

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037044

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.01.29

(21) Номер заявки
201400933

(22) Дата подачи заявки
2006.04.28

(51) Int. Cl. C07K 16/18 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
C07K 14/51 (2006.01)

(54) АНТИТЕЛО, СВЯЗЫВАЮЩЕЕ СКЛЕРОСТИН, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 60/677,583; 60/776,847; 60/782,244;
60/792,645; 11/411,003

(32) 2005.05.03; 2006.02.24; 2006.03.13;
2006.04.17; 2006.04.25

(33) US

(43) 2015.04.30

(62) 200702402; 2006.04.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ ФАРМА С.А. (BE); ЭМДЖЕН
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Пашти Кристофер (US), Робинсон
Мартин Ким (GB), Грэхам Кевин
(US), Генри Элистер Джеймс (GB),
Хоффманн Келли Сью, Лэтам Джон
(US), Лоусон Эластэйр (GB), Лу
Сизн Сэнь, Поуплвелл Энди, Шэнь
Вэньян, Уинклер Дэвид, Уинтерс
Аарон Джордж (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20040009535
DAVEY D.A. "Osteoporosis in clinical
practice-bone densitometry and fracture risk" S Afr
Med J., 1998 Nov; 88(11): p.1419-1423, (реферат),
[он-лайн]. Найдено из PubMed, PMID:9861948

(57) Настоящее изобретение относится к антителу, которое связывается с фрагментом склеростина, к его вариантам и различным способам его применения.

B1

037044

037044

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение главным образом относится к эпитолам белка склеростина, включая белок склеростина человека, и связывающим агентам (таким как антитела), способным связываться со склеротином или его фрагментами.

Уровень техники

На протяжении жизни человека наблюдаются две или три различные фазы изменений костной массы (см. Riggs, West J., Med. 154:63-77 (1991)). Первая фаза наступает у мужчин и женщин и продолжается до достижения пика костной массы. Указанная первая фаза достигается посредством линейного роста хрящевых ростовых пластинок и радиального роста вследствие определенной степени утолщения надкостницы. Вторая фаза начинается примерно в возрасте 30 лет в случае трабекулярной кости (плоские кости, такие как позвонки и кости таза) и в возрасте примерно 40 лет в случае трубчатой кости (например, длинных костей, имеющих в конечностях) и продолжается до старости. Данная фаза характеризуется медленной потерей костной массы и происходит как у мужчин, так и у женщин. У женщин также имеет место третья фаза потери костной массы, наиболее вероятно вследствие постменопаузной недостаточности эстрогенов. Во время указанной фазы женщины могут дополнительно терять костную массу из трубчатых костей и из трабекулярной части (см. Riggs, выше). Потеря содержания минеральных веществ в костях может быть вызвана широким множеством состояний и может приводить к существенным медицинским проблемам. Например, остеопороз является подрывающим здоровье заболеванием человека и характеризуется заметным снижением массы и минеральной плотности костей скелета, повреждением структуры костей, включая разрушение микроархитектуры костей, и соответствующим увеличением ломкости костей (т.е. снижением прочности костей) и чувствительности к переломам у страдающих заболеванием людей. Остеопорозу у людей обычно предшествует клиническая остеопения (минеральная плотность костей, которая более чем на одно стандартное отклонение, но менее чем на 2,5 стандартных отклонений ниже среднего значения для костей взрослых молодых людей), состояние, встречающееся примерно у 25 млн людей в Соединенных Штатах Америки. У других 7-8 млн людей в США диагностирован клинический остеопороз (определяемый как состояние, при котором содержание минеральных веществ в костях более чем на 2,5 стандартных отклонения ниже, чем в костях взрослых молодых людей). Частота встречаемости остеопороза в популяции человека увеличивается с возрастом. Среди европеоидов остеопороз преобладает у женщин, которые в США составляют 80% от всех пациентов, больных остеопорозом. Повышенная ломкость и чувствительность к переломам костей скелета у пожилых людей усугубляются более высоким риском случайных падений в данной популяции. Переломы бедра, запястья и позвонков являются наиболее распространенными повреждениями, связанными с остеопорозом. Переломы бедра, в частности, вызывают наибольший дискомфорт, и их лечение является дорогостоящим для пациента, а для женщин переломы бедра коррелируют с высоким уровнем смертности и заболеваемости.

Хотя остеопороз рассматривают как увеличение риска переломов вследствие пониженной массы костей, некоторые имеющиеся в настоящее время способы лечения заболеваний скелета могут увеличивать плотность костей у взрослых людей, и большинство доступных в настоящее время способов лечения главным образом действуют посредством ингибирования дальнейшей резорбции костей, а не за счет стимуляции образования новой костной ткани. В настоящее время назначают эстроген для того, чтобы замедлить потерю костной массы. Однако существуют некоторые расхождения во мнениях по поводу того, получают ли пациенты какую-либо долговременную пользу, и оказывает ли эстроген какое-либо влияние на пациентов старше 75 лет. Кроме того, полагают, что применение эстрогена увеличивает риск развития рака молочной железы и эндометриального рака. Для женщин в постменопаузный период также предлагали кальцитонин, остеокальцин с витамином К или высокие дозы кальция в продуктах питания с витамином D или без него. Однако высокие дозы кальция часто имеют нежелательные побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте, и необходимо постоянно контролировать уровни кальция в сыворотке и моче (например, Khosla and Riggs, Mayo Clin. Proc. 70:978982, 1995).

Другие современные терапевтические способы лечения остеопороза включают применение бифосфонатов (например, Fosamax™, Actonel™, Bonviva™, Zometa™, олпадронат, неридронат, скелид, бонифос), паратиреоидного гормона, кальцийлитиков, миметиков кальция (например, цинакальцета), статинов, анаболических стероидов, солей лантана и стронция, и фторида натрия. Однако такие терапевтические средства часто связаны с нежелательными побочными эффектами (см. Khosla and Riggs, выше).

Склеростин, продукт гена SOST, отсутствует при склеростеозе, заболевании скелета, характеризующемся чрезмерным ростом костей и высокой плотностью костей (Brunkow et al., Am. J. Hum. Genet., 68:577-589, 2001; Balemans et al., Hum. Mol. Genet., 10:537-543, 2001). Аминокислотная последовательность склеростина человека сообщается в Brunkow et al., там же, и указана в данном описании в виде SEQ ID NO: 1.

Сущность изобретения

В данном описании раскрыты композиции и способы, которые могут быть использованы для увеличения по меньшей мере одного признака: остеогенеза, минеральной плотности костей, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, качества костей и прочности костей, и которые поэтому можно применять для лечения широкого множества состояний, при которых требуется увеличение по меньшей мере одного из признаков: остеогенеза, минеральной плотности костей, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, качества костей и прочности костей. Настоящее изобретение также обеспечивает другие связанные преимущества, указанные в данном описании.

Изобретение относится к областям (эпитопам) склеростина человека, узнаваемым связывающими агентами, описанными в данном описании, к способам применения таких эпитопов и способам получения таких эпитопов.

Изобретение также относится к эпитопам, специфичным к области склеростина, идентифицированной в виде петли 2, и к связывающим агентам, которые специфично связываются с данной областью.

Изобретение также относится к эпитопам, специфичным к области цистинового узла склеростина, и к связывающим агентам, таким как антитела, специфично связывающиеся с такой областью.

Изобретение относится к связывающим агентам, таким как антитела, которые специфично связываются со склеростином. Связывающие агенты можно характеризовать по их способности перекрестно блокировать связывание по меньшей мере одного антитела, раскрытого в данном описании, со склеростином и/или перекрестно блокироваться в отношении связывания со склеростином по меньшей мере одним антителом, раскрытым в данном описании. Антитела и другие связывающие агенты также можно охарактеризовать по картине связывания с пептидами склеростина человека в "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека", который описан в данной описании.

Изобретение относится к связывающим агентам, таким как антитела, которые могут увеличивать по меньшей мере один из признаков: остеогенез, минеральную плотность костей, содержание минеральных веществ в костях, костную массу, качество костей и прочность костей у млекопитающего.

Изобретение относится к связывающим агентам, таким как антитела, которые могут блокировать ингибирующее действие склеростина в анализе минерализации, основанном на клетках.

Изобретение, кроме того, относится к конструкциям полипептидов, содержащим два, три или четыре полипептидных фрагмента, связанных по меньшей мере одной дисульфидной связью, представляющих собой коровую область цистинового узла склеростина, и к антителам, способным специфично связываться с ними.

Изобретение относится к способам получения эпитопов, подходящих для применения в качестве иммуногенов для образования у млекопитающих связывающих агентов, таких как антитела, способные специфично связываться со склеростином; в некоторых вариантах образованные связывающие агенты способны нейтрализовать активность склеростина *in vivo*.

Изобретение относится к композиции, вызывающей образование антитела, специфичного по отношению к склеростину, при введении композиции животному, при этом композиция содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68 или SEQ ID NO: 69.

Изобретение также относится к композиции, вызывающей образование антитела, специфичного по отношению к склеростину при введении композиции животному, при этом композиция содержит по меньшей мере один полипептид, по существу состоящий из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 5; композиция может содержать по меньшей мере две или по меньшей мере три аминокислотных последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, и композиция может содержать все четыре аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5.

Изобретение, кроме того, относится к композиции, вызывающей образование антитела, специфичного по отношению к склеростину, при введении композиции животному, при этом композиция содержит полипептид, имеющий аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, в котором последовательности SEQ ID NO: 2 и 4 связаны дисульфидной связью в положениях аминокислот 57 и 111 относительно SEQ ID NO: 1, и SEQ ID NO: 3 и 5 связаны по меньшей мере одной связью из (а) дисульфидной связи в положениях аминокислот 82 и 142 относительно SEQ ID NO: 1, и (b) дисульфидной связи в положениях аминокислот 86 и 144 относительно SEQ ID NO: 1; полипептид может сохранять третичную структуру соответствующей области полипептида склеростина человека с последовательностью SEQ ID NO: 1.

Изобретение также относится к полипептиду T20.6, по существу состоящему из многократно укороченного белка склеростина человека с последовательностью SEQ ID NO: 1, в котором аминокислоты 1-50, 65-72, 91-100, 118-137 и 150-190 последовательности полипептида SEQ ID NO: 1 отсутствуют; такой полипептид может быть получен расщеплением склеростина человека трипсином, и белок может быть выделен ВЭЖХ-фракционированием.

Изобретение, кроме того, относится к иммуногенной части T20.6 склеростина человека, содержащей аминокислоты 51-64, 73-90, 101-117 и 138-149 последовательности SEQ ID NO: 1, при этом иммуно-

генная часть содержит по меньшей мере одну из связей:

- (а) дисульфидную связь между аминокислотами 57 и 111;
- (b) дисульфидную связь между аминокислотами 82 и 142; и
- (с) дисульфидную связь между аминокислотами 86 и 144; иммуногенная часть может иметь по меньшей мере две из указанных дисульфидных связей; и иммуногенная часть может иметь все три дисульфидных связи.

Изобретение, кроме того, относится к иммуногенной части T20.6, полученной из склеростина человека, содержащей аминокислоты 57-64, 73-86, 111-117 и 138-144 последовательности SEQ ID NO: 1, при этом иммуногенная часть содержит по меньшей мере одну из связей:

- (а) дисульфидную связь между аминокислотами 57 и 111;
- (b) дисульфидную связь между аминокислотами 82 и 142; и
- (с) дисульфидную связь между аминокислотами 86 и 144; иммуногенная часть может иметь по меньшей мере две из указанных дисульфидных связей; и иммуногенная часть может иметь все три дисульфидных связи.

Изобретение также относится к полипептиду, по существу состоящему из белка склеростина человека с последовательностью SEQ ID NO: 1, укороченной на С-конце и N-конце, при этом в полипептиде отсутствуют аминокислоты 1-85 и 112-190 последовательности SEQ ID NO: 1.

Изобретение также относится к иммуногенной части склеростина человека, содержащей аминокислоты 86-111 последовательности SEQ ID NO: 1, при этом иммуногенная часть в основном может состоять из непрерывно связанных аминокислот CGPARLLPNAIGRGKWWRPSPGDFRC (SEQ ID NO: 6).

Изобретение, кроме того, относится к иммуногенной части склеростина крысы, содержащей аминокислоты 92-109 последовательности SEQ ID NO: 98, при этом иммуногенная часть в основном может состоять из непрерывно связанных аминокислот PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO: 96).

Изобретение также относится к иммуногенной части склеростина крысы, содержащей аминокислоты 99-120 последовательности SEQ ID NO: 98, при этом иммуногенная часть в основном может состоять из непрерывно связанных аминокислот KWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRV (SEQ ID NO: 97).

Изобретение относится к способу получения иммуногенной части склеростина человека, включающему стадии:

- (а) обработки склеростина человека для получения полного расщепления трипсином;
- (b) сбора образца после расщепления трипсином, имеющего среднюю молекулярную массу 7122,0 дальтон (теоретическая масса 7121,5 дальтон) или время удержания примерно 20,6 мин, определяемое при элюировании с колонки для обращенно-фазовой ВЭЖХ с линейным градиентом от 0,05% трифторуксусной кислоты до 90% ацетонитрила в 0,05% TFA со скоростью потока 0,2 мл/мин; и
- (с) очистки иммуногенной части.

Изобретение относится к способу получения антитела, способного специфично связываться со склеростином, включающему:

- (а) иммунизацию животного композицией, содержащей полипептид SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 96 или SEQ ID NO: 97;
- (b) сбор сыворотки от животного; и
- (с) выделение из сыворотки антитела, способного специфично связываться со склеростином.

Изобретение также относится к способу получения антитела, способного специфично связываться со склеростином, включающему:

- (а) иммунизацию животного композицией, содержащей полипептид T20.6 или производное T20.6;
- (b) сбор сыворотки от животного; и
- (с) выделение из сыворотки антитела, способного специфично связываться со склеростином.

Изобретение, кроме того, относится к способу выявления антитела против склеростина в биологическом образце, включающему стадии:

- (а) контактирования биологического образца с полипептидом, по существу состоящим из последовательности SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 96 или SEQ ID NO: 97, в условиях, обеспечивающих образование комплекса между антителом и полипептидом; и
- (b) выявления присутствия или отсутствия комплекса, при этом присутствие комплекса свидетельствует о том, что биологический образец содержит антитело против склеростина.

Изобретение также относится к способу выявления антитела против склеростина в биологическом образце, включающему стадии:

- (а) контактирования биологического образца с полипептидом T20.6 или производным T20.6 в условиях, обеспечивающих образование комплекса между антителом и полипептидом; и
- (b) выявления присутствия или отсутствия комплекса, при этом присутствие комплекса свидетельствует, что биологический образец содержит антитело против склеростина.

Изобретение, кроме того, относится к связывающему склеростин агенту, такому как антитело, ко-

торый перекрестно блокирует связывание по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C или Ab-D с белком склеростином. Связывание связывающего склеростин агента со склеростином также может быть перекрестно блокировано по меньшей мере одним из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C или Ab-D. Изолированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может быть поликлональным антителом, моноклональным антителом, гуманизированным антителом, антителом человека, химерным антителом или тому подобным.

Изобретение, кроме того, относится к связывающему склеростин агенту, такому как антитело, связывание которого со склеростином перекрестно блокируется по меньшей мере одним из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C или Ab-D. Изолированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может быть поликлональным антителом, моноклональным антителом, гуманизированным антителом, антителом человека, химерным антителом или тому подобным.

Изобретение, кроме того, относится к связывающему склеростин агенту, такому как изолированное антитело, которое перекрестно блокирует связывание по меньшей мере одного из антител 1-24 (Ab-1-Ab-24) с белком склеростином. Связывание связывающего склеростин агента со склеростином также может быть перекрестно блокировано по меньшей мере одним из антител 1-24 (Ab-1-Ab-24). Изолированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом может быть поликлональное антитело, моноклональное антитело, гуманизированное антитело, антитело человека или химерное антитело.

Изобретение, кроме того, относится к связывающему склеростин агенту, такому как изолированное антитело, связывание которого со склеростином перекрестно блокируется по меньшей мере одним из антител 1-24 (Ab-1-Ab-24), при этом изолированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом может быть поликлональное антитело, моноклональное антитело, гуманизированное антитело, антитело человека или химерное антитело.

Изобретение, кроме того, относится к связывающему агенту, такому как изолированное антитело, которое проявляет картину связывания с пептидами склеростина человека в "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека", сходную с картиной связывания, проявляемой по меньшей мере одним из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C или Ab-D, при этом изолированным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом может быть поликлональное антитело, моноклональное антитело, гуманизированное антитело, антитело человека или химерное антитело.

Изобретение также относится к способу лечения заболевания костей, связанного по меньшей мере с одним из признаков: недостаточным остеогенезом, низкой минеральной плотностью костей, низким содержанием минеральных веществ в костях, низкой костной массой, низким качеством костей и низкой прочностью костей у млекопитающего, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, количества связывающего агента против склеростина, достаточного для увеличения по меньшей мере одного из признаков: остеогенеза, минеральной плотности костей, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, качества костей и прочности костей, при этом связывающий против склеростина агент включает антитело или его связывающий склеростин фрагмент.

Изобретение также относится к изолированному полипептиду склеростина или его фрагментам, при этом полипептид содержит 6 консервативных остатков цистеина, и его фрагменты содержат от 7 до 14 аминокислот последовательности SEQ ID NO: 2, от 8 до 17 аминокислот последовательности SEQ ID NO: 3, от 8 до 18 остатков последовательности SEQ ID NO: 4 и от 6 до 12 остатков последовательности SEQ ID NO: 5; и полипептид или его фрагменты стабилизированы дисульфидными связями между последовательностями SEQ ID NO: 2 и 4 и между последовательностями SEQ ID NO: 3 и 5, полипептид или фрагменты могут содержать 10-14 аминокислот последовательности SEQ ID NO: 2, от 14 до 17 аминокислот последовательности SEQ ID NO: 3, от 13 до 18 аминокислот последовательности SEQ ID NO: 4 и от 8 до 12 остатков последовательности SEQ ID NO: 5; и полипептид или фрагменты могут содержать последовательности SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5.

В настоящем изобретении предлагаются антитела, которые специфично связываются со склеростином человека. Антитела характеризуются их способностью перекрестно блокировать связывание по меньшей мере одного антитела, указанного в данном описании, со склеростином человека и/или характеризуются перекрестным блокированием их связывания со склеростином человека по меньшей мере одним антителом, указанным в данном описании.

