15		
GTC	ACC	ATC	ACC	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGT	ATC	ATC	AGG	TAT	TTG	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Arg	Tyr	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAC	AAA	CCA	GGA	AAA	GCC	CCT	AAA	CTC	CTC	ATC	TTT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Phe	Ala	
		35					40					45				
GCA	TCG	AAT	TTG	CAA	ACT	GGG	GTC	CCA	TCC	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGT	GAC	CTG	CAG	CCT	GAG	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70					75					80	
TTC	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	AGT	AGG	CCG	TTC	ACT	TTT	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Arg	Pro	Phe	Thr	Phe	
				85				90						95		
GGC	CGG	GGG	ACC	AGC	CTG	GAC	ATC	AAA								315
Gly	Arg	Gly	Thr	Ser	Leu	Asp	Ile	Lys								
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 12:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 105 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 12:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 13:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

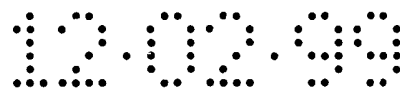
(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
- (B) Klon: LD1-110



(viii) Umístění v genomu:

(A) Chromosom/segment: Chromosom 14

(B) Pozice v mapě: q32.3

(C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDS

(B) Umístění: 1...375

(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...348)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 13:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	ATA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	AAT	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Asn	Tyr	
			20					25					30			
GCC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	GGT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGC	AAC	AAA	AAC	TAT	GCA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Gly	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	AAC	TCC	AAG	AAC	ACT	CTG	TTT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe	
	65				70					75				80		
CTG	CAC	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	ACG	GCT	ACA	TAT	TAC	TGT	288
Leu	His	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
GCG	AGA	GAG	AGG	GCG	ATT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC	AAT	TAC	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Glu	Arg	Ala	Ile	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 14:

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

(i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 315 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý
 (D) Topologie: lineární

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
- (B) Klon: LD1-110

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
- (B) Pozice v mapě: p11
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...315
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 15:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10						15		
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	CGA	AGC	TCT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Arg	Ser	Ser	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAA	GTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				
GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCC	AGG	TTC	AGT	GGC	AGA	GGA	192
Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Arg	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65				70				75						80		
TTT	GCG	ACT	TAT	TAT	TGT	CAA	CAG	AGT	TCC	AGT	TCC	TCG	TGG	ACG	TTC	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Trp	Thr	Phe	
				85				90						95		

315

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 16:

(iv) Antisense: Ne

10099

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
- (B) Klon: LD1-117

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...378
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...345)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 17:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCA	GGA	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AAG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Lys	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTT	TCC	TGT	GCA	GCG	TCT	GGA	TTC	AGT	TTC	AAT	AGC	CAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Asn	Ser	His	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGC	AGT	AAT	AAA	TAC	TAT	GCA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
		50				55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	ACC	AGA	GAC	AAC	TCC	AAG	AAC	ACG	CTG	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	

100000

CTG	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	ACG	GCT	GTC	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
GCG	AGA	GAG	ACC	TCA	GTA	AGG	CTA	GGG	TAT	AGC	CGC	TAC	AAT	TAC	TAC	336
Ala	Arg	Glu	Thr	Ser	Val	Arg	Leu	Gly	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	
			100					105					110			
ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	ATC	TCG	TCA			378
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Ser			
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 18:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 126 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 18:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 19:

- (i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 318 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
- (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 - (B) Klon: LD1-117
- (viii) Umístění v genomu:
- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
- (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...318
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...288)
- (xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 19:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10					15			
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	AGG	AGC	CAT	TTG	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Arg	Ser	His	Leu	Asn	
			20					25					30			

TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				
GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	GGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
	65				70					75					80	
TTT	GCA	ACT	TAT	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	AGG	GCC	CCT	CAG	TGG	ACG	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Arg	Ala	Pro	Gln	Trp	Thr	
				85					90					95		
TTC	GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA							318
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys							
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 20:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 106 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 20:

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

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 21:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
- (B) Klon: LD2-1

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...375
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 21:

CAG GTG AAA CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCG GGG GGG
 Gln Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

12.00.99

TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	AGT	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Ser	Tyr	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ATG	GTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Met	Val	Tyr	
65					70					75					80	
CTG	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAT	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGC	AGA	TAC	AAC	TAT	TAC	CTG	336
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Leu	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 22:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 22:

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

120099

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Met	Val	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Leu
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

(2) Informace pro SEQ ID NO: 23:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 333 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 - (B) Klon: LD2-1
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 22
 - (B) Pozice v mapě: q11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...333
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:

12.02.99

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (61...99, 145...165, 262...294)

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 23:

GTG	GTG	ACT	CAG	CCA	CCC	TCA	GCG	TCT	GGG	ACC	CCC	GGA	CAG	AGG	GTC	48
Val	Val	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Gly	Gln	Arg	Val	
1				5					10					15		
ACC	ATC	TCT	TGT	TCT	GGA	AGC	AAC	TCC	ATC	CTT	GGA	AGT	AAG	TAT	GTA	96
Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Ile	Leu	Gly	Ser	Lys	Tyr	Val	
			20					25					30			
TAC	TGG	TAC	CAG	AAA	CTC	CCA	GGA	ACG	GCC	CCC	AAA	CTC	CTC	ATC	TAT	144
Tyr	Trp	Tyr	Gln	Lys	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	
			35				40					45				
AAG	AAT	GAT	CAG	CGG	CCC	TCA	GGG	GTC	TCT	GAC	CGA	TTC	TCT	GGC	TCC	192
Lys	Asn	Asp	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Ser	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
	50					55					60					
AAG	TCT	GGC	ACC	TCG	GCC	TCC	CTG	GCC	ATC	AGT	GGG	CTC	CGG	TCC	GAG	240
Lys	Ser	Gly	Thr	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg	Ser	Glu	
	65				70				75						80	
GAT	GAG	GCT	GAC	TAT	TAC	TGT	GCA	CCA	TGG	GAT	GCC	AAC	CTG	GGT	GGC	288
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Pro	Trp	Asp	Ala	Asn	Leu	Gly	Gly	
				85					90					95		
CCG	GTG	TTC	GGC	GGA	GGG	ACC	AAG	CTG	ACC	GTC	CTA	AGT	CAG	CCC		333
Pro	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Gln	Pro		
			100					105					110			

(2) Informace pro SEQ ID NO: 24:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 111 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 24:

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

12.02.99

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 25:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
- (B) Klon: LD2-4

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...375

12.02.99

(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 25:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCG	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GAA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGA	AGT	TCT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Ser	Ser	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	192
Ala	Leu	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC	AAC	TAT	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Asp	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 26:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 125 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 26:

```

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

```

(2) Informace pro SEQ ID NO: 27:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 312 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

12.02.99

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
(B) Klon: LD2-4

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
(B) Pozice v mapě: p11
(C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
(B) Umístění: 1...312
(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
(B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...282)

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 27:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA		48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg		
1				5					10					15			
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	ACA	AGT	CAG	ACC	ATT	AGC	AGA	AAT	TTA	AAT		96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Thr	Ser	Gln	Thr	Ile	Ser	Arg	Asn	Leu	Asn		
			20					25					30				
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT		144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala		
		35					40					45					
ACA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA		192
Thr	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly		
	50					55					60						
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AAT	AGT	CTA	CAA	CCT	GAA	GAT		240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp		
65					70				75					80			
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	ACT	ACC	CCT	TCG	TTC	GGC		288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Ser	Phe	Gly		
			85					90						95			
CAA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA										312
Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys										
			100														

(2) Informace pro SEQ ID NO: 28:

(i) Charakteristiky sekvence:

12.02.99

- (A) Délka: 104 aminokyselin
- (B) Typ: aminokyselina
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 28:

```

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

```

(2) Informace pro SEQ ID NO: 29:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 375 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní

12.02.99

(G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

(A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2

(B) Klon: LD2-4

(viii) Umístění v genomu:

(A) Chromosom/segment: Chromosom 2

(B) Pozice v mapě: p11

(C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDS

(B) Umístění: 1...375

(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 29:

CAG GTG AAA CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC CAG CCG GGG GGG	48
Gln Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
TCC CTG AGA CTC TCC TGT GTA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGG AGT TAT	96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr	
20 25 30	
GGC ATG CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGC CTG GAG TGG GTG	144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
GCT TTT ATA TGG TTT GAT GGA AGT AAT AAA GGA TAT GTA GAC TCC GTG	192
Ala Phe Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Gly Tyr Val Asp Ser Val	
50 55 60	
AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC CGA GAC AAT TCC AAG AAC ATG CTC TAT	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr	
65 70 75 80	
CTG CAA ATG AAT AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTA TAT TAT TGT	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
GCG AGA GAG AAG GCG CTT CGG GGA ATC AGT AGA TAC AAC TAT TAC CTG	336
Ala Arg Glu Lys Ala Leu Arg Gly Ile Ser Arg Tyr Asn Tyr Tyr Leu	
100 105 110	