Также предлагается изолированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут увеличивать по меньшей мере один из признаков: остеогенез, минеральную плотность костей, содержание минеральных веществ в костях, костную массу, качество костей и прочность костей у млекопитающего.

Также предлагается изолированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут блокировать ингибирующее действие склеростина в анализе минерализации, основанном на клетках.

Также предлагается связывающий агент, такой как антитело, который специфично связывается со склеростином человека и имеет по меньшей мере одну последовательность CDR, выбранную из SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263,

264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 и 360, и их вариантов, при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент нейтрализует склеростин.

Также предлагается связывающий агент, такой как антитело, который специфично связывается со склеростином человека и имеет по меньшей мере одну последовательность CDR, выбранную из SEQ ID NO: 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 78, 79, 80, 81, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 351, 352, 353, 358, 359 и 360, и их вариантов.

Также предлагаются области склеростина человека, которые имеют важное значение для активности белка *in vivo*.

Указанные и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными при обращении к следующему подробному описанию и прилагаемым чертежам. Все ссылки, приведенные в данном описании, включены при этом в виде ссылки в полном объеме, также как в случае, когда каждую ссылку включают по отдельности.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображены аминокислотные последовательности зрелой формы (после отщепления сигнальных пептидов) легкой цепи (фиг. 1A) (SEQ ID NO: 23) и тяжелой цепи (фиг. 1B) (SEQ ID NO: 27) антитела против склеростина человека и против склеростина мыши Ab-A.

На фиг. 2 изображены аминокислотные последовательности зрелой формы (после отщепления сигнальных пептидов) легкой цепи (фиг. 2A) (SEQ ID NO: 31) и тяжелой цепи (фиг. 2B) (SEQ ID NO: 35) антитела против склеростина человека и против склеростина мыши Ab-B.

На фиг. 3 изображены аминокислотные последовательности зрелой формы (после отщепления сигнальных пептидов) легкой цепи (фиг. 3A) (SEQ ID NO: 15) и тяжелой цепи (фиг. 3B) (SEQ ID NO: 19) антитела против склеростина человека и против склеростина мыши Ab-C.

На фиг. 4 изображены аминокислотные последовательности зрелой формы (после отщепления сигнальных пептидов) легкой цепи (фиг. 4A) (SEQ ID NO: 7) и тяжелой цепи (фиг. 4B) (SEQ ID NO: 11) антитела против склеростина человека и против склеростина мыши Ab-D.

На фиг. 5 показана минеральная плотность костей у мышей, измеренная в двух местах скелета (поясничные позвонки и метафиз большеберцовой кости) после 3 недель обработки наполнителем, PTH (1-34), Ab-A или Ab-B.

На фиг. 6 показана минеральная плотность костей у мышей, измеренная в двух местах скелета (поясничные позвонки и метафиз большеберцовой кости) после 2 недель обработки наполнителем, PTH (1-34) или Ab-C.

На фиг. 7 показана минеральная плотность костей у мышей, измеренная в двух местах скелета (поясничные позвонки и метафиз большеберцовой кости) после 3 недель обработки наполнителем или Ab-D.

На фиг. 8 изображена аминокислотная последовательность зрелой формы (после отщепления сигнального пептида) склеростина человека (SEQ ID NO: 1). Также изображена нуклеотидная последовательность кодирующей области склеростина человека, которая кодирует зрелую форму склеростина человека. Восемь цистеинов пронумерованы от C1 до C8. Цистиновый узел образован тремя дисульфидными связями (C1-C5; C3-C7; C4-C8). C2 и C6 также образуют дисульфидную связь, однако данный дисульфид не является частью цистинового узла.

На фиг. 9 показана схема основной структуры склеростина человека. Имеется N-концевое плечо (от первого Q до C1) и C-концевое плечо (от C8 до концевого Y). Между указанными плечами находится структура цистинового узла (образованного тремя дисульфидами: C1-C5; C3-C7; C4-C8) и три петли, которые обозначены - петля 1, петля 2 и петля 3. Дистальные области петли 1 и петли 3 связаны C2-C6-дисульфидом. Указаны потенциальные сайты расщепления трипсином (аргинин=R и лизин=R). Указаны некоторые потенциальные сайты расщепления AspN (показаны только остатки аспарагиновой кислоты (D)).

На фиг. 10 показаны полученные посредством ВЭЖХ пептидные карты склеростина человека после расщепления либо трипсином, либо AspN. Показаны пептиды склеростина человека, образованные при расщеплении трипсином (T19.2, T20, T20.6 и T21-22), также как пептиды склеростина человека, образованные при расщеплении AspN (AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5).

На фиг. 11 показана информация о последовательности и массе изолированных связанных дисульфидной связью пептидов склеростина человека, образованных при расщеплении трипсином. Пол.послед. = положение в последовательности. Набл. = наблюдаемая. Наблюдаемую массу определяли в ESI-ЖХ-МС-анализе.

На фиг. 12 показана информация о последовательности и массе изолированных пептидов склеростина человека, образованных при расщеплении AspN. Пептид AspN22.7-23.5 содержит 4 дисульфидные связи. Пол.послед. = положение в последовательности. Набл. = наблюдаемая. Наблюдаемую массу опре-

деляли в ESI-ЖХ-МС-анализе.

На фиг. 13 показана линейная схема четырех пептидов склеростина человека (T19.2, T20, T20.6 и T21-22), образованных при расщеплении трипсином.

На фиг. 14 показана линейная схема пяти пептидов склеростина человека (AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5), образованных при расщеплении AspN. Пик ВЭЖХ AspN14.6 состоит из трех пептидов, не связанных дисульфидными связями.

На фиг. 15 показан резонансный сигнал в единицах (Ru) в основанном на Biacore "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека". Оценивали относительное связывание мАт с различными пептидами склеростина человека (в растворе) по сравнению со связыванием мАт с интактной зрелой формой склеростина человека (иммобилизованного на чипе Biacore). Данные показаны для Ab-A. Использовали следующие пептиды склеростина человека: T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5.

На фиг. 16 показан резонансный сигнал в единицах (Ru) в основанном на Biacore "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека". Оценивали относительное связывание мАт с различными пептидами склеростина человека (в растворе) по сравнению со связыванием мАт с интактной зрелой формой склеростина человека (иммобилизованной на чипе Biacore). Данные показаны для Ab-B. Использовали следующие пептиды склеростина человека T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5.

На фиг. 17 показан резонансный сигнал в единицах (Ru) в основанном на Biacore "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека". Оценивали относительное связывание мАт с различными пептидами склеростина человека (в растворе) по сравнению со связыванием мАт с интактной зрелой формой склеростина человека (иммобилизованной на чипе Biacore). Данные показаны для Ab-C. Использовали следующие пептиды склеростина человека T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5.

На фиг. 18 показан резонансный сигнал в единицах (Ru) в основанном на Biacore "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека". Оценивали относительное связывание мАт с различными пептидами склеростина человека (в растворе) по сравнению со связыванием мАт с интактной зрелой формой склеростина человека (иммобилизованной на чипе Biacore). Данные показаны для Ab-D. Использовали следующие пептиды склеростина человека T19.2, T20, T20.6, T21-22, AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5.

На фиг. 19 показаны два связывающих мАт эпитопа склеростина человека. На фиг. 19А показана последовательность эпитопа петли 2 для связывания Ab-A и Ab-B со склеростином человека (SEQ ID NO: 6). На фиг. 19В показаны последовательность, дисульфидные связи и схема эпитопа T20.6 для связывания Ab-C и Ab-D со склеростином человека (SEQ ID NO: 2-5).

На фиг. 20 изображены полученные посредством ВЭЖХ пептидные карты склеростина человека после расщепления трипсином. На фиг. 20А показано расщепление комплекса склеростина человека и Ab-D. На фиг. 20В показано расщепление склеростина человека отдельно. Указаны пики пептидов T19.2, T20, T20.6 и T21-22.

На фиг. 21 показаны последовательность, дисульфидные связи и схема эпитопа "производного 1 T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)" для связывания Ab-D со склеростином человека (SEQ ID NO: 70-73).

На фиг. 22 показаны результаты анализа минерализации клеточной линии остеобластов MC3T3-E1-BF, используемого для идентификации нейтрализующих мАт против склеростина. Использовали склеростин мыши (Sc1) в концентрации 1 мкг/мл. Моноклональные антитела использовали в концентрации 10 и 5 мкг/мл. Количественно оценивали степень минерализации (различные типы нерастворимого фосфата кальция), измеряя уровень кальция.

На фиг. 23 изображены результаты анализа минерализации клеточной линии остеобластов MC3T3-E1-BF, используемого для идентификации нейтрализующих мАт против склеростина.

Использовали склеростин человека (Sc1) в концентрации 1 мкг/мл. Моноклональные антитела использовали в концентрации 8 и 4 мкг/мл. Количественно оценивали степень минерализации (различные типы нерастворимого фосфата кальция), измеряя уровень кальция.

На фиг. 24 показаны результаты анализа минерализации клеточной линии остеобластов MC3T3-E1-BF, используемого для идентификации нейтрализующих мАт против склеростина. Использовали склеростин человека (Sc1) в концентрации 1 мкг/мл. Моноклональные антитела использовали в концентрации 10 мкг/мл. Количественно оценивали степень минерализации (различные типы нерастворимого фосфата кальция), измеряя уровень кальция.

На фиг. 25 изображены результаты, полученные в модели индуцированной воспалением потери массы костей у мышей SCID. Обработка Ab-A защищала мышей от связанной с воспалением потери массы при колите, которую измеряли по общей минеральной плотности костей (фиг. 25А), плотности костной ткани позвонков (фиг. 25В) и плотности бедренной кости (фиг. 25С).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к областям белка склеростина человека, которые содержат эпитопы, узнаваемые антителами, которые также связываются с полноразмерным склеростином, и к способам получения и применения таких эпитопов. Изобретение также относится к связывающим агентам (таким как антитела), которые специфично связываются со склеростином или частями склеростина, и к способам применения таких связывающих агентов. Связывающие агенты применимы для блокирования или уменьшения связывания склеростина человека с одним или несколькими лигандами.

Рекомбинантный склеростин человека/SOST коммерчески доступен из R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006, № в каталоге 1406-ST-025). Кроме того, коммерчески доступен рекомбинантный склеростин мыши/SOST из R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006, № в каталоге 1589-ST-025). Очищенные для исследования связывающие склеростин моноклональные антитела коммерчески доступны из R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; мышинное моноклональное: 2006, № в каталоге MAB1406; моноклональное крысы: 2006, № в каталоге MAB1589). Патенты США № 6395511 и 6803453 и публикации патентов США 20040009535 и 20050106683, в общем, относятся к антителам против склеростина.

В используемом в данном описании смысле подразумевается, что термин склеростин человека включает белок с последовательностью SEQ ID NO: 1 и его аллельные варианты. Склеростин может быть очищен из клеток-хозяев 293T, которые были трансфицированы геном, кодирующим склеростин, посредством элюирования профильтрованного надосадка культуральной жидкости клеток-хозяев на колонке с гепарином HP, используя градиент соли. Получение и последующая очистка с использованием катионообменной хроматографии описаны в примерах 1 и 2.

Связывающие агенты согласно изобретению предпочтительно представляют собой антитела, которые определены в данном описании. Термин "антитело" относится к интактному антителу или его связывающему фрагменту. Антитело может содержать полную молекулу антитела (включая варианты в виде поликлонального, моноклонального, химерного, гуманизированного или антитела человека, имеющего полноразмерные тяжелые и/или легкие цепи) или может содержать его антигенсвязывающий фрагмент. Фрагменты антител включают F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc и Fd-фрагменты, и они могут быть включены в однодоменные антитела, одноцепочечные антитела, макси-антитела, мини-антитела, внутриклеточные антитела, димерные антитела, тримерные антитела, тетрамерные антитела, v-NAR и bis-scFv (см., например, Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136). Полипептиды антител также описаны в патенте США № 6703199, включая полипептидные моноантитела против фибронектина. Другие полипептиды антител описаны в публикации патента США 2005/0238646, которые представляют собой одноцепочечные полипептиды.

Антигенсвязывающие фрагменты, получаемые из антитела, могут быть получены, например, протеолитическим гидролизом антитела, например, расщеплением пепсином или папаином целых антител обычными способами. В качестве примера фрагменты антител могут быть получены ферментативным расщеплением антител пепсином с образованием 5S-фрагмента, названного F(ab')₂. Указанный фрагмент может быть дополнительно расщеплен с использованием восстанавливающего тиол агента с получением моновалентных 3,5S Fab'-фрагментов. Необязательно реакцию расщепления можно осуществлять с использованием группы, блокирующей сульфгидрильные группы, которые образуются в результате расщепления дисульфидных связей. В качестве альтернативы ферментативное расщепление с использованием папаина непосредственно дает два моновалентных Fab-фрагмента и Fc-фрагмент. Указанные способы описаны, например, Goldenberg в патенте США № 4331647, Nisonoff et al., Arch. Biochem. Biophys. 89:230, 1960; Porter, Biochem. J. 73:119, 1959; Edelman et al., Methods in Enzymology 1:422 (Academic Press 1967); и Andrews, S.M. and Titus, J.A. Current Protocols in Immunology (Coligan J.E., et al., eds), John Wiley and Sons, New York (2003), страницы 2.8.1-2.8.10 и 2.10A. 1-2.10A.5. Также можно применять другие способы расщепления антител, такие как разделение тяжелых цепей, с образованием моновалентных фрагментов, состоящих из легкой и тяжелой цепей (Fd), дополнительное расщепление фрагментов или другие ферментативные, химические или генетические способы, при условии, что фрагменты связываются с антигеном, который узнается интактным антителом.

Фрагмент антитела также может представлять собой любой синтетический или генетически сконструированный белок. Например, фрагменты антител включают изолированные фрагменты, состоящие из варибельной области легкой цепи, "Fv"-фрагменты, состоящие из варибельных областей тяжелой и легкой цепей, рекомбинантные одноцепочечные полипептидные молекулы, в которых варибельные области легкой и тяжелой цепей связаны пептидным линкером (scFv-белки).

Другой формой фрагмента антитела является пептид, содержащий одну или несколько определяющих комплементарность областей (CDR) антитела. CDR (также называемые "минимальными единицами узнавания" или "гиперварибельной областью") могут быть получены конструированием полинуклеотидов, которые кодируют представляющие интерес CDR. Такие полинуклеотиды получают, например, используя полимеразную цепную реакцию, чтобы синтезировать варибельную область, используя мРНК из продуцирующих антитела клеток в качестве матрицы (см., например, Larrick et al., Methods: A Companion to Methods in Enzymology 2:106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies", in Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application, Ritter et al. (eds.), page

166 (Cambridge University Press 1995); и Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies", in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al., (eds.), page 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

Таким образом, в одном варианте связывающий агент содержит по меньшей мере одну CDR, которая описана в данной публикации. Связывающий агент может содержать по меньшей мере две, три, четыре, пять или шесть CDR, которые описаны в данной публикации. Связывающий агент, кроме того, может содержать по меньшей мере один домен переменной области антитела, указанного в данном описании. Домен переменной области может быть любого размера или иметь любой аминокислотный состав, и, как правило, будет содержать по меньшей мере одну последовательность CDR, ответственную за связывание со склеротином человека, например, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 и/или CDR легкой цепи, специально описанные в данной публикации, которая расположена рядом или в рамке считывания с одной или несколькими каркасными последовательностями. В общих чертах, домен переменной (V) области может иметь любую подходящую структуру переменных доменов тяжелой (V_H) и/или легкой (V_L) цепи иммуноглобулина. Таким образом, домен V-области может быть мономерным и может быть V_H -доменом или V_L -доменом, который способен независимо связывать склеротин человека с аффинностью по меньшей мере равной 1×10^{-7} М или меньшей, как описано ниже. Альтернативно, домен V-области может быть димерным и может содержать димеры V_H - V_H , V_H - V_L или V_L - V_L . Димер V-области содержит по меньшей мере одну V_H - и по меньшей мере одну V_L -цепь, которые могут быть нековалентно связаны (в дальнейшем называемые F_V). При желании цепи могут быть ковалентно связаны либо непосредственно, например, дисульфидной связью между двумя переменными доменами, либо через линкер, например, пептидный линкер, с образованием одноцепочечного F_V (scF_V).

Доменом переменной области может быть любой встречающийся в природе переменный домен или его сконструированный вариант. Под сконструированным вариантом подразумевается домен переменной области, который был создан с использованием методики конструирования рекомбинантной ДНК. Такие сконструированные варианты включают варианты, созданные, например, из переменной области специфичного антитела посредством инсерций, делеций или замен в аминокислотных последовательностях специфичного антитела. Конкретные примеры включают сконструированные домены переменной области, содержащие по меньшей мере одну CDR и, необязательно, одну или несколько аминокислот каркаса из первого антитела, и остальную часть домена переменной области из второго антитела.

Домен переменной области может быть ковалентно связан С-концевой аминокислотой по меньшей мере с одним другим доменом антитела или его фрагментом. Таким образом, например V_H -домен, который присутствует в домене переменной области, может быть связан с доменом $CH1$ иммуноглобулина или его фрагментом. Подобным образом V_L -домен может быть связан с CL -доменом или его фрагментом. Таким образом, антитело может представлять собой, например, Fab-фрагмент, в котором антигенсвязывающий домен содержит ассоциированные V_H - и V_L -домены, ковалентно связанные на своих С-концах с доменом $CH1$ и CL соответственно. Домен $CH1$ может быть удлинен дополнительными аминокислотами, например, чтобы получить шарнирную область или часть домена шарнирной области, которая имеется в Fab'-фрагменте, или чтобы получить дополнительные домены, такие как домены $CH2$ и $CH3$ антитела.

Как описано в данной публикации, связывающие агенты содержат по меньшей мере одну из CDR. Например, одна или несколько CDR могут быть введены в известные каркасные области антител (IgG1, IgG2 и т.д.) или конъюгированы с подходящим носителем, чтобы увеличить время их полужизни. Подходящие носители включают без ограничения Fc, полиэтиленгликоль (ПЭГ), альбумин, трансферрин и тому подобное. Указанные и другие подходящие носители известны в данной области. Такие конъюгированные пептиды CDR могут быть в мономерной, димерной, тетрамерной или другой форме. В одном варианте один или несколько растворимых в воде полимеров связаны в одном или нескольких конкретных положениях, например, на амино-конце, связывающего агента.