GAC GTC TGG GGC AAG GGG GCC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
 Asp Val Trp Gly Lys Gly Ala Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

375

(2) Informace pro SEQ ID NO: 30:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 30:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 31:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 318 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

12.02.99

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
- (B) Klon: LD2-5

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
- (B) Pozice v mapě: p11
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...318
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...288)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 31:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	ATA	GGC	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Ile	Gly	Asp	Arg	
1				5				10					15			
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	GTT	ACC	AGG	TCT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Thr	Arg	Ser	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AGG	CTC	CTA	ATC	TTT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Phe	Ala	
		35					40					45				
GCG	TCC	ACT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACC	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAG	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70				75						80	

TTC GGC CAA GGG ACC AAG GTA GAA ATC AAA
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

(i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 106 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 32:

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

(i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 378 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

12.02.99

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
- (B) Klon: LD2-10

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...378
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...345)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 33:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5				10						15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	AGT	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Ser	Tyr	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35				40					45				
GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	
			50			55					60					

12.02.99

AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ATG	GTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Met	Val	Tyr	
				175					180					185		
CTG	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAT	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TAT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Tyr	
				85					90					95		
TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGC	AGA	TAC	AAC	TAT	TAC	336
Cys	Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	
			100					105					110			
CTG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA			378
Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 34:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 126 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 34:

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

12.02.99

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 35:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 333 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
- (B) Klon: LD2-10

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 22
- (B) Pozice v mapě: q11
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...333
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (61...102, 148...168, 265...294)

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 35:

GTG GTG ACT CAG GAG CCC TCA CTG ACT GTG TCC CCA GGA GGG ACA GTC
 Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val
 1 5 10 15

12.02.99

ACT	CTC	ACC	TGT	GCT	TCC	AGC	ACT	GGG	GCA	GTC	ACC	AGG	GGT	TAC	TAT	96
Thr	Leu	Thr	Cys	Ala	Ser	Ser	Thr	Gly	Ala	Val	Thr	Arg	Gly	Tyr	Tyr	
			20					25					30			
CCA	AAC	TGG	TTC	CAG	CAG	AAG	CCT	GGA	CAA	GCA	CCC	AGG	GCA	CTG	ATT	144
Pro	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Ala	Leu	Ile	
		35					40					45				
TAT	AGT	ACA	AAC	AAA	AAA	CAC	TCC	TGG	ACC	CCT	GCC	CGG	TTC	TCA	GGC	192
Tyr	Ser	Thr	Asn	Lys	Lys	His	Ser	Trp	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55				60						
TCC	CTC	CTT	GGG	GGC	AAA	GCT	GCC	CTG	ACA	CTG	TCA	GGT	GTG	CAG	CCT	240
Ser	Leu	Leu	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Val	Gln	Pro	
	65				70				75						80	
GAA	GAC	GAG	GCT	GAA	TAT	TAC	TGC	CTG	CTC	TAC	TAT	GGT	GGT	GCT	CAA	288
Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ala	Gln	
			85					90						95		
CTC	GTA	TTC	GGC	GGA	GGG	ACC	AAG	CTG	ACC	GTC	CTA	CGT	CAG	CCC		333
Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Pro		
			100					105					110			

(2) Informace pro SEQ ID NO: 36:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 111 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 36:

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

12.02.99

Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Gly	Gly	Ala	Gln
				85					90					95	
Leu	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Pro	
			100					105					110		

(2) Informace pro SEQ ID NO: 37:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 375 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 - (B) Klon: LD2-11
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
 - (B) Pozice v mapě: q32.3
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...375
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

12.02.99

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 37:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCG	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5				10					15			
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GAA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGA	AGT	TCT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Arg	Ser	Ser	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	192
Ala	Leu	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Ile	Arg	Ser	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70				75						80	
CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC	AAC	TAT	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Asp	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100				105						110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 38:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 38:

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

12.02.99

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 39:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 315 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 - (B) Klon: LD2-11
- (viii) Umístění v genomu:

12.02.99

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 (B) Pozice v mapě: p11
 (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
 (B) Umístění: 1...315
 (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 39:

GTG	TTG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	ATA	CGA	GAC	AGA	48
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Ile	Arg	Asp	Arg	
1				5				10						15		
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AAC	ATT	GGC	AGT	TAT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Gly	Ser	Tyr	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAC	AAA	CCA	GGG	ACA	GCC	CCT	AAA	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				
GTA	TCC	GCT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCG	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	AGA	192
Val	Ser	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Arg	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70				75					80		
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	AGT	CCC	CCG	TAC	ACT	TTC	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Pro	Pro	Tyr	Thr	Phe	
				85				90						95		
GGC	CAG	GGG	ACC	AAC	CTG	CAG	ATC	AAA								315
Gly	Gln	Gly	Thr	Asn	Leu	Gln	Ile	Lys								
			100				105									

(2) Informace pro SEQ ID NO: 40:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 105 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina

12.02.99

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 40:

```

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

```

(2) Informace pro SEQ ID NO: 41:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

12.02.99

(vii) Bezprostřední zdroj:

(A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2

(B) Klon: LD2-14

(viii) Umístění v genomu:

(A) Chromosom/segment: Chromosom 14

(B) Pozice v mapě: q32.3

(C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDS

(B) Umístění: 1...375

(D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 41:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	GTC	GCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AAT	TTT	96
Ser	Leu	Arg	Val	Ala	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asn	Phe	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35				40						45				
GCT	TTT	ATT	TGG	TTT	GAT	GCA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GGA	GAC	TCC	GTT	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Ala	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	
	50				55					60						
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	GTC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65				70					75					80		
CTG	CAA	ATG	AAC	GGC	CTG	AGA	GCC	GAA	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85					90					95			
GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGT	AGA	TAC	AAC	TAC	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			

GAC GTC TGG GGC AAG GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
 Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

375

(2) Informace pro SEQ ID NO: 42:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 42:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 43:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 315 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

12.02.99

- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 - (B) Klon: LD2-14
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...315
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)
- (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 43:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTG	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10					15			
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	ATC	AAC	AAT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Asn	Asn	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGC	AAA	GCC	CCT	GAA	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				
GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCT	TCA	AGG	TTC	CGT	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Arg	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					

12.02.99

TCT	GGG	AGA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	GTC	ACC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Arg	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Val	Thr	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70					75					80	
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	AGT	ACC	CTG	TGG	ACG	TTC	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Leu	Trp	Thr	Phe	
			85						90					95		
GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA								315
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 44:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 105 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 44:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 45:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 375 párů basí

- (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý
 (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 (A) Organismus: Homo sapiens
 (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 (D) Vývojový stav: Dospělý
 (E) Haplotyp: Diploidní
 (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 (A) Knihovna: cDNA knihovna
 (B) Klon: LD2-17
- (viii) Umístění v genomu:
 (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
 (B) Pozice v mapě: q32.43
 (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 (A) Jméno/klíč: CDS
 (B) Umístění: 1...375
 (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
 (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)
- (xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 45:
- | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| CAG | GTG | AAA | CTG | CTC | GAG | TCT | GGG | GGA | GGC | GTG | GTC | CAG | CCG | GGG | GGG | 48 |
| Gln | Val | Lys | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Val | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| TCC | CTG | AGA | CTC | TCC | TGT | GTA | GCG | TCT | GGA | TTC | ACC | TTC | AGG | AGT | TAT | 96 |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Val | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Arg | Ser | Tyr | |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | | |
| GGC | ATG | CAC | TGG | GTC | CGC | CAG | GCT | CCA | GGC | AAG | GGC | CTG | GAG | TGG | GTG | 144 |
| Gly | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val | |
| | 35 | | | | | | 40 | | | | | 45 | | | | |

10099

GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
	65				70					75					80	
CTG	CAA	ATG	AAG	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Met	Lys	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC	AAC	TAT	TAC	CTG	336
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Leu	
			100				105						110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115				120						125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 46:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 125 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 45:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 47:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 315 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 - (B) Klon: LD2-17
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...315
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)

12.02.99

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 47:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TTC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Phe	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5					10					15		
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AAC	ATT	AGG	AGT	TTT	TTA	AGT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Arg	Ser	Phe	Leu	Ser	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	ACA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				
GCA	TCC	AGG	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGG	192
Ala	Ser	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	ACT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Thr	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70					75					80	
TTT	GCG	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	AGT	GCC	CCT	TGG	ACG	TTC	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Ala	Pro	Trp	Thr	Phe	
				85					90					95		
GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	CTG	GAA	ATC	AAA								315
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys								
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 48:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 105 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 48:

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

12.02.99

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

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

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Trp Thr Phe
 85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

(2) Informace pro SEQ ID NO: 49:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 - (A) Délka: 375 párů basí
 - (B) Typ: nukleová kyselina
 - (C) Řetězec: jednoduchý
 - (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
 - (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 - (B) Klon: LD2-20
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
 - (B) Pozice v mapě: q32.3
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...375
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 49:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TCC	AGG	AGT	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Ser	Arg	Ser	Tyr	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	50					55					60					
GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	
65					70					75					80	
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
				85					90					95		
CTG	CAA	ATG	AAG	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Met	Lys	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			100					105					110			
GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC	AAC	TAT	TAC	CTG	336
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Leu	
			205					210					215			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
	115					120					125					

(2) Informace pro SEQ ID NO: 50:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 125 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

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

(A) Délka: 315 párů basí
(B) Typ: nukleová kyselina
(C) Řetězec: jednoduchý
(D) Topologie: lineární

(A) Organismus: Homo sapiens
(C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
(D) Vývojový stav: Dospělý
(E) Haplotyp: Diploidní
(G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

12.02.99

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD2
 (B) Klon: LD2-20

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 (B) Pozice v mapě: p11
 (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
 (B) Umístění: 1...315
 (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 51:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10						15		
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	AGC	AGC	TAT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAG	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				
GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55				60						
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70				75					80		
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	AGT	ACC	CGA	TTC	ACT	TTC	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser	Thr	Arg	Phe	Thr	Phe	
			85					90						95		
GGC	CCT	GGG	ACC	AAA	GTG	GAT	ATC	AAA								315
Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys								
			100					105								

(i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 105 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 52:

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

(i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 384 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý
 (D) Topologie: lineární

(vi) Původní zdroj:
(A) Organismus: Homo sapiens

12.02.99

- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
- (B) Klon: LD1-6-17

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...384
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...351)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 53:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	CTT	TCC	TGT	GCA	GCG	TCT	GGA	TTT	ACC	TTC	AGT	AGC	TAT	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCA	GAT	ATA	TGG	TTT	GAT	GGA	GGT	AAT	AAA	CAT	TAT	GCA	GAC	TTC	GTG	192
Ala	Asp	Ile	Trp	Phe	Asp	Gly	Gly	Asn	Lys	His	Tyr	Ala	Asp	Phe	Val	
	50					55				60						
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	GTG	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	
65					70				75					80		
CTA	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GTC	GAG	GAC	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85					90					95			

GCG AGG GAT TAC TAT AGC GTT ACT AAG AAA CTC AGA CTC CAC TAC TAC 336
 Ala Arg Asp Tyr Tyr Ser Val Thr Lys Lys Leu Arg Leu His Tyr Tyr
 100 105 110

TAC TAC ATG GAC GTC TGG GGC AAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA 384
 Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 220 225 230

(2) Informace pro SEQ ID NO: 54:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 128 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 54:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 55:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 315 párů basí
 (B) Typ: nukleová kyselina
 (C) Řetězec: jednoduchý

- (D) Topologie: lineární
- (ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA
- (iii) Hypotetická: Ne
- (iv) Antisense: Ne
- (v) Typ fragmentu: N-koncový
- (vi) Původní zdroj:
- (A) Organismus: Homo sapiens
 - (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
 - (D) Vývojový stav: Dospělý
 - (E) Haplotyp: Diploidní
 - (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt
- (vii) Bezprostřední zdroj:
- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1
 - (B) Klon: LD1-6-17
- (viii) Umístění v genomu:
- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
- (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...315
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)
- (xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 55:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10					15			
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	GGC	ATT	AGA	AAT	GAT	TTA	ACC	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp	Leu	Thr	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAA	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	144
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	
		35					40					45				

12.02.99

GCA	TCC	AAT	TTA	CAA	AGT	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGC	GGC	AGT	GGA	192
Ala	Ser	Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	
	50					55					60					
TCT	GGC	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGC	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
	65				70					75					80	
TTT	GCA	ACT	TAT	TAC	TGT	CTA	CAA	GAT	AAC	AAT	TTC	CCG	TAC	ACT	TTT	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Asp	Asn	Asn	Phe	Pro	Tyr	Thr	Phe	
				85					90					95		
GGC	CAG	GGG	ACC	AAG	CTG	GAG	ATC	AAA								315
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys								
			100					105								

(2) Informace pro SEQ ID NO: 56:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 105 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 56:

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

(2) Informace pro SEQ ID NO: 57:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1 a LD2
- (B) Klon: LD1/2-6-3

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...375
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

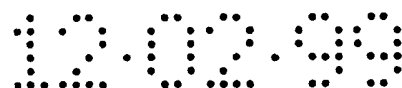
(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 57:

CAG GTG AAA CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCG GGG GGG 48
 Gln Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

TCC CTG AGA GTC GCC TGT GTA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGG AAT TTT 96
 Ser Leu Arg Val Ala Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe
 20 25 30



GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCT	TTT	ATT	TGG	TTT	GAT	GCA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GGA	GAC	TCC	GTT	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Ala	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	
	50					55				60						
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	GTC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70				75					80		
CTG	CAA	ATG	AAC	GGC	CTG	AGA	GCC	GAA	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGT	AGA	TAC	AAC	TAC	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115				120						125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 58:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 125 aminokyselin

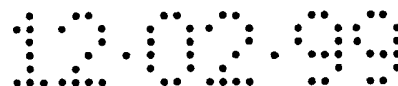
(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 58:

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



Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
		115					120					125			

(2) Informace pro SEQ ID NO: 59:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 315 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1 a LD2
- (B) Klon: LD1/2-6-3

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
- (B) Pozice v mapě: p11
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...315
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
- (B) Umístění: Hranice (64...96, 142...162, 259...285)

12.02.99

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 59:

GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	48
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5				10						15		
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	ATC	AGA	TAT	TTA	AAT	96
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Arg	Tyr	Leu	Asn	
			20					25					30			
TGG	TAT	CAG	CAC	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	CAT	ACT	144
Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	His	Thr	
		35					40					45				
GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCG	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GTA	192
Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Val	
	50					55					60					
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	240
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70					75					80	
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	ACT	ACC	CCG	TAC	ACT	TTT	288
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	
				85				90						95		
GGC	CAG	GGG	ACC	AAG	CTG	CAG	ATC	AAA								315
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Lys								
			100					105								

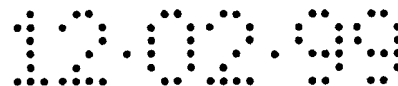
(2) Informace pro SEQ ID NO: 60:

- (i) Charakteristiky sekvence:
 (A) Délka: 105 aminokyselin
 (B) Typ: aminokyselina
 (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 60:

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



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

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

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe
 85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys
 100 105

(2) Informace pro SEQ ID NO: 61:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 375 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1 a LD2
- (B) Klon: LD1/2-2-33

(viii) Umístění v genomu:

- (A) Chromosom/segment: Chromosom 14
- (B) Pozice v mapě: q32.3
- (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku

(ix) Vlastnosti:

- (A) Jméno/klíč: CDS
- (B) Umístění: 1...375
- (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"

(ix) Vlastnosti:

12.02.99

(A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3

(B) Umístění: Hranice (91...105, 148...198, 295...342)

(xi) Popis sekvence:SEQ ID NO: 61:

CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	48
Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
TCC	CTG	AGA	GTC	GCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AAT	TTT	96
Ser	Leu	Arg	Val	Ala	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asn	Phe	
			20					25					30			
GGC	ATG	CAC	TGG	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	144
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
GCT	TTT	ATT	TGG	TTT	GAT	GCA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GGA	GAC	TCC	GTT	192
Ala	Phe	Ile	Trp	Phe	Asp	Ala	Ser	Asn	Lys	Gly	Tyr	Gly	Asp	Ser	Val	
	50					55				60						
AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	GTC	TCC	AGA	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70				75					80		
CTG	CAA	ATG	AAC	GGC	CTG	AGA	GCC	GAA	GAC	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	288
Leu	Gln	Met	Asn	Gly	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90				95			
GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGT	AGA	TAC	AAC	TAC	TAC	ATG	336
Ala	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Arg	Gly	Ile	Ser	Arg	Tyr	Asn	Tyr	Tyr	Met	
			100					105					110			
GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA				375
Asp	Val	Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125				

(2) Informace pro SEQ ID NO: 62:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 125 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

12.02.99

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 62:

```

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

```

(2) Informace pro SEQ ID NO: 63:

(i) Charakteristiky sekvence:

- (A) Délka: 315 párů basí
- (B) Typ: nukleová kyselina
- (C) Řetězec: jednoduchý
- (D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: cDNA k mRNA

(iii) Hypotetická: Ne

(iv) Antisense: Ne

(v) Typ fragmentu: N-koncový

(vi) Původní zdroj:

- (A) Organismus: Homo sapiens
- (C) Jednotlivý izolát: Hyperimunní Rhesus D dárce
- (D) Vývojový stav: Dospělý
- (E) Haplotyp: Diploidní
- (G) Typ buňky: Periferní B lymfocyt