В некоторых предпочтительных вариантах связывающий агент содержит один или несколько связанных растворимых в воде полимеров, включая без ограничения полиэтиленгликоль, полиоксиэтиленгликоль или полипропиленгликоль. См., например, патенты США № 4640835, 4496689, 4301144, 4670417, 4791192 и 4179337. В некоторых вариантах производный связывающий агент содержит один или несколько полимеров: монометоксиполиэтиленгликоль, декстран, целлюлозу или другие основанные на углеводах полимеры, поли(N-винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры пропиленгликоля, сополимер полипропиленоксид/этиленоксид, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин) и поливиниловый спирт, а также смеси таких полимеров.

В некоторых вариантах один или несколько растворимых в воде полимеров случайным образом связаны с одной или несколькими боковыми цепями. В некоторых вариантах ПЭГ может действовать, улучшая терапевтическую способность связывающего агента, такого как антитело. Некоторые такие способы обсуждаются, например, в патенте США № 6133426, который включен в данное описание в виде ссылки для любых целей.

Будет понятно, что связывающий агент согласно настоящему изобретению может иметь по меньшей мере одну аминокислотную замену, при условии, что связывающий агент сохраняет специфичность

связывания. Таким образом, модификации структур связывающих агентов входят в объем изобретения. Модификации могут включать аминокислотные замены, которые могут быть консервативными или неконсервативными, которые не нарушают способность связывающего агента связывать склеростин. Консервативные аминокислотные замены могут включать не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, которые обычно вводят с помощью химического синтеза пептидов, а не синтезом в биологических системах. Они включают пептидомиметики и другие обратные или инвертированные формы аминокислотных остатков. Консервативная аминокислотная замена также может включать замену нативного аминокислотного остатка стандартным остатком, так чтобы она оказывала небольшое влияние или не оказывала влияния на полярность или заряд аминокислотного остатка в данном положении.

Неконсервативные замены могут включать замену представителем одного класса аминокислот или миметиками аминокислот представителя из другого класса с другими физическими свойствами (например, размером, полярностью, гидрофобностью, зарядом). Такие замены остатков могут быть введены в области антитела человека, которые гомологичны антителам животных, отличных от человека, или в негомологичные области молекулы.

Кроме того, специалист в данной области может создать варианты для тестирования, содержащие одну аминокислотную замену в каждом требуемом положении аминокислот. Затем варианты могут быть подвергнуты скринингу с использованием анализов активности, известных специалистам в данной области. Такие варианты могут быть использованы для получения информации о подходящих вариантах. Например, если обнаружено, что замена на конкретный аминокислотный остаток приводит к нарушенной, нежелательно пониженной или неподходящей активности, то от вариантов с такой заменой можно отказаться. Другими словами, на основании информации, полученной в результате таких обычных экспериментов, специалист в данной области легко может определить аминокислоты, дополнительные замены которых либо отдельно, либо в комбинации с другими мутациями необходимо избегать.

Специалист в данной области может определить подходящие варианты полипептида, который указан в данном описании, используя хорошо известные способы. В некоторых вариантах специалист в данной области может идентифицировать подходящие области молекулы, которые могут быть изменены без нарушения активности целенаправленным воздействием на области, которые не считаются важными для активности. В некоторых вариантах можно идентифицировать остатки и части молекулы, которые являются консервативными в сходных полипептидах. В некоторых вариантах даже те области, которые могут быть важными для биологической активности или для структуры, могут быть подвергнуты консервативным аминокислотным заменам без нарушения биологической активности или без неблагоприятного влияния на структуру полипептида.

Кроме того, специалист в данной области может проанализировать исследования структуры-функции, в которых в сходных полипептидах идентифицированы остатки, важные для активности или структуры. На основе такого сравнения можно предсказать значение аминокислотных остатков в белке, которые соответствуют аминокислотным остаткам, которые имеют важное значение для активности или структуры в сходных белках. Специалист в данной области может выбрать химически сходные аминокислотные замены для таких предсказанных важных аминокислотных остатков.

Специалист в данной области также может проанализировать трехмерную структуру и аминокислотную последовательность в сравнении с трехмерной структурой сходных полипептидов. На основании такой информации специалист в данной области может предсказать положение аминокислотных остатков антитела относительно трехмерной структуры. В некоторых вариантах специалист в данной области может предпочесть не делать радикальных изменений аминокислотных остатков, которые, судя по прогнозу, находятся на поверхности белка, так как такие остатки могут быть вовлечены в важные взаимодействия с другими молекулами.

Ряд научных публикаций был посвящен предсказанию вторичной структуры. См. Moulton J., *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4):422-427 (1996), Chou et al., *Biochemistry*, 13 (2):222-245 (1974); Chou et al., *Biochemistry*, 113 (2):211-222 (1974); Chou et al., *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978); Chou et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276 и Chou et al., *Biophys. J.*, 26:367-384 (1979). Кроме того, в настоящее время доступны компьютерные программы, помогающие предсказывать вторичную структуру. Один из способов предсказания вторичной структуры основан на моделировании гомологии. Например, два полипептида или белка, которые имеют последовательность, идентичную более чем на 30% или сходную более чем на 40%, часто имеют сходную структурную топологию. Увеличение базы данных о структуре белков (PDB) в настоящее время обеспечило более высокую предсказуемость вторичной структуры, включая возможное количество изгибов в структуре полипептида или белка. См. Holm et al., *Nucl. Acid. Res.*, 27 (1):244-247 (1999). Было сделано предположение (Brenner et al., *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (1997)), что существует ограниченное количество изгибов в данном полипептиде или белке, и что после того, как будет выяснено критическое количество структур, структурное прогнозирование станет значительно более точным.

Дополнительные способы предсказания вторичной структуры включают "протягивание нити" (Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):377-87 (1997); Sippl et al., *Structure*, 4(1):15-19 (1996)), "анализ профиля" (Bowie et al., *Science*, 253:164-170 (1991); Gribskov et al., *Meth. Enzym.*, 183:146-159 (1990));

Gribskov et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13): 4355-4358 (1987)) и "эволюционное связывание" (см. Holm, выше, (1999), и Brenner, выше (1997)).

В некоторых вариантах осуществления изобретения варианты связывающих агентов включают варианты гликозилирования, в которых количество и/или тип сайтов гликозилирования изменено по сравнению с аминокислотными последовательностями исходного полипептида. В некоторых вариантах осуществления изобретения варианты содержат большее или меньшее количество N-связанных сайтов гликозилирования, чем в нативном белке. N-связанный сайт гликозилирования характеризуется последовательностью: Asn-X-Ser или Asn-X-Thr, где аминокислотный остаток, обозначенный X, может представлять собой любой аминокислотный остаток, за исключением пролина. Замена аминокислотных остатков с образованием такой последовательности создает потенциальный новый сайт для добавления N-связанной углеводной цепи. Альтернативно, замены, которые устраняют такую последовательность, будут удалять существующую N-связанную углеводную цепь. Также предлагается перестановка N-связанных углеводных цепей, при которой удаляют один или несколько N-связанных сайтов гликозилирования (обычно сайтов гликозилирования, встречающихся в природе) и создают один или несколько новых N-связанных сайтов. Дополнительные предпочтительные варианты антител включают варианты по цистеину, в которых один или несколько остатков цистеина делетированы или заменены другой аминокислотой (например, серином) по сравнению с исходной аминокислотной последовательностью. Цистеиновые варианты могут быть применимы в том случае, когда антитела должны быть подвергнуты рефолдингу с образованием биологически активной конформации, например, после выделения нерастворимых телец включения. Цистеиновые варианты, как правило, имеют меньше остатков цистеина, чем нативный белок, и обычно имеют четное количество, чтобы минимизировать взаимодействия из-за наличия неспаренных цистеинов.

Требуемые аминокислотные замены (либо консервативные, либо неконсервативные) могут быть определены специалистами в данной области, когда такие замены потребуются. В некоторых вариантах аминокислотные замены могут быть использованы для идентификации важных остатков антител к склеростину или для увеличения или уменьшения аффинности антител к склеростину, указанных в данном описании.

Согласно некоторым вариантам предпочтительными аминокислотными заменами являются замены, которые: (1) уменьшают чувствительность к протеолизу, (2) уменьшают чувствительность к окислению, (3) изменяют аффинность связывания для образования комплексов с белками, (4) изменяют аффинности связывания и/или (4) придают или модифицируют другие физико-химические или функциональные свойства таких полипептидов. Согласно некоторым вариантам одиночные или множественные аминокислотные замены (в некоторых вариантах консервативные аминокислотные замены) могут быть осуществлены в природной последовательности (в некоторых вариантах в части полипептида вне домена(ов), образующего межмолекулярные контакты). В некоторых вариантах консервативная аминокислотная замена обычно существенно не изменяет структурные признаки исходной последовательности (например, замена аминокислоты не должна вести к разрушению спирали, которая имеется в исходной последовательности, или разрушению других типов вторичной структуры, которые характерны для исходной последовательности). Примеры известных в данной области вторичных и третичных структур полипептидов описаны в *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N. Y. (1991)); и Thornton et al., *Nature* 354:105 (1991), каждая из публикаций включена в данное описание в виде ссылки.

В некоторых вариантах связывающие агенты согласно изобретению могут быть химически связаны с полимерами, липидами или другими остатками.

Связывающие агенты могут содержать по меньшей мере одну из CDR, описанных в данной публикации, введенную в биосовместимую каркасную структуру. В одном примере биосовместимая каркасная структура содержит полипептид или его часть, которая является достаточной для образования конформационно стабильной структурной опоры или каркаса или скелета, которая способна выводить одну или несколько последовательностей аминокислот, которые связываются с антигеном (например, CDR, переменная область и т.д.), на локализованной области поверхности. Такие структуры могут представлять собой встречающийся в природе полипептид или "укладку" полипептида (структурный мотив) или могут иметь одну или несколько модификаций, таких как добавления, делеции или замены аминокислот по сравнению с природным полипептидом или "укладкой". Такие каркасы могут быть получены из полипептида любого вида (или более чем одного вида), такого как человек, другое млекопитающее, другое позвоночное, беспозвоночное, растение, бактерия или вирус.

Обычно биосовместимые каркасные структуры основаны на каркасах или скелетах белков, отличных от доменов иммуноглобулинов. Например, можно использовать каркасные структуры, основанные на фибронектине, анкирине, липокаLINE, неокарциноSTATINE, цитохроме b, цинковом пальце CP1, PST1, двойной спирали, LACI-D1, Z-домene и доменах тендрамизата (см., например, Nygren and Uhlen, 1997, *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 463-469).

В предпочтительных вариантах будет понятно, что связывающие агенты согласно изобретению

включают гуманизированные антитела, описанные в данной публикации. Гуманизированные антитела, такие как антитела, указанные в данном описании, могут быть получены с использованием способов, известных специалистам в данной области (Zhang, W., et al., *Molecular Immunology*, 42 (12):1445-1451, 2005; Hwang W. et al., *Methods*, 36(1):35-42, 2005; Dall'Acqua WF, et al., *Methods*, 36(1):43-60, 2005; и Clark, M., *Immunology Today*, 21(8):397-402, 2000).

Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что подходящие связывающие агенты включают части указанных антител, такие как одна или несколько CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, которые специально описаны в данной публикации. По меньшей мере одна из областей CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3 может иметь по меньшей мере одну аминокислотную замену, при условии, что связывающий агент сохраняет специфичность связывания не содержащей замен CDR. Не относящаяся к CDR часть связывающего агента может представлять собой небелковую молекулу, при этом связывающий агент перекрестно блокирует связывание антитела, раскрытого в данном описании, со склеротином и/или нейтрализует склеротин. Не относящаяся к CDR часть связывающего агента может представлять собой небелковую молекулу, при этом связывающий агент имеет картину связывания с пептидами склеротина человека в "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеротина человека", сходную с картиной связывания, которую имеет по меньшей мере одно из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24, и/или нейтрализует склеротин. Не относящаяся к CDR часть связывающего агента может состоять из аминокислот, при этом связывающий агент представляет собой рекомбинантный связывающий белок или синтетический пептид, и рекомбинантный связывающий белок перекрестно блокирует связывание антитела, раскрытого в данном описании, со склеротином и/или нейтрализует склеротин. Не относящаяся к CDR часть связывающего агента может состоять из аминокислот, при этом связывающий агент представляет собой рекомбинантный связывающий белок, и рекомбинантный связывающий белок имеет картину связывания с пептидами склеротина человека в анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеротина человека (описанном ниже), сходную с картиной связывания по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24, и/или нейтрализует склеротин.

В том случае, когда антитело содержит одну или несколько CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 и CDR-L3, которые описаны выше, его можно получить экспрессией в клетке-хозяине, содержащей ДНК, кодирующую указанные последовательности. ДНК, кодирующую каждую последовательность CDR, можно определить на основе аминокислотной последовательности CDR и синтезировать вместе с любыми требуемыми последовательностями ДНК каркаса варибельной области антитела и константной области, используя методику синтеза олигонуклеотидов, способы сайт-направленного мутагенеза и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствующих случаях. ДНК, кодирующая каркасы варибельной области и константные области, широко доступна специалистам в данной области из баз данных генетических последовательностей, таких как GenBank®. Каждая из указанных выше CDR, как правило, будет расположена в каркасе варибельной области в положениях 31-35 (CDR-H1), 50-65 (CDR-H2) и 95-102 (CDR-H3) тяжелой цепи и в положениях 24-34 (CDR-L1), 50-56 (CDR-L2) и 89-97 (CDR-L3) легкой цепи согласно системе нумерации Кабата (Rabat et al., 1987, в *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA).

После синтеза ДНК, кодирующая антитело согласно изобретению или его фрагмент, может быть размножена и экспрессирована согласно любому из множества хорошо известных способов вырезания нуклеиновой кислоты, лигирования, трансформации и трансфекции с использованием ряда известных экспрессирующих векторов. Таким образом, в некоторых вариантах экспрессия фрагмента антитела может быть предпочтительно осуществлена в прокариотической клетке, такой как *Escherichia coli* (см., например, Pluckthun et al., 1989 *Methods Enzymol.* 178:497-515). В некоторых других вариантах экспрессия антитела или его фрагмента может быть предпочтительно осуществлена в эукариотической клетке-хозяине, включая дрожжи (например, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* и *Pichia pastoris*), клетки животных (включая клетки млекопитающих) или клетки растений. Примеры подходящих клеток животных включают без ограничения клетки миеломы (такие как мышьяная линия NSO), COS, CHO или клетки гибридомы. Примеры растительных клеток включают клетки табака, кукурузы, сои и риса.

Можно получить один или несколько реплицируемых экспрессирующих векторов, содержащих ДНК, кодирующую варибельную и/или константную область антитела, и использовать для трансформации подходящей линии клеток, например, непродуцирующей линии клеток миеломы, такой как линия NSO мыши, или бактерий, таких как *E. coli*, в которых будет происходить продуцирование антитела. Чтобы получить эффективную транскрипцию и трансляцию последовательность ДНК в каждом векторе должна содержать подходящие регуляторные последовательности, в частности промотор и лидерную последовательность, функционально связанные с последовательностью варибельного домена. Конкретные способы получения антител таким образом, как правило, хорошо известны и применяются в повсе-

дневной практике. Например, основные способы молекулярной биологии описаны Maniatis et al. (*Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; см. также Maniatis et al., 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, (2001)). Секвенирование ДНК можно осуществить, как описано в Sanger et al. (*PNAS* 74:5463, (1977)) и в руководстве по секвенированию Amersham International plc, и сайт-направленный мутагенез можно осуществить согласно способам, известным в данной области (Kramer et al., *Nucleic Acids Res.* 12:9441, (1984); Kunkel *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:488-92 (1985); Kunkel et al., *Methods in Enzymol.* 154:367-82 (1987); руководство Anglian Biotechnology Ltd). Кроме того, в многочисленных публикациях описаны способы, подходящие для получения антител посредством обработки ДНК, создания экспрессирующих векторов и трансформации и культивирования подходящих клеток (Mountain A. and Adair, J. R. в *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* (ed. Tombs, M P, 10, Chapter 1, 1992, Intercept, Andover, UK); "Current Protocols in Molecular Biology", 1999, F.M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, New York).

В том случае, когда требуется улучшить аффинность антител согласно изобретению, содержащих одну или несколько из указанных выше CDR, можно использовать ряд протоколов созревания аффинности, включая сохранение CDR (Yang et al., *J. Mol. Biol.*, 254, 392-403, 1995), перестановку цепей (Marks et al., *Bio/Technology*, 10, 779-783, 1992), применение мутантных штаммов *E.coli* (Low et al., *J. Mol. Biol.*, 250, 350-368, 1996), перетасовку ДНК (Patten et al., *Curr. Opin. Biotechnol.*, 8, 724-733, 1997), фаровый дисплей (Thompson et al., *J. Mol. Biol.*, 256, 7-88, 1996) и "половую" ПЦР (Cramer et al., *Nature*, 391, 288-291, 1998). Все указанные способы созревания аффинности обсуждаются Vaughan et al. (*Nature Biotechnology*, 16, 535-539, 1998).

Другие антитела согласно изобретению могут быть получены обычными способами иммунизации и слияния клеток, которые описаны в данной публикации и известны в данной области. Моноклональные антитела согласно изобретению могут быть созданы с использованием различных известных способов. В общем, моноклональные антитела, которые связываются со специфичными антигенами, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области (см., например, Kohler et al., *Nature* 256:495, 1975; Coligan et al. (eds.), *Current Protocols in Immunology*, 1:2.5.12.6.7 (John Wiley and Sons 1991); патенты США № RE 32011, 4902614, 4543439 и 4411993; *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Plenum Press, Kennett, McKearn, и Bechtol (eds.) (1980); и *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picklesley et al., "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in *E. coli*", в *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), page 93 (Oxford University Press 1995)). Из них могут быть получены фрагменты антител с использованием любого подходящего стандартного способа, такого как протеолитическое расщепление, или, необязательно, посредством протеолитического расщепления (например, с использованием папаина или пепсина) с последующим мягким восстановлением дисульфидных связей и алкилированием. Альтернативно, такие фрагменты также могут быть созданы способами рекомбинантной генетической инженерии, которые описаны в данной публикации.

Моноклональные антитела могут быть получены посредством инъекции животному, например, крысе, хомячку, кролику или предпочтительно мыш, включая, например, трансгенных или нокаутированных животных, которые известны в данной области, иммуногена, содержащего склеростин человека с последовательностью SEQ ID NO: 1 или его фрагмент, способами, известными в данной области и описанными в данной публикации. Можно наблюдать наличие продукции специфичных антител после первой инъекции и/или после бустер-инъекции, получая образец сыворотки и выявляя присутствие антитела, которое связывается со склеростином человека или пептидом, с использованием любого из нескольких способов иммунологического анализа, известных в данной области и описанных в данной публикации. Из организма животных, продуцирующих требуемые антитела, извлекают лимфоидные клетки, чаще всего клетки из селезенки или лимфатического узла, чтобы получить В-лимфоциты. Затем В-лимфоциты сливают с сенсibilизованными лекарственным средством клетками миеломы, являющимися партнерами для слияния, предпочтительно клетками, которые являются сингенными по отношению к иммунизируемому животному и которые необязательно обладают другими требуемыми свойствами (например, не способны экспрессировать эндогенные продукты генов Ig, например, Р3Х63 -Ag 8.653 (ATCC № CRL 1580); NSO, SP20), чтобы получить гибридомы, которые представляют собой бессмертные линии эукариотических клеток. Лимфоидные клетки (например, клетки селезенки) и клетки миеломы можно объединять в течение нескольких минут с агентом, стимулирующим слияние мембран, таким как полиэтиленгликоль или неионогенный детергент, и затем высевать при низкой плотности на селективную среду, которая поддерживает рост клеток гибридомы, но не поддерживает рост неслитых клеток миеломы. Предпочтительной селективной средой является среда НАТ (гипоксантин, аминоптерин, тимидин). После достаточного периода времени, обычно от одной до двух недель, наблюдают колонии клеток. Отдельные колонии выделяют, и антитела, продуцируемые клетками, можно тестировать в отношении активности связывания со склеростином человека, используя любой из множества иммуноанализов, известных в данной области и описанных в данной публикации. Гибридомы клонируют (например, клонированием на основе лимитирующего разведения или выделением бляшек на мягком агаре), и позитивные клоны, которые продуцируют антитело, специфичное по отношению к склеростину, отбирают и культиви-

вируют. Моноклональные антитела из культур гибридом могут быть выделены из надосадков культур гибридом. Альтернативный способ получения мышино-моноклонального антитела заключается в инъекции клеток гибридом в брюшную полость сингенной мыши, например мыши, которая была подвергнута обработке (например, примированы пристаном), стимулирующей образование асцитной жидкости, содержащей моноклональное антитело. Моноклональные антитела могут быть выделены и очищены различными хорошо известными способами. Такие способы выделения включают аффинную хроматографию на белок А-сефарозе, эксклюзионную хроматографию по размеру и ионообменную хроматографию (см., например, Coligan на страницах 2.7.1-2.7.12 и страницах 2.9.1-2.9.3; Baines et al., "Purification of Immunoglobulin G (IgG)", в *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, pages 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)). Моноклональные антитела могут быть очищены аффинной хроматографией с использованием подходящего лиганда, выбранного на основе конкретных свойств антитела (например, изотипа тяжелой или легкой цепи, специфичности связывания и т.д.). Примеры подходящих лигандов, иммобилизованных на твердой подложке, включают белок А, белок G, антитело против константной области (легкой цепи или тяжелой цепи), анти-идиотипическое антитело и белок, связывающий TGF-бета, или их фрагмент или вариант.

Антитело согласно настоящему изобретению также может быть моноклональным антителом человека. Моноклональные антитела человека могут быть созданы любым из ряда способов, которые будут известны специалистам в данной области. Такие способы включают без ограничения трансформацию вирусом Эпштейна-Барра (EBV) клеток периферической крови человека (например, содержащих В-лимфоциты), иммунизацию *in vitro* В-клеток человека, слияние клеток селезенки от иммунизированных трансгенных мышей, несущих встроенные гены иммуноглобулинов человека, выделение из фаговых библиотек V-областей иммуноглобулинов человека или другие способы, которые известны в данной области и описаны в данной публикации. Например, моноклональные антитела человека могут быть получены от трансгенных мышей, которые были сконструированы так, чтобы получить специфичные антитела человека в ответ на антигенную стимуляцию. Способы получения антител человека от трансгенных мышей описаны, например, в Green et al., *Nature Genet.* 7:13, 1994; Lonberg et al., *Nature* 368:856, 1994; Taylor et al., *Jnt. Immun.* 6:579, 1994; в патенте США № 5877397; Bruggemann et al., 1997 *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58; Jakobovits et al., 1995 *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 764:525-35. При использовании такого способа элементы локуса тяжелой и легкой цепи человека вводят в линии мышей, полученные из линий эмбриональных стволовых клеток, которые содержат целенаправленные нарушения эндогенных локусов тяжелой цепи и легкой цепи (см. также Bruggemann et al., *Curr. Opin. Biotechnol.* 8:455-58 (1997)). Например, трансгены иммуноглобулинов человека могут представлять собой конструкции мини-генов или транслокулы в искусственных дрожжевых хромосомах, которые подвергаются специфичной для В-клеток реаранжировке и гипермутированию ДНК в лимфоидной ткани мышей. Моноклональные антитела человека могут быть получены иммунизацией трансгенных мышей, которые после этого могут продуцировать антитела человека, специфичные для склеростина. Лимфоидные клетки иммунизированных трансгенных мышей можно использовать для получения секретирующих антитела человека гибридом способами, описанными в данной публикации. Также из крови иммунизированных животных могут быть получены поликлональные сыворотки, содержащие антитела человека.

Другой способ создания антител человека согласно изобретению заключается в иммортализации клеток периферической крови человека трансформацией EBV. См., например, патент США № 4464456. Такая линия иммортализованных В-клеток (или линия лимфобластоидных клеток), продуцирующих моноклональное антитело, которое специфично связывается со склеростином, может быть идентифицирована способами иммунологического анализа, которые предлагаются в данном описании, например ELISA, и затем выделена стандартными способами клонирования. Стабильность линии лимфобластоидных клеток, продуцирующих антитело против склеростина, может быть повышена слиянием трансформированной линии клеток с миеломой мышей с получением линии гибридных клеток мышь-человек согласно способам, известным в данной области (см., например, Glasky et al., *Hybridoma* 8:377-89 (1989)). Еще одним способом создания моноклональных антител человека является иммунизация *in vitro*, которая заключается в примировании В-клеток селезенки человека склеростином человека с последующим слиянием примированных В-клеток с партнером для слияния, дающего гетерогибридомы. См., например, Boerner et al., 1991 *J. Immunol.* 147:86-95.

В некоторых вариантах отбирают В-клетку, которая продуцирует антитело против склеростина человека, и из В-клетки клонируют переменные области легкой цепи и тяжелой цепи способами молекулярной биологии, известными в данной области (WO 92/02551; патент США 5627052; Babcock et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7843-48 (1996)) и описанными в данной публикации. В-клетки иммунизированного животного могут быть выделены из селезенки, лимфатического узла или образца периферической крови в результате отбора клеток, которые продуцируют антитело, которое специфично связывается со склеростином. В-клетки также могут быть выделены из организма человека, например, из образца периферической крови. Способы выявления отдельных В-клеток, которые продуцируют антитело требуемой специфичности, хорошо известны в данной области, например, образование бляшек, активируемая флюоресценцией сортировка клеток, стимуляция *in vitro* с последующей регистрацией специфичного

антитела и тому подобное. Способы отбора В-клеток, продуцирующих специфичные антитела, включают, например, получение суспензии отдельных В-клеток в мягком агаре, который содержит склеростин человека. Связывание специфичного антитела, продуцируемого В-клеткой, с антигеном, приводит к образованию комплекса, который может быть видимым в виде иммунопреципитата. После отбора В-клеток, продуцирующих требуемое антитело, гены специфичных антител могут быть клонированы посредством выделения и амплификации ДНК или мРНК согласно способам, известным в данной области и описанным в данной публикации.

Другим способом получения антител согласно изобретению является фаговый дисплей. См., например, Winter et al., 1994 *Annu. Rev. Immunol.* 12:433-55; Burton et al., 1994 *Adv. Immunol.* 57:191-280. Комбинаторные библиотеки генов переменных областей иммуноглобулинов человека или мыши могут быть созданы в фаговых векторах, которые могут быть подвергнуты скринингу для отбора фрагментов Ig (Fab, Fv, sFv или их мультимеров), которые специфично связываются с белком, связывающим TGF-бета, или с его вариантом или фрагментом. См., например, патент США № 5223409; Huse et al., 1989 *Science* 246:1275-81; Sastry et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:5728-32 (1989); Altling-Mees et al., *Strategies in Molecular Biology* 3:1-9 (1990); Rang et al., 1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:4363-66; Hoogenboom et al., 1992 *J. Molec. Biol.* 227:381-388; Schlebusch et al., 1997 *Hybridoma* 16:47-52 и ссылки, цитированные в указанных публикациях. Например, библиотека, содержащая множество полинуклеотидных последовательностей, кодирующих фрагменты переменной области Ig, может быть встроена в геном нитчатого бактериофага, такого как M13 или его вариант, в рамке с последовательностью, кодирующей белок оболочки фага. Слитый белок может представлять собой слияние белка оболочки с доменом переменной области легкой цепи и/или доменом переменной области тяжелой цепи. Согласно некоторым вариантам Fab-фрагменты иммуноглобулина также могут быть представлены на поверхности фаговой частицы (см., например, патент США № 5698426).

Библиотеки, экспрессирующие кДНК тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина, также могут быть получены в фаге лямбда, например, с использованием векторов λ ImmunoZap™ (H) и λ ImmunoZap™ (L) (Stratagene, La Jolla, California). Коротко, мРНК выделяют из популяции В-клеток и используют для создания библиотек, экспрессирующих кДНК тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина, в векторах λ ImmunoZap(H) и λ ImmunoZap(L). Указанные векторы могут быть подвергнуты скринингу отдельно или могут быть экспрессированы совместно с образованием Fab-фрагментов или антител (см. Huse et al., выше; см. также Sastry et al., выше). Позитивные бляшки могут быть затем преобразованы в нелитическую плазмиду, которая обеспечивает высокий уровень экспрессии фрагментов моноклональных антител в *E. coli*.

В одном варианте в гибридоме переменные области гена, экспрессирующего представляющее интерес моноклональное антитело, амплифицируют с использованием нуклеотидных праймеров. Указанные праймеры могут быть синтезированы специалистом в данной области или могут быть приобретены из коммерчески доступных источников (см., например, Stratagene (La Jolla, California), которые продают праймеры для переменных областей мыши и человека, включая наряду с другими праймеры для областей $V_{H\alpha}$, $V_{H\beta}$, $V_{H\gamma}$, $V_{H\delta}$, C_{H1} , V_L и C_L). Указанные праймеры могут быть использованы для амплификации переменных областей тяжелой или легкой цепи, которые затем могут быть встроены в векторы, такие как ImmunoZAP™H или ImmunoZAP™L (Stratagene) соответственно. Указанные векторы затем могут быть введены в системы экспрессии, основанные на *E. coli*, дрожжах или млекопитающих. С использованием указанных способов могут быть получены большие количества одноцепочечного белка, содержащего слияние доменов V_H и V_L (см. Bird et al., *Science* 242:423-426, 1988).

После получения клеток, продуцирующих антитела согласно изобретению, с использованием любого из описанных выше способов иммунизации и других способов гены специфичных антител могут быть клонированы посредством выделения и амплификации ДНК или мРНК стандартными способами, которые описаны в данной публикации. Антитела, получаемые с таких генов, могут быть секвенированы и могут быть идентифицированы CDR, а ДНК, кодирующие CDR, могут быть подвергнуты обработке, как описано ранее, чтобы получить другие антитела согласно изобретению.

Предпочтительно, связывающие агенты специфично связываются со склеростином. Как и в случае всех других связывающих агентов и анализов связывания, специалисту в данной области будет понятно, что различные остатки, с которыми связывающий агент не должен явно связываться, чтобы быть терапевтически эффективным и подходящим, трудно и нецелесообразно перечислять. Поэтому в случае связывающего агента, раскрытого в данном описании, термин "специфично связывается" относится к способности связывающего агента связываться со склеростином, предпочтительно склеростином человека, с более высокой аффинностью, чем он связывается с неродственным контрольным белком. Предпочтительно, контрольным белком является лизоцим яичного белка кур. Предпочтительно, связывающие агенты связываются со склеростином с аффинностью, которая по меньшей мере в 50, 100, 250, 500, 1000 или 10000 раз выше, чем аффинность по отношению к контрольному белку. Связывающий агент может обладать аффинностью связывания по отношению к склеростину человека, меньшей или равной 1×10^{-7} М, меньшей или равной 1×10^{-8} М, меньшей или равной 1×10^{-9} М, меньшей или равной 1×10^{-10} М, меньшей

или равной 1×10^{-11} М или меньшей или равной 1×10^{-12} М.

Аффинность можно определить анализом аффинности в ELISA. В некоторых вариантах аффинность можно определить в анализе BIAcore. В некоторых вариантах аффинность можно определить кинетическим способом. В некоторых вариантах аффинность можно определить способом уравнивания/растворения. Такие способы описаны более подробно в данном описании или известны в данной области.

Связывающие склеростин агенты согласно настоящему изобретению предпочтительно модулируют функцию склеростина в анализе, основанном на клетках, описанном в данной публикации, и/или в анализе *in vivo*, описанном в данной публикации, и/или связываются с одним или несколькими эпитопами, описанными в данной публикации, и/или перекрестно блокируют связывание одного из антител, описанных в данной заявке, и/или их связывание со склеростином перекрестно блокируется одним из антител, описанных в данной заявке. Соответственно, такие связывающие агенты могут быть идентифицированы с использованием анализов, описанных в данной публикации.

В некоторых вариантах связывающие агенты образованы первыми идентифицирующими антителами, которые связываются с одним или несколькими эпитопами, предлагаемыми в данном описании, и/или нейтрализуют в основанных на клетках анализах и/или в анализах *in vivo*, описанных в данной публикации, и/или перекрестно блокируют антитела, описанные в данном изобретении, и/или их связывание со склеростином перекрестно блокируется одним из антител, описанных в патенте. CDR-области из указанных антител затем используют для встраивания в подходящие биосовместимые каркасы, чтобы создать связывающие склеростин агенты. Не относящаяся к CDR часть связывающего агента может состоять из аминокислот или может представлять собой небелковую молекулу. Анализы, описанные в данной публикации, позволяют характеризовать связывающие агенты. Предпочтительно, связывающие агенты согласно настоящему изобретению представляют собой антитела, которые определены в данном описании.

Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые белки, такие как антитела, могут подвергаться разнообразным посттрансляционным модификациям. Тип и степень таких модификаций часто зависят от линии клеток-хозяев, используемой для экспрессии белка, а также от условий культивирования. Такие модификации могут включать варианты гликозилирования, окисление метионина, образование дикетопиперазина, изомеризацию аспартата и дезамидирование аспарагина. Частой модификацией является потеря основного остатка на карбоксильном конце (такого как лизин или аргинин) в результате действия карбоксипептидаз (которые описаны в Harris, R. J. Journal of Chromatography 705:129-134, 1995).

Антитела, называемые Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D и Ab-1, описаны ниже. "HC" относится к тяжелой цепи, и "LC" относится к легкой цепи. В случае некоторых указанных ниже антител CDR заключены в прямоугольники, а константные (C) области показаны жирным курсивом.