(vii) Bezprostřední zdroj:

- (vii) Bezprostřední zdroj:
 - (A) Knihovna: cDNA knihovna, LD1 a LD2
 - (B) Klon: LD1/2-6-33
- (viii) Umístění v genomu:
 - (A) Chromosom/segment: Chromosom 2
 - (B) Pozice v mapě: p11
 - (C) Jednotky: číslo chromosomového proužku
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDS
 - (B) Umístění: 1...375
 - (D) Jiné informace: /produkt = "Imunoglobulin, Fab"
- (ix) Vlastnosti:
 - (A) Jméno/klíč: CDR1, CDR2, CDR3
 - (B) Umístění: Hranice (64..96, 142..162, 259..285)
- (xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 63:

GTC	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TTC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	
Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	
1				5					10					15		
																48
GTC	ACC	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	ATC	AGA	TAT	TTA	AAT	
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Arg	Tyr	Leu	Asn	
			20					25					30			
																96
TGG	TAT	CAG	CAC	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	CAT	GCT	
Trp	Tyr	Gln	His	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	His	Ala	
		35					40					45				
																144
GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	GGG	GTC	CCG	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GTA	
Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Val	
	50					55					60					
																192
TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	
Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	
65					70				75						80	
																240
TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	ACT	ACC	CCG	TAC	ACT	TTT	
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Tyr	Thr	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	
				85					90					95		
																288
GGC	CAG	GGG	ACC	AAG	CTG	CAG	ATC	AAA								
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Gln	Ile	Lys								
			100					105								
																315

12.02.99

(2) Informace pro SEQ ID NO: 64:

(i) Charakteristiky sekvence:

(A) Délka: 105 aminokyselin

(B) Typ: aminokyselina

(D) Topologie: lineární

(ii) Typ molekuly: protein

(xi) Popis sekvence: SEQ ID NO: 64:

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

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

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

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

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

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys
100 105

120000

PU/3979-98

11670

Obr. 1a

Sekvence LD1-40-VH

5' CAG GTG AAA CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC CTG
 Q V K L L E S G G G V V Q P G R S L
 AGA CTC TCC TGT ATA GCG TCT GGA TTC ACC CTC AGG AAT TAT GCC ATG CAC TGG
 R L S C I A S G F T L R N Y A M H W
 GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GGT ATA TGG TTT GAT
 V R Q A P G K G L E W V A G I W F D
 GGA AGT AAC AAA AAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA
 G S N K N Y A D S V K G R F T I S R
 GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA CTG AAC AGC CTG AGA GAC GAG GAC
 D N S K N T L Y L Q L N S L R D E D
 ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG AGA GAG CGA GCA GCA CGT GGT ATT TCT AGG TTC
 T A V Y Y C A R E R A A R G I S R F
 TAT TAC TAC ATG GAC GTC TGG GGC AAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC CCA 3'
 Y Y Y M D V W G K G T T V T V S P
 CDR1
 CDR2
 CDR3

Sekvence LD1-40-VL

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGC	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	AGG	AGC	CAT	TTG	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	R	S	H	L	N	W	Y	Q	Q
	← CDR1 →																	
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	TTG	CTG	ATC	TAT	GGT	GCG	TCC	ACT	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	G	A	S	T	L	Q	S
	GGC	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGC	TCT	GGG	GCA	GTT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	A	V	F	T	L	T
	ATC	GCC	AGT	CTA	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	GAG	AGT	TAC
	I	A	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	E	S	Y
	AGT	AAT	CCT	CTA	ATC	ACC	TTC	GGC	CAA	GGG	ACA	CGA	CTG	GAG	ACT	AAA	3'	
	S	N	P	L	I	T	F	G	Q	G	T	R	L	E	T	K		
	← CDR3 →																	

Obr. 2a

Sekvence LD1-52-VH

```

5'  CAG GTG AAA CTG CTC GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCG GGG GGG TCC CTG
    Q  V  K  L  L  E  S  G  G  G  V  V  Q  P  G  G  S  L

      63      72      81      90      99      108
AGA CTC TCC TGT GAA GCG TCT GGA TTC GCC CTC AGA AGT TCT GGC ATG CAC TGG
R  L  S  C  E  A  S  G  F  A  L  R  S  S  G  M  H  W

                                CDR1
GTC CGC CAG GCT CCT GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA CTT ATA TGG TTT GAT
V  R  Q  A  P  G  K  G  L  E  W  V  A  L  I  W  F  D

                                CDR2
GGA AGT ATC AGA TCG TAT GCA GAA TCC GTG AAG GGC CGA TTC ACC ATC TCC AGA
G  S  I  R  S  Y  A  E  S  V  K  G  R  F  T  I  S  R

                                CDR2
GAC ACT TCC AAG AAC ACC CTA TAT CTC CAA ATG CGC AGT CTG AGT GCC GAC GAC
D  T  S  K  N  T  L  Y  L  Q  M  R  S  L  S  A  D  D

      279      288      297      306      315      324
ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAC AAG GCG GTT CGG GGA ATT AGC AGG TAC
T  A  V  Y  Y  C  A  R  D  K  A  V  R  G  I  S  R  Y

                                CDR3
AAC TAT TAC ATG GAC GTC TGG GGC AAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA 3'
N  Y  Y  M  D  V  W  G  K  G  T  T  V  T  V  S  S

    CDR3

```

12.02.99

Obr. 2b

Sekvence LD1-52-VL

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC	54
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AAC	ATT	ATC	CGC	TAT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG	108
	I	T	C	R	A	S	Q	N	I	I	R	Y	L	N	W	Y	Q	Q	
	← CDR1 →																		
	AAG	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AGG	CTC	CTG	ATC	TAT	GGT	GCG	TCC	ACT	TTG	CAA	AGT	162
	K	P	G	K	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	L	Q	S	
	← CDR2 →																		
	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	216
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	
	ATC	AGT	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	270
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y	
	← CDR3 →																		
	CGT	ACC	CCT	CCA	TTC	ACT	TTC	GGC	CCT	GGG	ACC	AAA	GTG	GAG	ATC	AAA	3'		
	R	T	P	P	F	T	F	G	P	G	T	K	V	E	I	K			

12.02.99

Obr. 3a

Sekvence LD1-84-VH

5'	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG	54
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L	
	AGA	CTC	TCC	TGT	GAA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGA	AGT	TCT	GGC	ATG	CAC	TGG	108
	R	L	S	C	E	A	S	G	F	T	L	R	S	S	G	M	H	W	
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT	162
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	L	I	W	F	D	
	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	216
	G	S	I	R	S	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	
	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC	270
	D	T	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	R	S	L	S	A	D	D	
	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC	324
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	K	A	V	R	G	I	S	R	Y	
	AAC	TAT	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'	
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S		

CDR1 ← →

CDR2 ← →

CDR3 ← →

Sekvence LD1-84-VL

5'	9			18			27			36			45			54		
	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	ATA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	I	G	D	R	V	T
	63			72			81			90			99			108		
	ATC	ACC	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGT	ATC	ATC	AGG	TAT	TTG	AAT	TGG	TAT	CAG	CAC
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	I	R	Y	L	N	W	Y	Q	H
	← CDR1 →																	
	117			126			135			144			153			162		
	AAA	CCA	GGA	AAA	GCC	CCT	AAA	CTC	CTC	ATC	TTT	GCT	GCA	TCG	AAT	TTG	CAA	ACT
	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	F	A	A	S	N	L	Q	T
	← CDR2 →																	
	171			180			189			198			207			216		
	GGG	GTC	CCA	TCC	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T
	225			234			243			252			261			270		
	ATC	AGT	GAC	CTG	CAG	CCT	GAG	GAT	TTC	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC
	I	S	D	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y
	← CDR3 →																	
	279			288			297			306			315			3'		
	AGT	AGG	CCG	TTC	ACT	TTT	GGC	CGG	GGG	ACC	AGC	CTG	GAC	ATC	AAA			
	S	R	P	F	T	F	G	R	G	T	S	L	D	I	K			

Sekvence LD1-110-VH

	9					18			27			36			45			54	
5'	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AGG	TCC	CTG	
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	
	63					72			81			90			99			108	
	AGA	CTC	TCC	TGT	ATA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	AAT	TAT	GCC	ATG	CAC	TGG	
	R	L	S	C	I	A	S	G	F	T	L	R	N	Y	A	M	H	W	
	117					126			135			144			153			162	
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	GGT	ATA	TGG	TTT	GAT	
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	G	I	W	F	D	
	171					180			189			198			207			216	
	GGA	AGC	AAC	AAA	AAC	TAT	GCA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	
	G	S	N	K	N	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	
	CDR2																		
	225					234			243			252			261			270	
	GAC	AAC	TCC	AAG	AAC	ACT	CTG	TTT	CTG	CAC	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC	
	D	N	S	K	N	T	L	F	L	H	M	N	S	L	R	A	E	D	
	279					288			297			306			315			324	
	ACG	GCT	ACA	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA	GAG	AGG	GCG	ATT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC	
	T	A	T	Y	Y	C	A	R	E	R	A	I	R	G	I	S	R	Y	
	CDR3																		
	333					342			351			360			369			378	
	AAT	TAC	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'	
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S		
	CDR3																		