Ab-D

Антитело D (также называемое в данном описании Ab-D и Mab-D) является мышинным антителом, которое имеет высокую аффинность связывания со склеростином. Картина связывания в анализе BIAcore для Ab-D показана на фиг. 18.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) легкой цепи Ab-D:

```

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQQKP GKAPKLLIYG
51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPT1VSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSE2RQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:7)

```

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-D, показана ниже:

```

1 GATGTCCAGA TGATTCAGTC TCCATCCTCC CTGTCTGCAT CTTTGGGAGA
51 CATAGTCACC ATGACTTGCC AGGCAAGTCA GGGCACTAGC ATTAATTAA
101 ACTGGTTTCA GCAAAAACCA GGAAGGCTC STAAGCTCCT GATCTATGGT
151 TCAAGCAACT TGGAAGATGG GGTCCCATCA AGGTTCAGTG GCAGTAGATA
201 TGGGACAGAT TCACTCTCA CCATCAGCAG CCTGGAGGAT GAAGATCTGG
251 CAACTTATTT CTGTCTACAA CATAGTTATC TCCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAATAAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCTCACG TTGACCAAGG
551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID
NO:8)

```

Аминокислотная последовательность LC Ab-D, включая сигнальный пептид, показана ниже:

1 MNTRAPAEFL GFLLLWFLGA RCDVQMIQSP SSSLASLGDI VTMTCCQASQG
 51 TSINLNWFQQ KPGKAPKLLI YGSSNLEDGV PSRFSQSRYG TDFTLTISSL
 101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPTYSIF PPSSEQLTSG
 151 GASVVCFLNN FYPKDIVKW KIDGSRQNG VLNSWTDQDS KDSYMSST
 201 LTLTKDEYER HNSYTCEATH KTSTSPIVKS FNRNEC (SEQ ID NO:9)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-D, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGAACACGA GGGCCCCTGC TGAGTTCCTT GGGTTCCTGT TGCTCTGGTT
 51 TTTAGGTGCC AGATGTGATG TCCAGATGAT TCAGTCTCCA TCCTCCCTGT
 101 CTGCATCTTT GGGAGACATA GTCACCATGA CTTGCCAGGC AAGTCAGGGC
 151 ACTAGCATT AATTTAACTG GTTTCAGCAA AAACCAGGGA AGGCTCCTAA
 201 GCTCCTGATC TATGGTTCAA GCAACTTGGA AGATGGGGTC CCATCAAGGT
 251 TCAGTGGCAG TAGATATGGG ACAGATTTC CTCTACCAT CAGCAGCCTG
 301 GAGGATGAAG ATCTGGCAAC TTATTTCTGT CTACAACATA GTTATCTCCC
 351 GTACACGTTT GGAGGGGGGA CCAAGCTGGA AATAAACCG GCTGATGCTG
 401 CACCAACTGT ATCCATCTTC CCACCATCCA GTGAGCAGTT AACATCTGGA
 451 GGTGCCTCAG TCGTGTGCTT CTTGAACAAC TTCTACCCCA AAGACATCAA
 501 TGTCAAGTGG AAGATTGATG GCAGTGAACG ACAAATGGC GTCCTGAACA
 551 TTGGGACTGA TCAGGACAGC AAAGACAGCA CCTACAGCAT GAGCAGCACC
 601 CTCACGTTGA CCAAGGACGA GTATGAACGA CATAACAGCT ATACCTGTGA
 651 GGCCACTCAC AAGACATCAA CTTACCCCAT TGTCAAGAGC TTCAACAGGA
 701 ATGAGTGTTA G (SEQ ID NO:10)

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) тяжелой цепи HC Ab-D показана ниже:

1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD
 101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTPPSVYPL APGSAQTNS MVTLGCLVK
 151 YFPEPVTVTW NSGLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTP SSTWPSETVT
 201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
 251 LTPKVTCTVV DISKDDPEVQ FSWVVDDEV HTAQTQPRE QFNSTFRSV
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPP
 351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QIMDTDGSY
 401 FIYSKLVQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK (SEQ ID NO:11)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-D:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTGGTGACGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATA TCTTGTAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACCACTACA
 101 TTAGCTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAGAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAAG TCAAGGGCAC
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGATGAT
 301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TTAGTGGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT
 351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCTGGAT
 401 CTGCTGCCCC AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GGTCAAGGGC
 451 TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG AACTCTGGAT CCCTGTCCAG
 501 CGGTGTGCAC ACCTTCCAG CTGTCCTGCA GTCTGACCTC TACACTCTGA
 551 GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT GGCCCAGCGA GACCGTCACC
 601 TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC AAGGTGGACA AGAAAATTGT
 651 GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT ATGTACAGTC CCAGAAGTAT
 701 CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCC AGGATGTGCT CACCATTACT
 751 CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC
 801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC
 851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT
 901 GAACTTCCCA TCATGCACCA GGAAGTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG
 951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA
 1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG TGTACACCAT TCCACCTCCC
 1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA
 1101 CTCTTCCCTT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAAT GGGCAGCCAG
 1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC
 1201 TTCATCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA
 1251 TACTTTTACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG
 1301 AGAAGAGCCT CTTCCACTCT CTTGGTAAAT GA (SEQ ID NO:12)

Аминокислотная последовательность Ab-D, включая сигнальный пептид:

1 MRCRWIFLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL VTPGASVKIS CKASGYTFTD
 51 HYMSWVKQSH GKSLEWIGDI NPYSGETTYN QKFKGTATLT VDKSSSIAYM
 101 EIRGLTSEDS AVYYCARDYD DASPFAYWGQ GTLVTVSAAK TTPPSVYPLA
 151 PGSAATQNSM VTLGCLVKGY FPEPVTVTVN SGSLSSGVHT FPAVLQSDLY
 201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP
 251 EVSSVFIFPP KPKDVLITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH
 301 TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS PAFPAIEKT
 351 ISKTKGRPKA PQVYTIPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG
 401 QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF IYSKLVNQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNN
 451 HTEKSLSHSP GK (SEQ ID NO:13)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-D, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в вариабельной области тяжелой цепи Ab-D показаны ниже.

CDR-H1: DHYMS (SEQ ID NO:39)

CDR-H2: DINPYSGETTYNQKFKG (SEQ ID NO:40)

CDR-H3: DDYDASPFAY (SEQ ID NO:41)

Последовательности CDR вариабельной области легкой цепи Ab-D:

CDR-L1: QASQTSINLN (SEQ ID NO:42)

CDR-L2: GSSNLED (SEQ ID NO:43)

CDR-L3: LQHSYLPYT (SEQ ID NO:44)

Ab-C.

Антитело C (также называемое в данном описании Ab-C и Mab-C) является мышинным антителом, которое имеет высокую аффинность связывания со склеростинном. Картина связывания в анализе BIAcore для Ab-C показана на фиг. 17. Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) легкой цепи Ab-C показана ниже:

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSVY YDGD SYMNWY QQKPGQPPKL
 51 LIYAAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVVEEDAVTY YCQQSNEDPW
 101 TFGGGTKLEI KRADAAPTYS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
 151 KWKIDGSEERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
 201 THKTSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:15)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-C:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-C, включая сигнальный пептид:

1 METDTILLWV LLLWVPGSTG DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSDV
 51 YDGSYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH
 101 PVVEEDAVTY YCQQSNEDPW TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT
 151 SGGASVVCFL NNFYPKDIV KWKIDGSEKQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS
 201 STLTLTKDEY ERHNSYTCEA THKSTSPIV KSFNRNEC (SEQ ID NO:17)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-C, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-C.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-C:

1 EVQLQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSD SAVYYCARSH
 101 YYFDGRYPWD AMDYWGQTS VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPTPKQOM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIH
 401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLNHHTE KSLSHSPGK (SEQ
 ID NO:19)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-C, показана ниже:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-C, включая сигнальный пептид:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGTSVKMS CKASGYTFTD
 51 CYMNWVKQSH GKSLEWIGDI NPFNGGTTYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 QLNSLTSDDS AVYYCARSHY YFDGRVPWDA MDYWQGQTSV TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VTVTWNISGL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAN PASSTKVDDK IVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFVWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRVSSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAPP
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFIYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHNTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:21)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-C, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA ACTGGATCTT TCTCTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGGAAGAGCC TTGAATGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 CAGCTCAACA GCCTGACATC TGACGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCCCATAT TACTTCGATG GTAGAGTCCC TTGGGATGCT ATGGACTACT
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAACTA ACTCCATGGT
 501 GACCCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACCT TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCACTCTG ACCTTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGTA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAAGTGAAT TCCCATCATG CACCAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
 1051 GCCCCCATCG AGAAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTCAGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:22)

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в вариабельной области тяжелой цепи Ab-C показаны ниже.

CDR-H1: DCYMN (SEQ ID NO:45)

CDR-H2: DINPFNGGTTYNQKFKG (SEQ ID NO:46)

CDR-H3: SHYYFDGRVPWDAMDY (SEQ ID NO:47)

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-C:

CDR-L1: KASQSVDDYDGSYMN (SEQ ID NO:48)

CDR-L2: AASNLES (SEQ ID NO:49)

CDR-L3: QQSNEPWT (SEQ ID NO:50)

Ab-A.

Антитело А (также называемое в данном описании Ab-A и Mab-A) представляет собой химерное антитело кролика-мыши, которое имеет высокую аффинность связывания со склеротином. Картина связывания в анализе BIAcore для Ab-A показана на фиг. 15.

Легкая цепь Ab-A.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-A:

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGT VT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
51 YDASDLASGV PSRFSGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
101 FGGGTEVVVK **RTDAAPTVSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK**
151 WKIDGSEKQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSL TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT
201 HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:23)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-A:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-A, включая сигнальный пептид:

1 MDTRAPTQLL GLLLLWLPGA TFAQVLTQTP ASVSAAVGGT VTINCQSSQS
51 VYDNNWLAWF QKPGQPPKL LIYDASDLAS GVPSRFSGSG SGTQFTLTIS
101 GVQCADAATY YCQGAYNDVI YAFGGGTEVV VKRTDAAPTV SIFPPSSEQL
151 TSGGASVVCF LNNFYPKDIN VKWKIDGSEK QNGVLNSWTD QDSKSTYSMS
201 SSTLTTLTKDE YERHNSYTCE ATHKTSTSPI VKSFNRNEC (SEQ ID NO:25)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-A, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-A:

1 QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLS YWMNWRQAP GEGLEWIGTI
51 DSGRTDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
101 QGTLTVVSSA **STKGPSVYPL APGSAQTNS MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW**
151 NGSLSGGVH TPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
201 KYDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCTVV
251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APOVYTIPPP KEQMAKDKVS
351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVNQK
401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTEKSLSHS PGK (SEQ ID NO:27)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным

пептидом) HC Ab-A:

```

1 CAGTCGCTGG AGGAGTCCGG GGGTCGCCTG GTCACGCCTG GGACACCCCT
51 GACACTCACC TGCACAGCCT CTGGATTCTC CCTCAGTAGT TATTGGATGA
101 ACTGGGTCCG CCAGGCTCCA GGGGAGGGGC TGGAAATGGAT CGGAACCAT
151 GATTCTGGTG GTAGGACGGA CTACGCGAGC TGGGCAAAAG GCCGATTAC
201 CATCTCCAGA ACCTCGACTA CGATGGATCT GAAAATGACC AGTCTGACGA
251 CCGGGGACAC GGCCCGTTAT TTCTGTGCCA GAAATTGGAA CTGTGGGGC
301 CAAGGCACCC TCGTCACCGT CTCGAGCGCT TCTACAAAGG GCCCATCTGT
351 CTATCCACTG GCCCCTGGAT CTGCTGCCCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC
401 TGGGATGCCT GGTCAAGGGC TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG
451 AACTCTGGAT CCCTGTCCAG CGGTGTGCAC ACCTTCCCAG CTGTCCTGCA
501 GTCTGACCTC TACACTCTGA GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT
551 GGCCGACGA GACCGTCACC TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGACCC
601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT
651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA
701 AGGATGTGCT CACCATTACT CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTTGTGGTA
751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA
801 TGTGGAGGTG CACACAGCTC AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA
851 GCACTTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCCC TCATGCACCA GGACTGGCTC
901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC
951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG
1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT
1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG
1101 GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA
1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG
1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG
1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT
1301 GA (SEQ ID NO:28)

```

Аминокислотная последовательность HC Ab-A, включая сигнальный пептид:

```

1 METGLRWLLL VAVLKGVHCQ SLEESGGRLV TPGTPLTLTC TASGFSLSSY
51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGGRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS
101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQNSM
151 VTLGCLVKGY FPEPVTVTN SGSLSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS
201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
251 LPKDVLITIL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ
301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTGKRPKA
351 PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ
401 PIMNINGSYF VYSKLVNPKS NWEAGNFTFC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP
451 GK (SEQ ID NO:29)

```

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-A, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

```

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

```

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в вариабельной области тяжелой цепи Ab-A показаны ниже.

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

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

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-A:

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

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

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

Ab-A гуманизировали, и оно названо антителом 1 (также называемым в данном описании Ab-1), имеющим следующие последовательности:

Последовательность нуклеиновой кислоты варибельной области LC Ab-1, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

ATGGACACGAGGGCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT
GCCACATTTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC
GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTG
GCGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTC
CGATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGTAAGTACTGACT
TTACCCCTCACAATTTCTGCTCTCCAGCCGGAAGATTTCCGCACTTACTATTGTCAAG
GTGCTTACAACGATGTGATTTATGCCTTCGGTCAGGGCACTAAAGTAGAAATCAAA
CGT (SEQ ID NO:74)

Аминокислотная последовательность варибельной области LC Ab-1, включая сигнальный пептид:

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGRVTITCQSSQSVYDNNWLA
WYQQKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGAYN
DVIYAFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:75)

Последовательность нуклеиновой кислоты варибельной области HC Ab-1, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCACTGT
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGAGGCGGGCTTGTCCAGCCTGGAGGGAGCCTGCG
TCTCTCTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCCTCTTACTGGATGAATTGGGTGCG
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTGATTCCGGAGGCCGTA
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTACCATTTCCTCGCACAACCTCCAAA
AATACCATGTACCTCCAGATGAAGTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:76)

Аминокислотная последовательность варибельной области HC Ab-1, включая сигнальный пептид

METGLRWLLLVAVLKGVHCFVQLLESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFSLSSYWMNWVR
QAPGKGLEWVGTTIDSGGRDYSWAKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC
ARNWNLWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:77)

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в варибельной области тяжелой цепи Ab-1 показаны ниже.

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

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

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-1:

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

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

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

Ab-B.

Антитело B (также называемое в данном описании Ab-B и Mab-B) представляет собой антитело мыши, которое имеет высокую аффинность связывания со склеростином. Картина связывания в анализе BIAcore для Ab-B показана на фиг. 16.

Легкая цепь Ab-B.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-B:

1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LIC\$ASSSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT
51 \$NLGFGVPAR FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPFTFGAG
101 TKLELKRADA **APTVISIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLLNNFYP KDINVKWKID**
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:31)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-B:

```

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

```

Аминокислотная последовательность LC Ab-B, включая сигнальный пептид:

```

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

```

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-B, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

```

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

```

Тяжелая цепь Ab-B

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-B:

```

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLST TCSFSGFSLT TSGMGVGVIR HPSGKNLEWL
51 AHIWDDVKR YNPVLKSLT ISKDTNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
101 EDFDYDEEYY AMDYWGQTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM
401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHTE KSLSHSPGK (SEQ
ID NO:35)

```

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-B:

1 CAGGTTACTC TGAAAGAGTC TGGCCCTGGG ATATTGCAGC CCTCCCAGAC
 51 CCTCAGTCTG ACTTGTTCTT TCTCTGGGTT TTTACTGAGC ACTTCTGGTA
 101 TGGGTGTAGG CTGGATTTCG CACCCATCAG GGAAGAATCT GGAGTGGCTG
 151 GCACACATTT GGTGGGATGA TGTCAAGCGC TATAACCCAG TCCTGAAGAG
 201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCTCAAGA
 251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA
 301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
 351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCAAA CTAATCCAT GGTGACCCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCCAGCT GTCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGGTTGTAAG CCTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCCG AGGTCCAGTT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTTCGGCT CAGTCAGTGA ACTTCCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGGTCAACAG TGCAGCTTTC CTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTG CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAAGACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTGA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
 (SEQ ID NO:36)

Аминокислотная последовательность HC Ab-B, включая сигнальный пептид:

1 MGRILTSSFLL LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLSTL CSFSGFSLST
 51 SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
 101 LKIANVDTAD TATYYCARIE DFDYDEEYFA MDYWGQGSV IVSSAKTTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNNGSL SSGVHTFPVAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDK IVPKDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAPP
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPPEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNNHTEK SLSHSPGK (SEQ ID NO:37)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-B, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGCAGGC TTAATCTCTC ATTCCTGCTA CTGATTGTCC CTGCATATGT
 51 CCTGTCCCAG GTTACTCTGA AAGAGTCTGG CCCTGGGATA TTGCAGCCCT
 101 CCCAGACCCT CAGTCTGACT TGTTCTTTCT CTGGGTTTTT ACTGAGCACT
 151 TCTGTATGAG GTGTAGGCTG GATTCGTAC CCATCAGGGA AGAATCTGGA
 201 GTGGCTGGCA CACATTTGGT GGGATGATGT CAAGCGCTAT AACCCAGTCC
 251 TGAAGAGCCG ACTGACTATC TCCAAGGATA CCTCAACAG CCAGGTATTC
 301 CTCAAGATCG CCAATGTGGA CACTGCAGAT ACTGCCACAT ACTACTGTGC
 351 TCGAATAGAG GACTTTGATT ACGACGAGGA GTATTATGCT ATGGACTACT
 401 GGGGTCAAGG AACCTCAGTC ATCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
 501 GACCTGGGA TGCTGTGCTA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAATC TGATCCCTG TCCAGCGGTG TGACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTTCA CTGGTTGTGA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAT TCCCATCATG CACCAAGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCT
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACCTAGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCGT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTACAT
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCTG
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в вариабельной области тяжелой цепи Ab-B показаны ниже.

CDR-H1: TSGMGVG (SEQ ID NO:57)

CDR-H2: HIWDDVKRYNPVLKS (SEQ ID NO:58)

CDR-H3: EDFDYDEEYYAMDY (SEQ ID NO:59)

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-B:

CDR-L1: SASSSVSFVD (SEQ ID NO:60)

CDR-L2: RTSNLGF (SEQ ID NO:61)

CDR-L3: QQRSTYPPT (SEQ ID NO:62)

Антитела, раскрытые в данном описании, связываются с областями склеростина человека, которые важны для активности белка *in vivo*. Связывание антитела со склеростином может коррелировать, например, с увеличением минеральной плотности костей, достигаемой в случае применения антитела *in vivo*, например, как описано в примерах 5 и 9 (мыши) и примере 12 (обезьяны). Увеличение по меньшей мере одного из показателей: остеогенеза, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, качества костей и прочности костей, также может быть достигнуто в случае применения антитела *in vivo*, например как описано в примерах 5 и 9 (мыши) и примере 12 (обезьяны). Так как связывание антитела со склеростином главным образом определяется последовательностями CDR, то антитело для практического осуществления изобретения может быть получено со всеми или некоторыми из описанных последовательностей CDR в подходящем каркасе, при этом антитело сохраняет способность специфично связываться со склеростином, и можно ожидать, например, что будет достигнуто увеличение минеральной плотности костей. Такие антитела применимы для лечения состояний человека или животного, которые вызваны, связаны или приводят по меньшей мере к одному из последствий: низкому остеогенезу, низкой минеральной плотности костей, низкому содержанию минеральных веществ в костях, низкой костной массе, низкому качеству костей и низкой прочности костей. Способы конструирования и экспрессии антител и их фрагментов, содержащих CDR согласно настоящему изобретению, известны специалистам в данной области.

Таким образом, настоящее изобретение в одном варианте осуществления относится к изолированному антителу, включая Ab-A, или к его антигенсвязывающему фрагменту, который специфично связывается со склеростином, и в котором варибельный домен тяжелой цепи содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 51 для CDR-H1, SEQ ID NO: 52 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 53 для CDR-H3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать варибельный домен тяжелой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 51 для CDR-H1, SEQ ID NO: 52 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 53 для CDR-H3.

В том случае, когда в антителах согласно изобретению присутствует легкая цепь, легкая цепь может представлять собой любую подходящую комплементарную цепь и в частности может быть выбрана из легкой цепи, в которой варибельный домен содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, приведенные в виде SEQ ID NO: 54 для CDR-L1, SEQ ID NO: 55 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 56 для CDR-L3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать варибельный домен легкой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 54 для CDR-L1, SEQ ID NO: 55 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 56 для CDR-L3.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к изолированному антителу, включая Ab-B, или к его антигенсвязывающему фрагменту, который специфично связывается со склеростином и в котором варибельный домен тяжелой цепи содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 57 для CDR-H1, SEQ ID NO: 58 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 59 для CDR-H3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать варибельный домен тяжелой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 57 для CDR-H1, SEQ ID NO: 58 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 59 для CDR-H3.

В том случае, когда в антителах согласно изобретению присутствует легкая цепь, легкая цепь может представлять собой подходящую комплементарную цепь и в частности может быть выбрана из легкой цепи, в которой варибельный домен содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 60 для CDR-L1, SEQ ID NO: 61 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 62 для CDR-L3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать варибельный домен легкой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 60 для CDR-L1, SEQ ID NO: 61 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 62 для CDR-L3.

Настоящее изобретение также относится к изолированному антителу, включая Ab-C, или к его антигенсвязывающему фрагменту, который специфично связывается со склеростином и в котором варибельный домен тяжелой цепи содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 45 для CDR-H1, SEQ ID NO: 46 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 47 для CDR-H3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать варибельный домен тяжелой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 45 для CDR-H1, SEQ ID NO: 46 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 47 для CDR-H3.

В том случае, когда в антителах согласно изобретению присутствует легкая цепь, легкая цепь мо-

жет представлять собой любую подходящую комплементарную цепь и в частности может быть выбрана из легкой цепи, в которой вариабельный домен содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 48 для CDR-L1, SEQ ID NO: 49 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 50 для CDR-L3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать вариабельный домен легкой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 48 для CDR-L1, SEQ ID NO: 49 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 50 для CDR-L3.

Настоящее изобретение также относится к изолированному антителу, включая Ab-D, или к его антигенсвязывающему фрагменту, который специфично связывается со склеротином и в котором вариабельный домен тяжелой цепи содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 39 для CDR-H1, SEQ ID NO: 40 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 41 для CDR-H3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать вариабельный домен тяжелой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 39 для CDR-H1, SEQ ID NO: 40 для CDR-H2 и SEQ ID NO: 41 для CDR-H3.

В том случае, когда в антителах согласно изобретению присутствует легкая цепь, легкая цепь может представлять собой любую подходящую комплементарную цепь и в частности может быть выбрана из легкой цепи, в которой вариабельный домен содержит по меньшей мере одну CDR, имеющую последовательности, указанные в виде SEQ ID NO: 42 для CDR-L1, SEQ ID NO: 43 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 44 для CDR-L3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может содержать вариабельный домен легкой цепи, в котором CDR состоят по меньшей мере из одного из пептидов с последовательностями SEQ ID NO: 42 для CDR-L1, SEQ ID NO: 43 для CDR-L2 и SEQ ID NO: 44 для CDR-L3.

Дополнительные антитела против склеротина описаны ниже. Для некоторых аминокислотных последовательностей области, определяющие комплементарность (CDR) заключены в прямоугольники, а константные области показаны жирным курсивом.

Ab-2.

Последовательности LC и HC антитела 2 (также называемого Ab-2) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-2.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-2:

1 QIVLSQSPAI LSTSPGEKVT MTCRASSSVY YMHWYQQKPG SSPKPWIYAT
51 SNLASGVPR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYCQW SSDPLTFGAG
101 TKLELKRA**DA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID**
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:117)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-2:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-2, включая сигнальный пептид:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-2, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-2.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-2:

1 EVVQVQSGPE LVKPGASVKL SCTASGFNIK DYFIHWVKQR PEQGLEWIGR
 51 LDPEDGESDY APKFQDKAIM TADTSSNTAY LQLRSLTSED TAIYYCERED
 101 YDGIYTFPPY WQGTLVTVS AAKTTPPSVY PLAPGSAQT NSMVLGCLV
 151 KGYFPEPVTW TWSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSET
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL
 251 IITLPKVTCT VDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNKEFKCR VNSAAPPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPMIDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL NHHHTEKSLS HSPGK (SEQ ID
 NO:121)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-2:

1 GAGGTTCAAG TGCAGCAGTC TGGGCCAGAA CTTGTGAAGC CAGGGGCCTC
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTCTGGCTT CAACATTAAG GACTACTTTA
 101 TACACTGGGT GAAGCAGAGG CCTGAACAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
 151 CTTGATCTCG AGGATGGTGA AAGTGATTAT GCGCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGCCATTATG ACAGCAGACA CATCATCCAA CACAGCCTAT CTTCAGTCA
 251 GAAGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTATTGTGA GAGAGAGGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTT TTTTCCTTAC TGGGGCCAAG GGACTCTGGT
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCT ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACCT AACTCCATGG TGACCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAACCT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGACT GTCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TTATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATCCA
 1051 CTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:122)

Аминокислотная последовательность HC Ab-2, включая сигнальный пептид:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQVQSGPEL VKPGASVKLS CTASGFNIKD
 51 YFIHWVKQRP EQGLEWIGRL DPEDGESDYA PKFQDKAIMT ADTSSNTAYL
 101 QLRSLTSEDY AIYYCEREDY DGIYTFPPYW WQGTLVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTW TWSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFI FPPKPKDVLTI IITLPKVTCTV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPMIDTDGS YFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:123)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-2, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Ab-3.

Последовательности LC и HC антитела 3 (также называемого в данном описании Ab-3) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-3.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-3:

1 EIVLTQSPAL MAASPGKVT ITCVSSTIS SNHLHWFQK SDTSPKPWY
 51 GTSNLAAGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 AGTKLELRRA **DAAPTIVSIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK**
151 IDGSERQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK
201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:125)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-3:

1 GAAATTGTGC TCACCCAGTC TCCAGCACTC ATGGCTGCAT CTCCGGGGGA
 51 GAAGGTCACC ATCACTGCA GTGTCAGTTC AACTATAAGT TCCAACTACT
 101 TGCACTGGTT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTAT
 151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG
 201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG
 251 CTGCCACTTA TTAAGTGTAA CAGTGGAGTA GTTACCACT CACGTTCGGC
 301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
 351 CATCTTCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGAAGTATCA
 501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
 601 ACATCAACTT CACCATTTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGTTAG (SEQ
 ID NO:126)

Аминокислотная последовательность LC Ab-3, включая сигнальный пептид:

1 MDFHVQIFSF MLISVTVILS SGEIVLTQSP ALMAASPGK VTITCSVSST
 51 ISSNHLHWFQ QKSDTSPKPW IYGTNLAAG VPRFSGSGS GTSYSLTISS
 101 MEAEDAATYY CQWSSYPLT FGAGTKLELR RADAAPTISI FPPSSEQLTS
 151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSERQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMS
 201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:127)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-3, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-3.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-3:

1 EVQLQSGAE LVRPGALVKL SCTASDFNIK DFYLHWMRQR PEQGLDWIGR
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKATL TDTSSNTAY LQLSGLTSET TAVYYCSREA
 101 DYFHDGTSYW YEDVWGAGTT ITVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPTPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPIIM
 401 DTDGSYFIYS KLVNQSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHTK KSLSHSPGK (SEQ
 ID NO:129)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-3:

1 GAGGTTACAG TCAGCAGTC TGGGGCTGAA CTGTGAGGC CAGGGGCCTT
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
 101 TACACTGGAT GAGGCAGCGG CCTGAACAGG GCCTGGACTG GATTGGAAGG
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGCCACTCTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTGCAGCTCA
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGACC ACTGCCGTCT ATTACTGTTC TAGAGAGGCG
 301 GATTATTTC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCGC
 351 AGGGACCACA ATCACCCTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
 401 ATCCACTGGC CCCTGGATCT GCTGCCCAA CTAACCTCAT GGTGACCTG
 451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
 501 CTCTGGATCC CTGTCCAGCG GTGTGCACAC CTTCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGG CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCAA
 651 GGTGGACAAG AAAATTGTGC CCAGGGATTG TGTTGTAAAG CCTTGCATAT
 701 GTACAGTCCC AGAAGTATCA TCTGTCTTCA TCTTCCCCC AAAGCCCAAG
 751 GATGTGCTCA CCATTACTCT GACTCCTAAG GTCACGTGTG TTGTGGTAGA
 801 CATCAGCAAG GATGATCCG AGGTCCAGT CAGCTGGTTT GTAGATGATG
 851 TGGAGGTGCA CACAGCTCAG ACGCAACCCC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACTTCCGCT CAGTCAGTGA ACTTCCATC ATGCACCAGG ACTGGCTCAA
 951 TGGCAAGGAG TTCAAATGCA GGTCAACAG TGCACTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACCTCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGCC
 1151 AGTGGAAATG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAAGACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
 1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA
 (SEQ ID NO:130)

Аминокислотная последовательность HC Ab-3, включая сигнальный пептид:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQSGAEL VRPGALVKLS CTASDFNIKD
 51 FYLHWMRQR EQGLDWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKATLT TDTSSNTAYL
 101 QLSGLTSETT AVYYCSREAD YFHDGTSYWY FDVWGAGTTI TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQINSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCKP
 251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWF
 301 DDVEVHTAQ TQPREEQFNS TFRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAFP
 351 APIEKTISK KGRPKAPQVY TIPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
 401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIIM DTDGSYFIYS KLVNQSNWEA GNTFTCSVLH
 451 EGLHNHHTK SLSHSPGK (SEQ ID NO:131)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-3, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAG GTTCAGCTGC AGCAGTCTGG GGCTGAACTT GTGAGGCCAG
 101 GGGCCTTAGT CAAGTTGTCC TGCACAGCTT CTGACTTCAA CATTAAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGATGAG GCAGCGGCCT GAACAGGGCC TGGACTGGAT
 201 TGGAAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGC CACTCTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTG
 301 CAGCTCAGCG GCCTGACATC TGAGACCACT GCCGTCTATT ACTGTTCTAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCACG ATGGTACCTC CTAAGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCGCAGG GACCAACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAACTA ACTCCATGGT
 501 GACCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACCT TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCACTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAAGTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAGT TCCCATCATG CACCAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
 1051 GCGCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTACGCC
 1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCAT CTACAGCAAG CTCAATGTGC
 1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTTACAT
 1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCCTGG
 1401 TAAATGA (SEQ ID NO:132)

Ab-4.

Последовательности LC и HC антитела 4 (также называемого в данном описании Ab-4) приведены ниже:

Легкая цепь Ab-4.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-4:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-4:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-4, включая сигнальный пептид:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-4, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-4.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-4:

1 EVQLQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKLEWIGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSA QTNMVTLGCL
 151 LVKGYFPEPV TVTWN~~SGSL~~SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSTWPS
 201 ETVTENV~~AHP~~ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTP PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSA~~AFP~~PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHTEKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:137)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-4:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTCTGGATA TACATTCACCT GACTACAACA
 101 TGCACCTGGT GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCCTG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCT TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAAAT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGTGCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:138)

Аминокислотная последовательность HC Ab-4, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT TVTWN~~SGSL~~SSGVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPS TVTCNV~~AHP~~ASSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT CVVVDISKDD EVQFSWFVD
 301 VEVHTAQTP RREEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSA~~AFP~~PAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAK DKVSLTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:139)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-4, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAAGTGC AACAGTCTGG ACCTGAAC TA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCAGTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCAACGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT ACACCTGTAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 TCCCAGCGAG ACCGTCACT GCAACGTTGC CCACCCGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCTAA GGTACGCTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGC GTCCACAGGT
 1101 GTACACCAT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGAATG GGAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CTC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:140)

Ab-4 гуманизировали, чтобы создать Ab-5.

Ab-5.

Последовательности LC и HC антитела 5 (также называемого в данном описании Ab-5) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-5.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-5:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
 51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ GDITLPYTFGG
 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSK DSTYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
 201 LSSPVTKSFN RGEK (SEQ ID NO:141)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-5:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-5, включая сигнальный пептид:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-5, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TACTCTGGCT
 51 CCGAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGATGAC CCAGTCTCCA TCCTCCCTCT
 101 CCGCATCCGT AGGCGACCGC GTAACCATAA CATGTAGAGC ATCTCAAGAT
 151 ATTTCCAAT ATTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACATAA
 201 ACTCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCAGCAT
 251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTTC CACTCACTAT TTCCTCCCTC
 301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC
 351 ATACACATTC GGC GCGCGCA CAAAAGTTGA AATTAAACGT ACGGTGGCTG
 401 CACCATCTGT CTTCATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA
 451 ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA
 501 AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA
 551 GTGTACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC
 601 CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA
 651 AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG
 701 GAGAGTGT (SEQ ID NO:144)

Тяжелая цепь Ab-5.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-5:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
 51 INPNSGGAGY NQKFGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSNFG
 201 TQTYTCNV DH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ
 ID NO:145)

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-5 без лизина на карбоксильном конце:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYNMHWVRQA PGQGLEWMGE
 51 INPNSGGAGY NQKFGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSNFG
 201 TQTYTCNV DH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ
 ID NO:392)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-5:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-5, включая сигнальный пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASGYTFTD
51 YNMHWVRQAP GQGLEWMGEI NPNSGGAGYN QKFKGRVTMT TDTSTSTAYM
101 ELRSLRSDDT AVYYCARLGY DDYDDWYFD VWGQGTTTV TVSSASTKGPSV
151 FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ
201 SSGLYSLSSV VTVPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECPP
251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV
301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
351 APIEKTIKT KGQPREPVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
401 EWESNGQFEN NYKTTPPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
451 EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:147)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-5, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGAGCGG CGCCGAGGTA AAAAAACCAG
101 GAGCAAGCGT TAAAGTTTCT TGTAAGCAA GCGGATATAC ATTTACAGAT
151 TACAACATGC ATTGGGTAAG ACAAGCGCCA GGACAAGGAT TGGAATGGAT
201 GGGCGAAATT AACCTAATA GTGGAGGAGC AGGCTACAAT CAAAAATTCA
251 AAGGGAGAGT TACAATGACA ACAGACACAA GCACTTCAAC AGCATATATG
301 GAACTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCAGC
351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTCGAT GTTTGGGGC
401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC
451 TTCCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT
501 GGCTGCTGCTG GTCAAGGACT ACTTCCCGCA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA
551 ACTCAGGCGC TGTGACCAGC GCGGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTACAG
601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA
651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA
701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCGA GTGCCACCG
751 TGCCACGAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCTCT TCCCCCAAA
801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGAC CCCTGAGGTC ACGTGCCTGG
851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCGAGG TCCAGTTCAA CTGATACGTG
901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCAGC TTCCGTGTGG TCAGCGTCTT CACCGTTGTG CACCAGGACT
1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACA AGGCTCCCA
1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
1151 TCAGCCTGAC CTGCTGTGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG
1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGAGAAAC AACTACAAGA CCACACCTCC
1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCT CTACAGCAA CTCACCGTGG
1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCGG
1401 TAAA (SEQ ID NO:148)

Вариабельные домены Ab-5.

Аминокислотная последовательность вариабельного домена легкой цепи Ab-5 (без сигнальной последовательности):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS NYLNWYQKPK GKAPKLLIYY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKVEIK (SEQ ID NO:376)

Последовательность ДНК вариабельного домена легкой цепи Ab-5 (без сигнальной последовательности):

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

Аминокислотная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи Ab-5 (без сигнальной последовательности):

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

Последовательность ДНК вариабельного домена тяжелой цепи Ab-5 (без сигнальной последовательности):

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

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в варибельной области тяжелой цепи Ab-5 показаны ниже.

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-5:

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

Ab-6.

Последовательности LC и HC антитела 6 (также называемого в данном описании Ab-6) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-6.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-6:

1 DIQMTQTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWFQKQP DGTLKLLIFY
 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFNNFY PKDINVWKI
 151 DGSEKQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:149)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-6:

1 GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT CTCTGGGAGA
 51 CAGAGTCACC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA GGACATTAGC AATTATTTAA
 101 ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT GATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTTCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA GAAGATATTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGGGGG
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
 351 CTCCCAACA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
 401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
 501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGC TTGACCAAGG
 551 ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC TCACAAGACA
 601 TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTTCAAC AGGAATGAGT GTTAG (SEQ ID NO:150)

Аминокислотная последовательность LC Ab-6, включая сигнальный пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGRTR DIQMTQTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS
 51 NYLNWFQKQP DGTLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFNNFY PKDINVWKI DGSEKQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:151)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-6, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-6.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-6:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKSLEWIGE
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLV
 101 YDGSYEDWYF DYWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSA QTNMVTLGCL
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSSLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSSTWPS
 201 ETVTCNV AHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTP PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPMIDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHTEKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:153)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-6:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCAC TACTACAACA
 101 TGCACTGGGT GAAACAGAAC CAAGGAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TAGTGGCTAC AACCAAAAGT TCAAAGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGTC
 301 TACGATGGCA GCTACGAGGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCT TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCG CAGTCTGACC
 551 TGTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCGAC
 601 GAGCCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCAGAAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGAGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAG CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACITCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:154)

Аминокислотная последовательность HC Ab-6, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNN QKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLVY DGSYEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT TVTWNSSLS SGVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TTPSSSTWPE TVTCNV AHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPA
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPMIDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:155)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-6, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAAC TAAGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACCTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA ACAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTAG TGGCTACAAC CAAAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CTTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGTCTAC GATGGCAGCT ACGAGGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTACCCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCCA ACTAACTCCA TGGTGACCTG
 501 GGGATGGCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTCCCAGC TGTCTGTCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCAGCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGACATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCCA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTTAA GGTACAGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGATAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAATGC AGGGTCAACA GTGACGCTTT CCTGCCCCC

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

Ab-7.