Obr. 4b

Sekvence LD1-110-VL

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	CGA	AGC	TCT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	R	S	S	L	N	W	Y	Q	Q
	← CDR1 →																	
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAA	GTC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	K	A	P	K	V	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S
	← CDR2 →																	
	GGG	GTC	CCA	TCC	AGG	TTC	AGT	GGC	AGA	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	R	G	S	G	T	D	F	T	L	T
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAG	CCT	GAA	GAT	TTT	GCG	ACT	TAT	TAT	TGT	CAA	CAG	AGT	TCC
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	S
	← CDR3 →																	
	AGT	TCC	TCG	TGG	ACG	TTC	GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA	3'		
	S	S	S	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K			

Sekvence LD1-117-VH

5'	9					18			27			36		45		54		
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCA	GGA	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCT	GGG	AAG	TCC	CTG
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	K	S	L
	63					72			81			90		99		108		
	AGA	CTT	TCC	TGT	GCA	GCG	TCT	GGA	TTC	AGT	TTC	AAT	AGC	CAT	GGC	ATG	CAC	TGG
	R	L	S	C	A	A	S	G	F	S	F	N	S	H	G	M	H	W
	117					126			135			144		153		162		
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D
	171					180			189			198		207		216		
	GGC	AGT	AAT	AAA	TAC	TAT	GCA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	ACC	AGA
	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G	R	F	T	I	T	R
	CDR2																	
	225					234			243			252		261		270		
	GAC	AAC	TCC	AAG	AAC	ACG	CTG	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC
	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D
	279					288			297			306		315		324		
	ACG	GCT	GTC	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA	GAG	ACC	TCA	GTA	AGG	CTA	GGG	TAT	AGC	CGC
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	T	S	V	R	L	G	Y	S	R
	CDR3																	
	333					342			351			360		369		378		
	TAC	AAT	TAC	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	ATC	TCG	TCA
	Y	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	I	S	S
	CDR3																	
3'																		

Sekvence LD1-117-VL

5'	9			18			27			36			45			54		
	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
	63			72			81			90			99			108		
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	AGG	AGC	CAT	TTG	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	R	S	H	L	N	W	Y	Q	Q
	← CDR1 →																	
	117		126		135		144		153		162							
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	GGT
	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	G
	← CDR2 →																	
	171		180		189		198		207		216							
	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T
	225		234		243		252		261		270							
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAT	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y
	← CDR3 →																	
	279		288		297		306		315		3'							
	AGG	GCC	CCT	CAG	TGG	ACG	TTC	GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA		
	R	A	P	Q	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K		

Sekvence LD2-1-VH

5'	9					18					27					36					45					54				
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG												
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L												
	63					72					81					90					99					108				
	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	ACT	TAT	GGC	ATG	CAC	TGG												
	R	L	S	C	V	A	S	G	F	T	L	R	S	Y	G	M	H	W												
	117					126					135					144					153					162				
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT												
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D												
	171					180					189					198					207					216				
	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA												
	G	S	N	K	G	Y	V	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R												
	CDR2																													
	225					234					243					252					261					270				
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ATG	GTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAT	GAC												
	D	N	S	K	N	M	V	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	D	D												
	279					288					297					306					315					324				
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGC	AGA	TAC												
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	L	R	G	I	S	R	Y												
	CDR3																													
	333					342					351					360					369									
	AAC	TAT	TAC	CTG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'												
	N	Y	Y	L	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S													
	CDR3																													

Sekvence LD2-1-VL

5'	GTG	GTG	ACT	CAG	CCA	CCC	TCA	GCG	TCT	GGG	ACC	CCC	GGA	CAG	AGG	GTC	ACC	ATC
	V	V	T	Q	P	P	S	A	S	G	T	P	G	Q	R	V	T	I
	TCT	TGT	TCT	GGA	AGC	AAC	TCC	ATC	CTT	GGA	AGT	AAG	TAT	GTA	TAC	TGG	TAC	CAG
	S	C	S	G	S	N	S	I	L	G	S	K	Y	V	Y	W	Y	Q
	← CDR1 →																	
	AAA	CTC	CCA	GGA	ACG	GCC	CCC	AAA	CTC	CTC	ATC	TAT	AAG	AAT	GAT	CAG	CGG	CCC
	K	L	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	K	N	D	Q	R	P
	← CDR2 →																	
	TCA	GGG	GTC	TCT	GAC	CGA	TTC	TCT	GGC	TCC	AAG	TCT	GGC	ACC	TCG	GCC	TCC	CTG
	S	G	V	S	D	R	F	S	G	S	K	S	G	T	S	A	S	L
→	GCC	ATC	AGT	GGG	CTC	CGG	TCC	GAG	GAT	GAG	GCT	GAC	TAT	TAC	TGT	GCA	CCA	TGG
	A	I	S	G	L	R	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	P	W
	GAT	GCC	AAC	CTG	GGT	GGC	CCG	GTG	TTC	GGC	GGA	GGG	ACC	AAG	CTG	ACC	GTC	CTA
	D	A	N	L	G	G	P	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L
	← CDR3 →																	
	AGT	CAG	CCC	3'														
	S	Q	P															

Sekvence LD2-4-VH

5'	9					18			27			36		45		54		
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCG	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L
	63					72			81			90		99		108		
	AGA	CTC	TCC	TGT	GAA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGA	AGT	TCT	GGC	ATG	CAC	TGG
	R	L	S	C	E	A	S	G	F	T	L	R	S	S	G	M	H	W
	117					126			135			144		153		162		
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	L	I	W	F	D
	171					180			189			198		207		216		
	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA
	G	S	I	R	S	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R
	225					234			243			252		261		270		
	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC
	D	T	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	R	S	L	S	A	D	D
	279					288			297			306		315		324		
	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	K	A	V	R	G	I	S	R	Y
	333					342			351			360		369		378		
	AAC	TAT	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S	

12.02.99 14/34

] Obr. 7b
Sekvence LD2-4-VL 3

```

5'  GTG  ATG  ACC  CAG  TCT  CCA  TCC  TCC  CTG  TCT  GCA  TCT  GTA  GGA  GAC  AGA  GTC  ACC
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    V   M   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D   R   V   T

      63      72      81      90      99      108
    ATC  ACT  TGC  CGG  ACA  AGT  CAG  ACC  ATT  AGC  AGA  AAT  TTA  AAT  TGG  TAT  CAG  CAG
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    I   T   C   R   T   S   Q   T   I   S   R   N   L   N   W   Y   Q   Q

      117      126      135      144      153      162
    AAA  CCA  GGG  AAA  GCC  CCT  AAG  CTC  CTG  ATC  TAT  GCT  ACA  TCC  AGT  TTG  CAA  AGT
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   A   T   S   S   L   Q   S

      171      180      189      198      207      216
    GGG  GTC  CCA  TCA  AGG  TTC  AGT  GGC  AGT  GGA  TCT  GGG  ACA  GAT  TTC  ACT  CTC  ACC
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G   T   D   F   T   L   T

      225      234      243      252      261      270
    ATC  AAT  AGT  CTA  CAA  CCT  GAA  GAT  TTT  GCA  ACT  TAC  TAC  TGT  CAA  CAG  AGT  TAC
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    I   N   S   L   Q   P   E   D   F   A   T   Y   Y   C   Q   Q   S   Y

      279      288      297      306      315
    ACT  ACC  CCT  TCG  TTC  GGC  CAA  GGG  ACC  AAG  GTG  GAA  ATC  AAA  3'
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    T   T   P   S   F   G   Q   G   T   K   V   E   I   K

    CDR1  CDR2  CDR3
  
```

Obr. 8a
Sekvence LD2-5-VH

5'	9					18			27			36		45		54		
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	TTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L
	63					72			81			90		99		108		
	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AGT	TAT	GGC	ATG	CAC	TGG
	R	L	S	C	V	A	S	G	F	T	F	R	S	Y	G	M	H	W
	117					126			135			144		153		162		
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D
	171					180			189			198		207		216		
	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA
	G	S	N	K	G	Y	V	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R
	CDR2																	
	225					234			243			252		261		270		
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ATG	CTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAT	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC
	D	N	S	K	N	M	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D
	279					288			297			306		315		324		
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	L	R	G	I	S	R	Y
	CDR3																	
	333					342			351			360		369				
	AAC	TAT	TAC	CTG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	GCC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'
	N	Y	Y	L	D	V	W	G	K	G	A	T	V	T	V	S	S	
	CDR3																	