Последовательности LC и HC антитела 7 (также называемого в данном описании Ab-7) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-7.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-7:

1 DIQMTQTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY
 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNIFY PKDINVWKI
151 DGSRQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:157)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-7:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-7, включая сигнальный пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTTC DIQMTQTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT
 51 NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY TSRLHSGVPS RFGSGSGTD YSLTISNLEQ
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNIFY PKDINVWKI DGSRQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
 201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:159)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-7, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGATGTCCT CTGCTCAGTT CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
 51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
 101 CTCTGGGAGA CAGAGTCACC ATCTGTTGCA GGGCAAGTCA GGTCATTACC
 151 AATTATTTAT ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT
 201 GATCTACTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCAAGT
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAACAG
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC
 351 GTTCCGAGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
 401 CTGTATCCAT CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCACG
 601 TTGACCAAGG ACGAGTATGA ACGACATAAC AGCTATACCT GTGAGGCCAC
 651 TCACAAGACA TCAACTTCAC CCATTGTCAA GAGCTCAAC AGGAATGAGT
 701 GT (SEQ ID NO:160)

Тяжелая цепь Ab-7.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-7:

1 EVQLQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLWIGE
 51 INPNSGGAGY NQQFKGKATL TVDKSSRTAY MELRSLTSED SAVYFCARLG
 101 YVGNIEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSA QTNMSMTLGC
151 LVKGYFPEPV TVTWNISGLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPPSSTWPS
201 ETVTNCVAHP ASSTKVKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAFAPIA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHTEKS LSHSPGK (SEQ ID
 NO:161)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-7:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-7, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQSQPEL MKPGASVKMS CKASGYTFD
 51 YNMHWMKQNG KLSLEWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTTVV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTGLCL VKGYFPEPVT VTWNSGLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSITCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHTEKSL SHSPGK (SEQ ID NO:163)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-7, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Ab-8.

Последовательности LC и HC антитела 8 (также называемого в данном описании Ab-8) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-8.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-8:

1 DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNWYQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPT~~VSIFPP~~ **SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI**
151 DGSE~~RQNGVL~~ NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:165)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-8:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-8, включая сигнальный пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPT~~VSIFPP~~ **SSEQLTSGGA**
151 **SVVCFLNNFY PKDINVKWKI** DGSE~~RQNGVL~~ NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 **LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC** (SEQ ID NO:167)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-8, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-8.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-8:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWVKQN QGKTLDWIGE
51 INPNSGGAGY NQKF~~KGKATL~~ TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAK~~TTTPS~~ **VYPLAPGSAA QTN~~SMVTLGC~~**
151 LVKGYFPEPV TVTWN~~SGSL~~ SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVTCNV~~AHP~~ ASSTKV~~DKKI~~ VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQ~~TQ~~ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSA~~AFPA~~ PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPK~~QMAK~~ DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQ~~PIMDT~~
401 DGSYFIYSKL NVQKS~~NWEAG~~ NTFTCSVLHE GLHNNHTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:169)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-8:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-8, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYFTD
 51 YNMHWVKQNG KTLTDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTTPSV
 151 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVHPA SSTKYVDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP RREEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSITCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHNTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:171)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-8, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCTC CTGTCAAGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGACTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGTAC GATGATATCT ACGACGACTG GACTTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCAACGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTGC CCACCCGGCC AGCAGCACA
 701 AGGTGGACAA GAAATTTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTT ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCAAT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAAG
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:172)

Ab-9.

Последовательности LC и HC антитела 9 (также называемого в данном описании Ab-9) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-9.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-9:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-9:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-9, включая сигнальный пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNWYQQKP DGTFKLLIFY TSRLFSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKVEIKRAD AAPT~~VSIFPP~~ SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSE~~RQ~~NGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:175)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-9, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-9.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-9:

1 EVQLQSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMH~~WVKQT~~ QGKLEWIGE
51 INPNSSGAGY NQKF~~KGKATL~~ TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVVYCAKLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC
151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLSDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT
201 ITCNVAHPAS STKV~~DKKIEP~~ RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI
251 KDVLMISLSP MVT~~CVVVDVS~~ EDDPDVHVSFV FVNNVEVHTA QTQTHREDYN
301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPKG~~PV~~RAPO
351 VYVLPPEEE MTKKQVTLTC MITDFMPEDI YVEWTNNGQT ELNYKNTPEV
401 LDSDGSYFMY SKLRVEKKNW VERNYSYSCSV VHEGLHNHHT TKSFSRTPGK
(SEQ ID NO:177)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-9:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGACTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCACTGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTT GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCCTGT GTGTGGAGAT ACAACTGGCT CCTCGGTGAC TCTAGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GTTATTTCCC TGAGCCAGTG ACCTTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGTGATGTGC ACACCTTCCC AGCTCTCCTG CAGTCTGGCC
 551 TCTACACCCT CAGCAGCTCA GTGACTGTAA CCACCTGGCC CAGCCAGACC
 601 ATCACTGCA ATGTGGCCCA CCCGGCAAGC AGCACCAAAG TGGACAAGAA
 651 AATTGAGCCC AGAGGGTCCC CAACACATAA ACCCTGTCCT CCATGCCCAG
 701 CTCCTAACCT CTTGGGTGGA CCATCCGTCT TCATCTTCCC TCCAAAGATC
 751 AAGGATGTAC TCATGATCTC CCTGAGCCCC ATGGTACCGT GTGTGGTGGT
 801 GGATGTGAGC GAGGATGACC CAGATGTCCA TGTCAGCTGG TTCGTGAACA
 851 ACGTGGAAAGT ACACACAGCT CAGACACAAA CCCATAGAGA GGATTACAAC
 901 AGTACTATCC GGGTGGTCAG TGCCCTCCCC ATCCAGCACC AGGACTGGAT
 951 GAGTGGCAAG GAGTTCAAAT GCAAGGTCAA CAACAAAGCC CTCCCAGCGC
 1001 CCATCGAGAG AACCATCTCA AAACCCAAAG GGCCAGTAAG AGCTCCACAG
 1051 GTATATGTCT TGCCTCCACC AGAAGAAGAG ATGACTAAGA AACAGGTAC
 1101 TCTGACCTGC ATGATCAGAG ACTTCATGCC TGAAGACATT TACGTGGAGT
 1151 GGACCAACAA CGGGCAAACA GAGCTAAACT ACAAGAACAC TGAACCAAGT
 1201 CTGGACTCTG ATGGTTCTTA CTTCATGTAC AGCAAGCTGA GAGTGAAAAA
 1251 GAAGAACTGG GTGGAAAGAA ATAGCTACTC CTGTTCAAGT GTCCACGAGG
 1301 GTCTGCACAA TCACCACACG ACTAAGAGCT TCTCCCGGAC TCCGGGTAAA
 (SEQ ID NO:178)

Аминокислотная последовательность HC Ab-9, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGTSVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQTQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCAKLG YDDIYDDWYFD VWGAGTTTVV SSAKTTAPSV
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ
 201 SGLYTLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAPHPASS TKVDKKIEPR GSPTHKPCPP
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMSLSMP VTCVVVDVSE DDPDVHVSWF
 301 VNNVEVHTAQ TQTHREDYNS TIRVVSALPI QHQDWMSGKE FKCKVNNKAL
 351 PAPIERTISK PKGPVRAPQV YVLPPEEEM TKKQVTLTCM ITDFMPEDIY
 401 VEWTNNGQTE LNYKNTEPVL DSDGSYFMYS KLRVEKKNWV ERNSYSCSVV
 451 HEGLHNHNTT KSFSRTPGK (SEQ ID NO:179)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-9, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAA
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGACCAC GGTACCGCTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT
 501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGT GATGTGCACA CCTTCCAGC TCTCTGCAG
 601 TCTGGCCTCT ACACCCTCAG CAGCTCAGTG ACTGTAACCA CTGGGCCAG
 651 CCAGACCATC ACCTGCAATG TGGCCCCACC GGCAAGCAGC ACCAAAGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGAGCCCAAG GGTCCCCCAA CACATAAACC CTGTCCTCCA
 751 TGCCCAGCTC CTAACCTCTT GGGTGGACCA TCCGTCTTCA TCTTCCCTCC
 801 AAAGATCAAG GATGACTCA TGATCTCCT GAGCCCCATG GTCACGTGTG
 851 TGGTGGTGGG TGTGAGCGAG GATGACCCAG ATGTCCATGT CAGCTGGTTC
 901 GTGAACAACG TGGAAGTACA CACAGCTCAG ACACAAACCC ATAGAGAGGA
 951 TTACAACAGT ACTATCCGGG TGGTCAGTGC CCTCCCCATC CAGCACCAGG
 1001 ACTGGATGAG TGGCAAGGAG TTCAAATGCA AGGTCAACAA CAAAGCCCTC
 1051 CCAGCGCCCA TCGAGAGAAC CATCTCAAAA CCCAAAGGGC CAGTAAGAGC
 1101 TCCACAGGTA TATGTCTTGC CTCCACCAGA AGAAGAGATG ACTAAGAAAC
 1151 AGGTCACTCT GACCTGCATG ATCAGAGACT TCATGCCTGA AGACATTTAC
 1201 GTGGAGTGGG CCAACAACGG GCAAACAGAG CTAACACTACA AGAACAAGTGA
 1251 ACCAGTCCTG GACTCTGATG GTTCTTACTT CATGTACAGC AAGCTGAGAG
 1301 TGGAAAAAGAA GAACTGGGTG GAAAGAAATA GCTACTCCTG TTCAGTGGTC
 1351 CACGAGGGTC TGCACAATCA CCACACGACT AAGAGCTTCT CCCGGACTCC
 1401 GGGTAAA (SEQ ID NO:180)

Ab-10.

Последовательности LC и HC антитела 10 (также называемого в данном описании Ab-10) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-10.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-10:

1 DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS NYLNNWYQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA SVVCFLLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:181)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-10:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-10, включая сигнальный пептид:

1 MMSSAQFLGL LLLCFQGRTR DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLNNWYQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA
151 SVVCFLLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT
201 LTKDEYERHN SYTCEATHKT STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:183)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-10, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-10.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-10:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHVVKQN QGKLEWIGE
51 INPNSGGAGY NQKEKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLCG
151 LVKGYFPEPV TWTNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPPSSTWPS
201 ETVTCNV AHP ASSTKV DKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQEQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAFAPIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFCTSVLHE GLHNHHTKS LSHSPGK (SEQ ID NO:185)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-10:

1 GAGGTCCAAC TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA TACATTCACCT GACTACAACA
101 TGCACCTGGG GAAGCAGAAC CAAGGAAAGA CCCTAGAATG GATAGGAGAA

151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCACTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTACTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCT TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA TGCAGGTGCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 CATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACAT
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:186)

Аминокислотная последовательность HC Ab-10, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTLFL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNQ GKTLEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSITAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTIVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAQA TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQSFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSITCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPMIDTD GSYFIYKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHNTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:187)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-10, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTTCTC CTGTCAAGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGATATAC ATTCATGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT
 201 AGGAGAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAAGTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGAGGCTGT GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCTT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAATTTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTT ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCTTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGTGGTTT TGATGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CATTTCGCG TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAAGT
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:188)

Ab-11.

Последовательности LC и HC антитела 11 (также называемого в данном описании Ab-11) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-11.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-11:

1 QIVLSQSPAF LSVSPGDKVT MTCRASSSIS YIIWFQOKPG SSPRSWIYAT
 51 SNLASGVPGR PSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQW SSDPLTFGAG
 101 TKLELKRA DAAPTYSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLLNFYP KDINVKWKID
 151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
 201 TSPIVKSFNR NEC (SEQ ID NO:189)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-11:

1 CAAATTGTTC TCTCCAGTC TCCAGCATTC CTGTCTGTAT CTCCAGGGGA
 51 TAAGGTCACA ATGACTTGCA GGGCCAGCTC AAGTATAAGT TACATACACT
 101 GGTTCAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA GATCCTGGAT TTATGCCACA
 151 TCCAACCTGG CTCTGGAGT CCCTGGTCGC TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
 201 GACCTCTTAC TCTCTACAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGCTGCCA
 251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
 301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
 351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
 401 TCTTGAACAA CTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
 451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGAAGT ATCAGGACAG
 501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
 551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
 601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID
 NO:190)

Аминокислотная последовательность LC Ab-11, включая сигнальный пептид:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-11, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCTTCAGT
 51 CATAATGTCC AGAGGACAAA TTGTTCTCTC CAGTCTCCA GCATTCCTGT
 101 CTGTATCTCC AGGGGATAAG GTCACAATGA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
 151 ATAAGTTACA TACACTGGTT TCAGCAGAAG CCAGGATCCT CCCCAGATC
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTGCTTCA
 251 GTGCGAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG
 301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
 551 GGAAGTATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGACCCTC
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:192)

Тяжелая цепь Ab-11.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-

11:

1 EVQLQQSGAD LVQPGASVKV SCTASGFEDIK DYYIHWKQR PDQGLEWIGR
 51 VDPDNGETEF APKFPKATF TTDTSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED
 101 YDGTYTWFPEY WGQGLTVTS AAKTTPPSVY PLAPGSAQT NSMVTLGCLV
 151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSST
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLV
 251 IITLPKVTCV VVDISKDDPE VQFSWVVDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAFPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTKSL SPSGK (SEQ ID
 NO:193)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-11:

1 GAAGTTCAGC TGCAACAGTC TGGGGCAGAC CTTGTGCAGC CAGGGGCCTC
 51 AGTCAAGGTG TCCTGCACAG CTTCTGGCTT CGACATTAAG GACTACTATA
 101 TACACTGGAT GAAACAGAGG CCTGACCAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
 151 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGCGAA
 201 GGCCACTTTT ACAACAGACA CATCCTCCAA CACAGCCTAC CTACAATCA
 251 GAGGCCTGAC ATCTGAGGAC ACTGCCATCT ATTACTGTGG GAGAGAAGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGAAGTCTGGT
 351 CACTGTCTCT GCAGCCAAAA CGACACCCCT ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAAGT CTGGATCCTT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCACTGACT GTCCCTTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC

601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTAATCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTCCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAATGGGC
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGA
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 ATA CTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAATGA (SEQ ID NO:194)

Аминокислотная последовательность HC Ab-11, включая сигнальный пептид:

1 MKCSWVIFFL MAVVTGVNSE VQLQSGADL VQPGASVKVS CTASGFDIKD
 51 YYIHWMKQRP DQGLEWIGRV DPDNGETFEA PKFPGKATFT TDTSSNTAYL
 101 QLRGLTSEDY AIYYCGREDY DGTYTWFYVW GQGTLLVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKIKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQIMDTDGS YFIYKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:195)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-11, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGAAATGCA GCTGGGTCAT CTTCTTCCTG ATGGCAGTGG TTACAGGGGT
 51 CAATTCAGAA GTTCAGCTGC AACAGTCTGG GGCAGACCTT GTGCAGCCAG
 101 GGGCCTCAGT CAAGGTGTCC TGCACAGCTT CTGGCTTCGA CATTAAGGAC
 151 TACTATATAC ACTGGATGAA ACAGAGGCCT GACCAGGGCC TGGAGTGGAT
 201 TGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
 251 CGGGCAAGGC CACTTTTACA ACAGACACAT CCTCCAACAC AGCCTACCTA
 301 CAACTCAGAG GCCTGACATC TGAGGACACT GCCATCTATT ACTGTGGGAG
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGCCCCCTG GATCTGCTGC CCAAACCTAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAATCTGT
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT GCAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAAGAG TATCATCTGT CTTATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTGTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCA CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CTGAAGACA TTAAGTGTGA GTGGCAGTGG
 1201 AATGGGCAGC CAGCGGAGAA CTACAAGAAC ACTCAGCCCA TCATGGACAC
 1251 AGATGGCTCT TACTTCATCT ACAGCAAGCT CAATGTGCAG AAGAGCAACT
 1301 GGGAGGCAGG AAATACTTTC ACCTGCTCTG TGTTACATGA GGGCCTGCAC
 1351 AACCACCATA CTGAGAAGAG CCTCTCCAC TCTCCTGGTA AATGA (SEQ ID NO:196)

Ab-12.

Последовательности LC и HC антитела 12 (также называемого в данном описании Ab-12) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-12.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-12:

1 DLQMTQTTSS LSASLGDRVT ISCRASQDIS NYLNWYQQKP DGTVKLLIFY
 51 TSLTQSGVPS RFGSGSGTN YSLTITNLEQ DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD AAPTVISIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNIFY PKDINVKWKI
 151 DGSEKQNGVL NSWTDQDSK STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
 201 STSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO:197)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-12:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-12, включая сигнальный пептид:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-12, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-12.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-12:

1 EVQLQQSGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE
 51 INPNSGGSGY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YYGNYEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLGC
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPPSSTWPS
 201 ETVTCTNVAHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAFAPIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQPIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTTEKS LSHSPGK (SEQ ID NO:201)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-12:

1 GAGGTCCAGT TGCAACAGTC TGGACCTGAA CTAATGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGCAAGG CTTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCCTGGAT GAAGCAGAAC CAAGGAAAAGA GCCTAGAGTG GATAGGAGAG
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TTCTGGTTAC AACCAGAAGT TCAAAGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGATTGGGC
 301 TACTATGGTA ACTACGAGGA CTGGTATTTC GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCTG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCCTG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCTAGAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAAAGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:202)

Аминокислотная последовательность HC Ab-12, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTSGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWKQNG GKSLEWIGEI NPNSGGSGYN QKFKGKATLT VDKSSSTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY YGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSV TVPSSWVPE TVTCNVHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHNTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:203)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-12, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Ab-13.