Obr. 8b
Sekvence LD2-5-VL

:e

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	ATA	GGC	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	I	G	D	R	V	T
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	GTT	ACC	AGG	TCT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	S	V	T	R	S	L	N	W	Y	Q	Q
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AGG	CTC	CTA	ATC	TTT	GCT	GCG	TCC	ACT	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	K	A	P	R	L	L	I	F	A	A	S	T	L	Q	S
	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACC	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAG	GAT	TTT	GGA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AAT	TAC
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	G	T	Y	Y	C	Q	Q	N	Y
	AGG	ACC	CCT	CAG	TGG	ACG	TTC	GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	GTA	GAA	ATC	AAA		3'
	R	T	P	Q	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K		

CDR1 →

CDR2 →

CDR3 →

Obr. 9a

Sekvence LD2-10-VH

5'	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG	
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L	
	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGG	AGT	TAT	GGC	ATG	CAC	TGG	
	R	L	S	C	V	A	S	G	F	T	L	R	S	Y	G	M	H	W	
													← CDR1 →						
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT	
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D	
													← CDR2 →						
	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA	
	G	S	N	K	G	Y	V	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	
						→ CDR2 →													
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ATG	GTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	AGC	CTG	AGA	GCC	GAT	GAC	
	D	N	S	K	N	M	V	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	D	D	
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGC	AGA	
	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	K	A	L	R	G	I	S	R	
										← CDR3 →									
	TAC	AAC	TAT	TAC	CTG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'
	Y	N	Y	Y	L	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S	
						→ CDR3 →													

Sekvence LD2-10-VL

5'	GTG	GTG	ACT	CAG	GAG	CCC	TCA	CTG	ACT	GTG	TCC	CCA	GGA	GGG	ACA	GTC	ACT	CTC	54
	V	V	T	Q	E	P	S	L	T	V	S	P	G	G	T	V	T	L	
	ACC	TGT	GCT	TCC	AGC	ACT	GGG	GCA	GTC	ACC	AGG	GGT	TAC	TAT	CCA	AAC	TGG	TTC	108
	T	C	A	S	S	T	G	A	V	T	R	G	Y	Y	P	N	W	F	
	← CDR1 →																		
	CAG	CAG	AAG	CCT	GGA	CAA	GCA	CCC	AGG	GCA	CTG	ATT	TAT	AGT	ACA	AAC	AAA	AAA	162
	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	A	L	I	Y	S	T	N	K	K	
	← CDR2 →																		
	CAC	TCC	TGG	ACC	CCT	GCC	CGG	TTC	TCA	GGC	TCC	CTC	CTT	GGG	GGC	AAA	GCT	GCC	216
	H	S	W	T	P	A	R	F	S	G	S	L	L	G	G	K	A	A	
	→																		
	CTG	ACA	CTG	TCA	GGT	GTG	CAG	CCT	GAA	GAC	GAG	GCT	GAA	TAT	TAC	TGC	CTG	CTC	270
	L	T	L	S	G	V	Q	P	E	D	E	A	E	Y	Y	C	L	L	
	← CDR3 →																		
	TAC	TAT	GGT	GGT	GCT	CAA	CTC	GTA	TTC	GGC	GGA	GGG	ACC	AAG	CTG	ACC	GTC	CTA	324
	Y	Y	G	G	A	Q	L	V	F	G	G	G	T	K	L	T	V	L	
	333																		
	CGT	CAG	CCC	3'															
	R	Q	P																

5'	9					18			27			36		45				54	
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCG	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG	
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L	
	63					72			81			90		99				108	
	AGA	CTC	TCC	TGT	GAA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	CTC	AGA	AGT	TCT	GGC	ATG	CAC	TGG	
	R	L	S	C	E	A	S	G	F	T	L	R	S	S	G	M	H	W	
	117					126			135			144		153				162	
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCT	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCA	CTT	ATA	TGG	TTT	GAT	
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	L	I	W	F	D	
	171					180			189			198		207				216	
	GGA	AGT	ATC	AGA	TCG	TAT	GCA	GAA	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	AGA	
	G	S	I	R	S	Y	A	E	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R	
	CDR2																		
	225					234			243			252		261				270	
	GAC	ACT	TCC	AAG	AAC	ACC	CTA	TAT	CTC	CAA	ATG	CGC	AGT	CTG	AGT	GCC	GAC	GAC	
	D	T	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	R	S	L	S	A	D	D	
	279					288			297			306		315				324	
	ACG	GCT	GTG	TAT	TAC	TGT	GCG	AGA	GAC	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGC	AGG	TAC	
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	K	A	V	R	G	I	S	R	Y	
	CDR3																		
	333					342			351			360		369				378	
	AAC	TAT	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAA	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'	
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S		
	CDR3																		

Obr. 10b

Sekvence LD2-11-VL

5'	GTG	TTG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	ATA	CGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	L	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	I	R	D	R	V	T
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AAC	ATT	GGC	AGT	TAT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAC
	I	T	C	R	A	S	Q	N	I	G	S	Y	L	N	W	Y	Q	H
	← CDR1 →																	
	AAA	CCA	GGG	ACA	GCC	CCT	AAA	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	GTA	TCC	GCT	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	A	V	S	A	L	Q	S
	← CDR2 →																	
	GGG	GTC	CCA	TCG	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	AGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	R	S	G	T	D	F	T	L	T
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y
	← CDR3 →																	
	AGT	CCC	CCG	TAC	ACT	TTC	GGC	CAG	GGG	ACC	AAC	CTG	CAG	ATC	AAA	3'		
	S	P	P	Y	T	F	G	Q	G	T	N	L	Q	I	K			

Sekvence LD2-14-VH

5'	9					18			27			36			45			54		
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG		
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L		
	63					72			81			90			99			108		
	AGA	GTC	GCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AAT	TTT	GGC	ATG	CAC	TGG		
	R	V	A	C	V	A	S	G	F	T	F	R	N	F	G	M	H	W		
	117					126			135			144			153			162		
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATT	TGG	TTT	GAT		
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D		
	171					180			189			198			207			216		
	GCA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GGA	GAC	TCC	GTT	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	GTC	TCC	AGA		
	A	S	N	K	G	Y	G	D	S	V	K	G	R	F	T	V	S	R		
	225					234			243			252			261			270		
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	GGC	CTG	AGA	GCC	GAA	GAC		
	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	G	L	R	A	E	D		
	279					288			297			306			315			324		
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGT	AGA	TAC		
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	V	R	G	I	S	R	Y		
	333					342			351			360			369			378		
	AAC	TAC	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'		
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S			

Sekvence LD2-14-VL

5'	9			18			27			36			45			54		
	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTG	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
	63			72			81			90			99			108		
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	ATC	AAC	AAT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	I	N	N	L	N	W	Y	Q	Q
	← CDR1 →																	
	117			126			135			144			153			162		
	AAA	CCA	GGC	AAA	GCC	CCT	GAA	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	K	A	P	E	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S
											← CDR2 →							
	171			180			189			198			207			216		
	GGG	GTC	CCT	TCA	AGG	TTC	CGT	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG	AGA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	R	G	S	G	S	G	R	D	F	T	L	T
	225			234			243			252			261			270		
	GTC	ACC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC
	V	T	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y
											← CDR3 →							
	279			288			297			306			315			3'		
	AGT	ACC	CTG	TGG	ACG	TTC	GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	GTG	GAA	ATC	AAA			
	S	T	L	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K			

Sekvence LD2-17-VH

5'	9					18			27			36			45			54		
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG		
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L		
	63					72			81			90			99			108		
	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AGT	TAT	GGC	ATG	CAC	TGG		
	R	L	S	C	V	A	S	G	F	T	F	R	S	Y	G	M	H	W		
	117					126			135			144			153			162		
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT		
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D		
	171					180			189			198			207			216		
	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA		
	G	S	N	K	G	Y	V	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R		
	CDR2																			
	225					234			243			252			261			270		
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAG	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC		
	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	K	S	L	R	A	E	D		
	279					288			297			306			315			324		
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC		
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	L	R	G	I	S	R	Y		
	CDR3																			
	333					342			351			360			369			378		
	AAC	TAT	TAC	CTG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'		
	N	Y	Y	L	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S			
	CDR3																			

Obr. 12b

] Sekvence LD2-17-VL

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TTC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	F	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AAC	ATT	AGG	AGT	TTT	TTA	AGT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	N	I	R	S	F	L	S	W	Y	Q	Q
	← CDR1 →																	
	AAA	CCA	GGG	ACA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA	TCC	AGG	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	R	L	Q	S
	← CDR2 →																	
	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGG	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T
	ATC	AGC	ACT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCG	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC
	I	S	T	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y
	← CDR3 →																	
	AGT	GCC	CCT	TGG	ACG	TTC	GGC	CAA	GGG	ACC	AAG	CTG	GAA	ATC	AAA	3'		
	S	A	P	W	T	F	G	Q	G	T	K	L	E	I	K			

Obr. 13a

Sekvence LD2-20-VH

5'	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L
	AGA	CTC	TCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TCC	AGG	AGT	TAT	GGC	ATG	CAC	TGG
	R	L	S	C	V	A	S	G	F	T	S	R	S	Y	G	M	H	W
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGC	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATA	TGG	TTT	GAT
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D
	GGA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GTA	GAC	TCC	GTG	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	ATC	TCC	CGA
	G	S	N	K	G	Y	V	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	R
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAG	AGC	CTG	AGA	GCC	GAG	GAC
	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	K	S	L	R	A	E	D
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	CTT	CGG	GGA	ATC	AGT	AGA	TAC
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	L	R	G	I	S	R	Y
	AAC	TAT	TAC	CTG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'
	N	Y	Y	L	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S	

← CDR1 →

← CDR2 →

CDR2 →

← CDR3 →

CDR3 →

5'	9			18			27			36			45			54		
	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T
	63			72			81			90			99			108		
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	AGC	AGC	TAT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAG
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	S	S	Y	L	N	W	Y	Q	Q
	← CDR1 →																	
	117			126			135			144			153			162		
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	TAT	GCT	GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT
	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	A	A	S	S	L	Q	S
	← CDR2 →																	
	171			180			189			198			207			216		
	GGG	GTC	CCA	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GGA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T
	225			234			243			252			261			270		
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y
	← CDR3 →																	
	279			288			297			306			315			3'		
	AGT	ACC	CGA	TTC	ACT	TTC	GGC	CCT	GGG	ACC	AAA	GTG	GAT	ATC	AAA			
	S	T	R	F	T	F	G	P	G	T	K	V	D	I	K			

[illegible]

28/34
12.02.99

Obr. 14b

Sekvence LD1-6-17-VL

```

5'  GTG  ATG  ACC  CAG  TCT  CCA  TCC  TCC  CTG  TCT  GCA  TCT  GTA  GGA  GAC  AGA  GTC  ACC
    ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
    V   M   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D   R   V   T

      63      72      81      90      99      108
ATC  ACT  TGC  CGG  GCA  AGT  CAG  GGC  ATT  AGA  AAT  GAT  TTA  ACC  TGG  TAT  CAG  CAA
---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
I   T   C   R   A   S   Q   G   I   R   N   D   L   T   W   Y   Q   Q

      117      126      135      144      153      162
AAA  CCA  GGG  AAA  GCC  CCT  AAG  CTC  CTG  ATC  TAT  GCT  GCA  TCC  AAT  TTA  CAA  AGT
---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   A   A   S   N   L   Q   S

      171      180      189      198      207      216
GGG  GTC  CCA  TCA  AGG  TTC  AGC  GGC  AGT  GGA  TCT  GGC  ACA  GAT  TTC  ACT  CTC  ACC
---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G   T   D   F   T   L   T

      225      234      243      252      261      270
ATC  AGC  AGC  CTG  CAG  CCT  GAA  GAT  TTT  GCA  ACT  TAT  TAC  TGT  CTA  CAA  GAT  AAC
---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
I   S   S   L   Q   P   E   D   F   A   T   Y   Y   C   L   Q   D   N

      279      288      297      306      315
AAT  TTC  CCG  TAC  ACT  TTT  GGC  CAG  GGG  ACC  AAG  CTG  GAG  ATC  AAA  3'
---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---  ---
N   F   P   Y   T   F   G   Q   G   T   K   L   E   I   K

      CDR3  ----->
  
```

Sekvence LD1/2-6-3-VH

5'	9					18			27			36		45		54		
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L
	63					72			81			90		99		108		
	AGA	GTC	GCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AAT	TTT	GGC	ATG	CAC	TGG
	R	V	A	C	V	A	S	G	F	T	F	R	N	F	G	M	H	W
	117					126			135			144		153		162		
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATT	TGG	TTT	GAT
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D
	171					180			189			198		207		216		
	GCA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GGA	GAC	TCC	GTT	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	GTC	TCC	AGA
	A	S	N	K	G	Y	G	D	S	V	K	G	R	F	T	V	S	R
	225					234			243			252		261		270		
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	GGC	CTG	AGA	GCC	GAA	GAC
	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	G	L	R	A	E	D
	279					288			297			306		315		324		
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGT	AGA	TAC
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	V	R	G	I	S	R	Y
	333					342			351			360		369		378		
	AAC	TAC	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S	

100000

Obr. 15b

Sekvence LD1/2-6-3-VL

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TCC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC	54
	V	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	ATC	AGA	TAT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAC	108
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	I	R	Y	L	N	W	Y	Q	H	
	← CDR1 →																		
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	CAT	ACT	GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	162
	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	H	T	A	S	S	L	Q	S	
	← CDR2 →																		
	GGG	GTC	CCG	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GTA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	216
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	V	S	G	T	D	F	T	L	T	
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	270
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y	
	← CDR3 →																		
	ACT	ACC	CCG	TAC	ACT	TTT	GGC	CAG	GGG	ACC	AAG	CTG	CAG	ATC	AAA	3'			
	T	T	P	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	Q	I	K				

100000

Obr. 16a

Sekvence LD1/2-6-33-VH

5'			9			18			27			36			45			54
	CAG	GTG	AAA	CTG	CTC	GAG	TCT	GGG	GGA	GGC	GTG	GTC	CAG	CCG	GGG	GGG	TCC	CTG
	Q	V	K	L	L	E	S	G	G	G	V	V	Q	P	G	G	S	L
			63			72			81			90			99			108
	AGA	GTC	GCC	TGT	GTA	GCG	TCT	GGA	TTC	ACC	TTC	AGG	AAT	TTT	GGC	ATG	CAC	TGG
	R	V	A	C	V	A	S	G	F	T	F	R	N	F	G	M	H	W
			117			126			135			144			153			162
	GTC	CGC	CAG	GCT	CCA	GGC	AAG	GGG	CTG	GAG	TGG	GTG	GCT	TTT	ATT	TGG	TTT	GAT
	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	F	I	W	F	D
			171			180			189			198			207			216
	GCA	AGT	AAT	AAA	GGA	TAT	GGA	GAC	TCC	GTT	AAG	GGC	CGA	TTC	ACC	GTC	TCC	AGA
	A	S	N	K	G	Y	G	D	S	V	K	G	R	F	T	V	S	R
			225			234			243			252			261			270
	GAC	AAT	TCC	AAG	AAC	ACG	CTC	TAT	CTG	CAA	ATG	AAC	GGC	CTG	AGA	GCC	GAA	GAC
	D	N	S	K	N	T	L	Y	L	Q	M	N	G	L	R	A	E	D
			279			288			297			306			315			324
	ACG	GCT	GTA	TAT	TAT	TGT	GCG	AGA	GAG	AAG	GCG	GTT	CGG	GGA	ATT	AGT	AGA	TAC
	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	K	A	V	R	G	I	S	R	Y
			333			342			351			360			369			
	AAC	TAC	TAC	ATG	GAC	GTC	TGG	GGC	AAG	GGG	ACC	ACG	GTC	ACC	GTC	TCC	TCA	3'
	N	Y	Y	M	D	V	W	G	K	G	T	T	V	T	V	S	S	

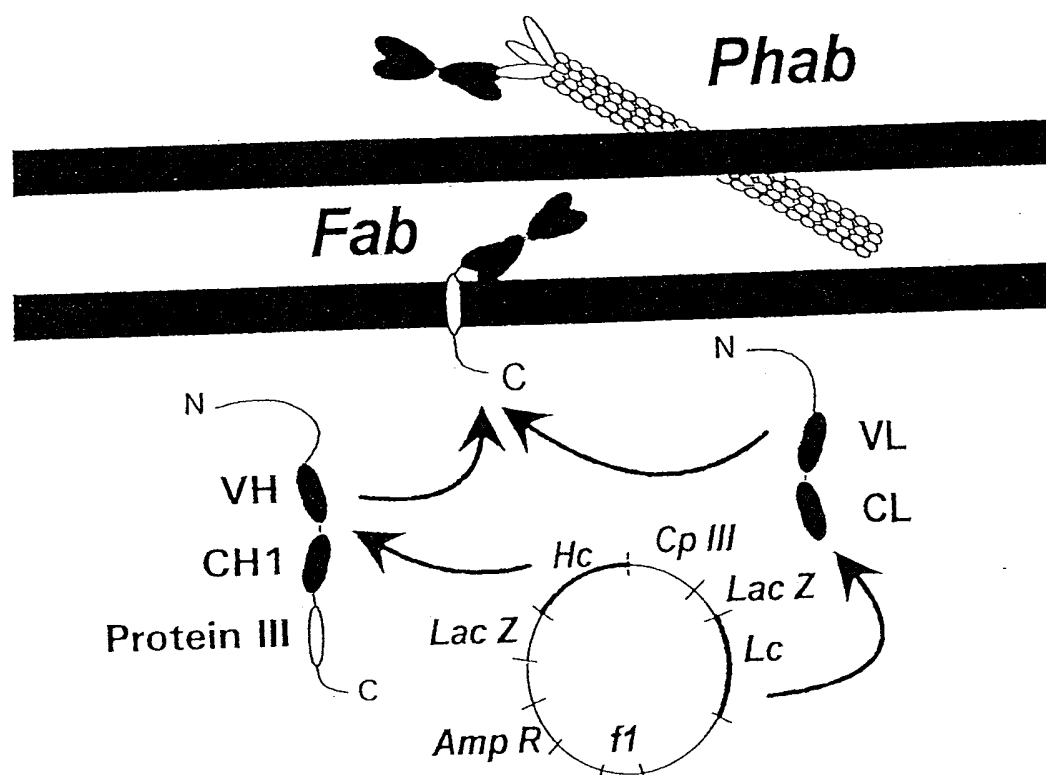
Sekvence LD1/2-6-33-VL

5'	GTG	ATG	ACC	CAG	TCT	CCA	TCC	TTC	CTG	TCT	GCA	TCT	GTA	GGA	GAC	AGA	GTC	ACC	9	18	27	36	45	54
	V	M	T	Q	S	P	S	F	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T						
	ATC	ACT	TGC	CGG	GCA	AGT	CAG	AGC	ATT	ATC	AGA	TAT	TTA	AAT	TGG	TAT	CAG	CAC	63	72	81	90	99	108
	I	T	C	R	A	S	Q	S	I	I	R	Y	L	N	W	Y	Q	H						
	← CDR1 →																							
	AAA	CCA	GGG	AAA	GCC	CCT	AAG	CTC	CTG	ATC	CAT	GCT	GCA	TCC	AGT	TTG	CAA	AGT	117	126	135	144	153	162
	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	H	A	A	S	S	L	Q	S						
	← CDR2 →																							
	GGG	GTC	CCG	TCA	AGG	TTC	AGT	GGC	AGT	GTA	TCT	GGG	ACA	GAT	TTC	ACT	CTC	ACC	171	180	189	198	207	216
	G	V	P	S	R	F	S	G	S	V	S	G	T	D	F	T	L	T						
	ATC	AGC	AGT	CTG	CAA	CCT	GAA	GAT	TTT	GCA	ACT	TAC	TAC	TGT	CAA	CAG	AGT	TAC	225	234	243	252	261	270
	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	S	Y						
	← CDR3 →																							
	ACT	ACC	CCG	TAC	ACT	TTT	GGC	CAG	GGG	ACC	AAG	CTG	CAG	ATC	AAA	3'			279	288	297	306	315	
	T	T	P	Y	T	F	G	Q	G	T	K	L	Q	I	K									

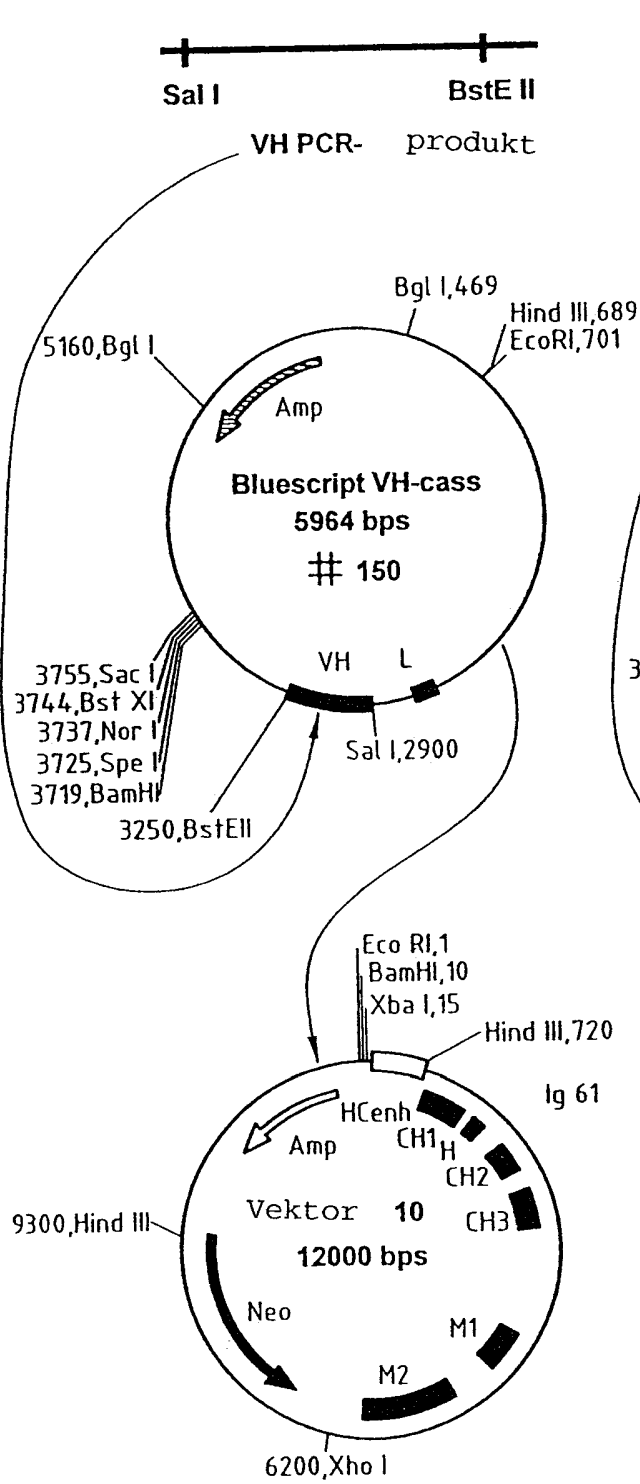
12.02.99

Obr. 17

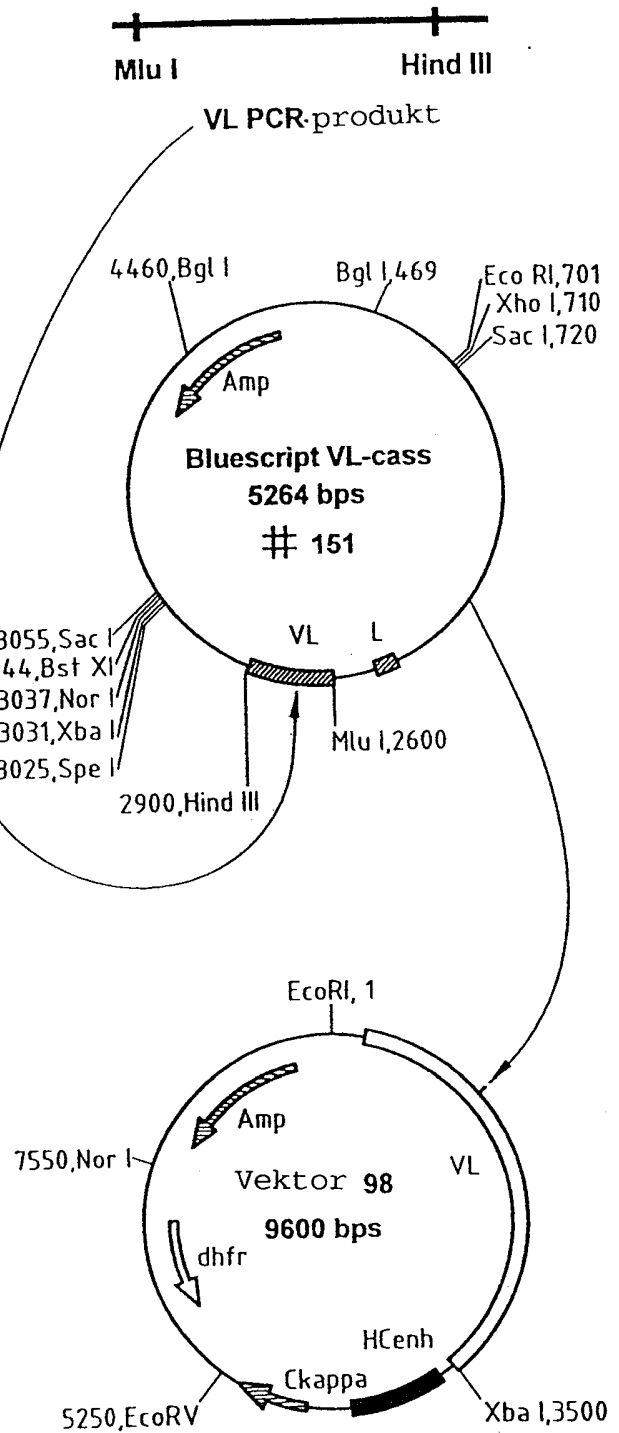
pCOMb3 Expresní systém



12.02.99 34/34



Obr. 18



Obr. 19