Последовательности LC и HC антитела 13 (также называемого в данном описании Ab-13) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-13.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-13:

1 QIVLTQSPAI MSASPGKVT MTCRASSSVT SSYLNWYQQK PGSSPKLWIY
51 STSNLASGVP ARFSGSGSGT SYSLTISSE AEDAATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKLEIKRA DAAPTYSIFP PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKKW
151 IDGSEQRNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL TLTKDEYERH NSYTCEATHK
201 TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:205)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-13:

1 CAGATTGTTT TCACCCAGTC TCCAGCAATC ATGTCTGCAT CTCCAGGGGA
51 GAAGGTCACC ATGACCTGCA GGGCCAGCTC AAGTGTAAT TCCAGTTACT
101 TGAAGTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCTT CCCCCAACT CTGGATTTAT
151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG
201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG
251 CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCTGGT
301 GGAGGCACCA AGCTGGAAAT CAAGCGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTCAGTCG
401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGAAGTATCA
501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC ACGTTGACCA
551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTACAAG
601 ACATCAACTT CACCCATCGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGT (SEQ ID NO:206)

Аминокислотная последовательность LC Ab-13, включая сигнальный пептид:

1 MDSQVQIFSF LLISALVKMS RGQIVLTQSP AIMSASPGK VTMTCRASS
51 VTSSYLNWYQ QKPGSSPKLW IYSTSNLASG VPARFSGSGS GTSYSLTIS
101 VEAEDAATYY CQYDFFPST FGGGKLEIK RADAAPTYSI FPPSSEQLTS
151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSEQRN GVLNSWTDQD SKDSTYSMS
201 TLTLTKDEYE RHNSYTCEAT HKTSTSPIVK SFNRNEC (SEQ ID NO:207)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-13, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-13.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-13:

1 EVQLQQSGPE LVKPGASVKM SCKASGYTFT DYYMNWVKQS HGESLEWIGD
51 INPYNDTTY NHKFKGKATL TVDKSSNTAY MQLNSLTSED SAVYYCARET
101 AVITTNAMDY WGQGTSTVTS SAKTTPPSVY PLAPGSAQT NSMVTLGCLV
151 KGYFPEPVTW TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSST
201 VTCNVANPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL
251 ITLTPKVTCT VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS
301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAPPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPMIDTDG
401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCVLHEGL HNHHTKSLSL HSPGK (SEQ ID NO:209)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-13:

1 GAGGTCCAGC TGCAACAATC TGGACCTGAG CTGGTGAAGC CTGGGGCTTC
 51 AGTGAAGATG TCCTGTAAGG CTCTGGATA CACATTCACT GACTACTACA
 101 TGAAGTGGGT GAAGCAGAGC CATGGAGAGA GCCTGAGTG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCTT ACAACGATGA TACTACCTAC AACCACAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AATCCTCCAA CACAGCCTAC ATGCAGCTCA
 251 ACAGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAGAGAGACG
 301 GCCGTTATTA CTACGAATGC TATGGACTAC TGGGGTCAAG GAACCTCAGT
 351 CACCGTCTCC TCAGCCAAAA CGACACCCCC ATCTGTCTAT CCACTGGCCC
 401 CTGGATCTGC TGCCCAAACT AACTCCATGG TGACCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAAGT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGAAT GTCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCC CCCGGCCAGC AGCACCAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAAGC TTGCATATGT ACAGTCCAG
 701 AAGTATCATC TGTCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CACGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TGATCCCGAG GTCCAGTTCA GCTGGTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCCAAGG AGCAGATGGC CAAGGATAAA GTCAGTCTGA CCTGCATGAT
 1101 AACAGACTTC TTCCCTGAAG ACATTACTGT GGAGTGGCAG TGGAAATGGG
 1151 AGCCAGCGGA GAACTACAAG AACACTCAGC CCATCATGGA CACAGATGGC
 1201 TCTTACTTCA TCTACAGCAA GCTCAATGTG CAGAAGAGCA ACTGGGAGGC
 1251 AGGAAATACT TTCACCTGCT CTGTGTTACA TGAGGGCCTG CACAACCACC
 1301 ATACTGAGAA GAGCCTCTCC CACTCTCCTG GTAAA (SEQ ID NO:210)

Аминокислотная последовательность HC Ab-13, включая сигнальный пептид:

1 MGWNWIFLFL LSGTAGVYSE VQLQQSGPEL VKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YYMNWVKQSH GESLEWIGDI NPYNDITTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM
 101 QLNSLTSEDS AVYYCARETA VITTNAMDYV GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIIVPR DCGCKPCLCT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWVDDVE
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQIMDTDGS YFIYSKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHHTEKSLSH SPGK (SEQ ID NO:211)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-13, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Ab-13 гуманизировали, чтобы создать Ab-14.

Последовательности LC и HC антитела 14 (также называемого в данном описании Ab-14) показаны

ниже.

Легкая цепь Ab-14.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-14:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSVT SSYLNWYQQK PGKAPKLLIY
51 STSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ PEDFATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKEVEIKRT VAAPSVFIFP **PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK**
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:213)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-14:

1 GACATCCAGC TGACCCAGAG CCCAGCTTC CTTTCCGCAT CCGTTGGTGA
51 CCGAGTAACA ATCACATGCC GCGCCTCATC TTCAGTTACA TCTTCTATC
101 TTAATTGGTA TCAACAAAAA CCAGGAAAAG CACCTAAACT TCTTATATAC
151 TCTACATCTA ATCTCGCATC AGGAGTTCCC TCTCGATTTT CAGGATCTGG
201 ATCAGGCACA GAATTTACAC TTAATATATC ATCACTCCAA CCAGAAGACT
251 TCGCCACTTA TTAATGCCAA CAATACGATT TTTTCCAAAG CACATTCGGA
301 GGAGGTACAA AAGTAGAAAT CAAGCGTACG GTGGCTGCAC CATCTGTCTT
351 CATCTTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAACG GCCTCTGTTG
401 TGTGCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT ACAGTGGAAAG
451 GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG TCACAGAGCA
501 GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCCTG ACGCTGAGCA
551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG
601 GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID
NO:214)

Аминокислотная последовательность LC Ab-14, включая сигнальный пептид:

1 MDMRVPALL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASSS
51 VTSSYLNWYQ QKPGKAPKLL IYSTSNLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISL
101 LQPEDFATYY CQYDFFPST FGGGKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSLSS
201 TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:215)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-14, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-14.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-14:

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

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-14 без лизина на карбоксильном конце:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMNWVRQA PGQRLEWMGD
 51 INPYNDDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
 101 AVITTNAMDY WGQGTITVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 151 KDYFPEPVTV WNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSVYV TVPSSNFGTQ
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG (SEQ ID
 NO:393)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-14:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-14, включая сигнальный пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASGYTFTD
 51 YYMNWVRQAP GQRLEWMGDI NPYNDDTTY NHKFKGRVTIT RDTSASTAYM
 101 ELSSLRSED AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTITVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 201 GLYSLSVYV VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTF RVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 401 ESNGQPENNY KTPPMLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:219)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-14, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

(SEQ ID NO:220)

Последовательности CDR в варибельной области тяжелой цепи

Ab-14:

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

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

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-14:

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

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

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

Варибельные домены Ab-14.

Аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи Ab-14 (без сигнальной последовательности):

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

Последовательность ДНК варибельного домена легкой цепи Ab-14 (без сигнальной последовательности):

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

Аминокислотная последовательность варибельного домена тяжелой цепи Ab-14 (без сигнальной последовательности):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYMYNHWVRQA PGQRLEWMGD
 51 INPYNDTTY NHKFKGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARET
 101 AVITTNAMDY WGQGT TVTVS S (SEQ ID NO:382)

Последовательность ДНК варибельного домена тяжелой цепи Ab-14 (без сигнальной последовательности):

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

Ab-3 гуманизировали, чтобы создать Ab-15.

Ab-15.

Последовательности LC и HC антитела 15 (также называемого в данном описании Ab-15) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-15.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-15:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCVSSTIS SNHLHWFQK PGKAPKSLIY
51 GTSNLSAGVP SRFGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSL TLISKADYEKH KVYACEVTHQ
201 GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:221)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-15:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-15, включая сигнальный пептид:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCSVSST
51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTSNLSG VPSRFGSGS GTDFTLTIS
101 LQPEDFATYY CQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVCLLN NFYPREKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS
201 TLTLISKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO:223)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-15, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь Ab-15.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-15.

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

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-15 без лизина на карбоксильном конце:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASDFNIK DFYLHWVRQA PGQGLEWIGR
 51 IDPENGDTLY DPKFQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREÅ
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
 151 GCLVKDYFPE PVTYVWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVTVPSN
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
 301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAIEKTI SKTKGQPREP
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
 401 MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
 451 (SEQ ID NO:394)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-15:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGTCAACATG ACCACAGACA CGTCCACCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GGAGCCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAGGCG
 301 GATTATTTCC ACGATGGTAC CTCCTACTGG TACTTCGATG TCTGGGGCCG
 351 TGGCACCCCTG GTCACCGTCT CTAGTGCCTC CACCAAGGGC CCATCGGTCT
 401 TCCCCCTGGC GCCCTGCTCC AGGAGCACCT CCGAGAGCAC AGCGGCCCTG
 451 GGCTGCCTGG TCAAGGACTA CTTCCCCGAA CCGGTGACGG TGTCGTGGAA
 501 CTCAGGCGCT CTGACCAGCG GCGTGACAC CTTCCAGCT GTCCTACAGT
 551 CCTCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCCAGCAAC
 601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC
 651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCACCGT
 701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCCTCT CCCCCAAAAA
 751 CCAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCTGAGGTCA CGTGCGTGGT
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCCGAGGT CCAGTTCAAC TGGTACGTGG
 851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCAG
 1001 CCCCCATCGA GAAAACCATC TCCAAAACCA AAGGGCAGCC CCGAGAACCA
 1051 CAGGTGTACA CCCTGCCCCC ATCCCGGGAG GAGATGACCA AGAACCAGGT
 1101 CAGCCTGACC TGCTGGTCA AAGGCTTCTA CCCCAGCGAC ATCGCCGTGG
 1151 AGTGGGAGAG CAATGGGCAG CCGGAGAACA ACTACAAGAC CACACCTCCC
 1201 ATGCTGGACT CCGACGGCTC CTTCTCCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATGCTG
 1301 AGGCTCTGCA CAACCACTAC ACGCAGAAGA GCCTCTCCCT GTCTCCGGGT
 1351 AAA (SEQ ID NO:226)

Аминокислотная последовательность HC Ab-15, включая сигнальный пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASDFNIKD
 51 FYLHWVRQAP GQGLEWIGRI DPENGDTLYD PKFQDKVTMT TDTSTSTAYM
 101 ELRSLRSDDT AVYYCAREAD YFHDGTSYWY FVWVGRGTLV TVSSASTKGP
 151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV
 201 LQSSGLYSL SVVTVPSNF GTQTYTCNVD HKPSNTKVDK TVERKCCVEC
 251 PPCAPPVAG PSVFLFPPK KDTLMISRT PEVTCVVVDVS HEDPEVQFNW
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG
 351 LPAIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLT CLVKGFPYSDI
 401 AVEWESNGQ ENNYKTPPM LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSSV
 451 MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:227)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-15, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACCTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGGCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGACTTCAA CATTAAGAC
 151 TTCTATCTAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCTT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 TGGAAAGGATT GATCCTGAGA ATGGTGATAC TTTATATGAC CCGAAGTTCC
 251 AGGACAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCACCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGGA GCCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
 351 AGAGGCGGAT TATTTCCACG ATGGTACCTC CTAAGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCCGTGG CACCCTGGTC ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCCA
 451 TCGGTCTTCC CCCTGGCGCC CTGCTCCAGG AGCACCTCCG AGAGCACAGC
 501 GGGCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCAGAACCG GTGACGGTGT
 551 CGTGGAATC AGGCGCTCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC
 651 CAGCAACTTC GGCACCCAGA CCTACACCTG CAACGTAGAT CACAAGCCCCA
 701 GCAACACCAA GGTGGACAAG ACAGTTGAGC GCAAATGTTG TGTCGAGTGC
 751 CCACCTGACC CAGCACCACC TGTGGCAGGA CCGTCAGTCT TCCTCTTCCC
 801 CCAAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCACGT
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG
 901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCG GTGTGGTCAG CGTCCTCACC GTTGTGCACC
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC
 1051 ATCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG
 1101 GTAAACACAG GTGTACACCC TGCCCCATC CCGGAGGAG ATGACCAAGA
 1151 ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC
 1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGACGCCG GAGAACAAC ACAAGACCAC
 1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTCTCTTAC AGCAAGCTCA
 1301 CCGTGGACAA GAGCAGGTGG CAGCAGGGGA ACGTCTTCTC ATGCTCCGTG
 1351 ATGCATGAGG CTCTGCACAA CCACTACACG CAGAAGAGCC TCTCCCTGTC
 1401 TCCGGGTAAG (SEQ ID NO:228)

Последовательности CDR в варибельной области тяжелой цепи Ab-15:

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

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

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-15:

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

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

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

Варибельные домены Ab-15.

Аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи Ab-15 (без сигнальной последовательности):

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSTIS SNHLHWFQQK PGKAPKSLIY
 51 GTSNLAGSVP SRFSGSGSGT DFTLTSSLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 GGTKVEIK (SEQ ID NO:384)

Последовательность ДНК варибельного домена легкой цепи Ab-15 (без сигнальной последовательности):

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

Аминокислотная последовательность варибельного домена тяжелой цепи Ab-15 (без сигнальной последовательности):

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

Последовательность ДНК варибельного домена тяжелой цепи Ab-15 (без сигнальной последовательности):

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

Ab-11 гуманизировали, чтобы создать Ab-16.

Ab-16.

Последовательности LC и HC антитела 16 (также называемого в данном описании Ab-16) показаны ниже.

Легкая цепь Ab-16.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-16:

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSIS YIHWYQQKPG KAPKLLIYAT
51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF LTITSSLOPE DFATYYCQW SSDPLTFGGG
101 TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD
151 NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL
201 SSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO:229)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-16:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-16, включая сигнальный пептид:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLPGA RCDIQLTQSP SFLSASVGDR VTITCRASS
51 ISYIHWYQQK PGKAPKLLIY ATSNLASGVP SRFSGSGSGT EFTLTISLQ
101 PEDFATYYCQ QWSSDPLTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
151 ASVVKLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSTL
201 TSLKADYEKH KVVYACEVTHQ GLSSPVTCSF NRREC (SEQ ID NO:231)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-16, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGACATGA GGGTCCCCGC TCAGCTCCTG GGGCTCCTGC TGCTCTGGCT
51 CCCAGGTGCC AGATGTGACA TCCAGTTGAC CCAGTCTCCA TCCTTCTGT
101 CTGCATCTGT AGGAGACAGA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 ATAAGTTACA TACACTGGTA TCAGCAAAA CCAGGGAAAG CCCCTAAGCT
201 CCGTATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCCA TCAAGGTTCA
251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCACCTC TCACAATCAG CAGCCTGCAG
301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TACTGTGAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
351 CACGTTCCGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
401 CATCTGTCTT CATCTTCCC CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC
451 GCCTCTGTTG TGTGCCTGCT GAATAACTTC TATCCCAGAG AGGCCAAAGT
501 ACAGTGGAAG GTGGATAACG CCCTCCAATC GGGTAACTCC CAGGAGAGTG
551 TCACAGAGCA GGACAGCAAG GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG
601 ACGCTGAGCA AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT
651 CACCCATCAG GGCCTGAGCT CGCCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG
701 AGTGT (SEQ ID NO:232)

Тяжелая цепь Ab-16.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-16:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYIHWVRQA PGQGLEWIGR
51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSLRSDD TAVYYCARED
101 YDGYTWFPY WGQGLTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
151 KDYFPEPVT SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSV TVPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDLAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:233)

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-16 без лизина на карбоксильном конце:

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYIHWVRQA PGQGLEWIGR
 51 VDPDNGETEF APKFPGKVTM TDTSTAY MELSLRSDD TAVYYCARE
 101 YDGTWTFPY WGQGLTVTS **SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV**
 151 **KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSVYV TVPSSNFGTQ**
 201 **TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLPPKPKDT**
 251 **LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF**
 301 **RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT**
 351 **LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS**
 401 **DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG** (SEQ ID
 NO:395)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-16:

1 GAGGTGCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGGCCTC
 51 AGTGAAGGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGATT CGACATTAAG GACTACTATA
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATCGGAAGG
 151 GTTGATCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCCGAAGT TCCCGGGCAA
 201 GGTCAACATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGA CTCTGGT
 351 CACCGTCTCT AGTGCCTCCA CCAAGGGCCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
 451 AAGGACTACT TCCCCGAACC GGTGACGGTG TCGTGGAAC CAGGCGCTCT
 501 GACCAGCGGC GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTACAGTCC TCAGGACTCT
 551 ACTCCCTCAG CAGCGTGGTG ACCGTGCCCT CCAGCAACTT CGGCACCCAG
 601 ACCTACACCT GCAACGTAGA TCACAAGCCC AGCAACACCA AGGTGGACAA
 651 GACAGTTGAG CGCAAATGTT GTGTCGAGTG CCCACCGTGC CCAGCACAC
 701 CTGTGGCAGG ACCGTCAGTC TTCCTCTTCC CCCCCAACCA CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GCGGTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTC
 901 CGTGTGGTCA GCGTCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCCAT GCTGGACTCC
 1201 GACGGCTCCT TCTTCTCTA CAGCAAGCTC ACCGTGGACA AGAGCAGGTG
 1251 GCAGCAGGGG AACGTCTTCT CATGCTCCGT GATGCATGAG GCTCTGCACA
 1301 ACCACTACAC GCAGAAGAGC CTCTCCCTGT CTCCGGGTAA A (SEQ ID
 NO:234)

Аминокислотная последовательность HC Ab-16, включая сигнальный пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPASVKVS CKASGFDIKD
 51 YIHWVRQAP GQGLEWIGRV DPNGETEFA PKFPGKVTMT TDTSTAYM
 101 ELSRLSDDT AVYYCAREY DGTWTFPYW GQGLTVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTS WNSGALTSGV HTPFAVLQSS
 201 GLYSLSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 401 ESNQGPENNY KTPPMLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA
 451 LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:235)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-16, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGA CTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGGCCTCAGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGATTCGA CATTAAAGGAC
 151 TACTATATAC ACTGGGTGCG ACAGGCCCCCT GGACAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 CGGAAGGGTT GATCCTGACA ATGGTGAGAC TGAATTTGCC CCGAAGTTCC
 251 CGGGCAAGGT CACCATGACC ACAGACACGT CCATCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGCA GGCTGAGATC TGACGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGAG
 351 AGAAGACTAC GATGGTACCT ACACCTGGTT TCCTTATTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAACCTAG
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGGCTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCTCTA
 601 GGA CTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCCA
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTACCGTGC GTGGTGGTGG
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGGACGGC
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACGTTCCTG GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCAG GACTGGCTGA
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
 1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTACGCC
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAAGG TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACA ACTAC AAGACCACAC CTCCCATGTCT
 1251 GGA CTCCGAC GGCTCCTTCT TCCTCTACAG CAAGCTCACC GTGGACAAGA
 1301 GCAGGTGGCA GCAGGGGAAC GTCTTCTCAT GCTCCGTGAT GCATGAGGCT
 1351 CTGCACAACC ACTACACGCA GAAGAGCCTC TCCCTGTCTC CGGGTAAA (SEQ
 ID NO:236)

Последовательности CDR в варибельной области тяжелой цепи Ab-16:

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

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

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-16:

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

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

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

Варибельные домены Ab-16.

Аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи Ab-16 (без сигнальной последовательности):

1 DIQLTQSPSF LSASVGDRVT ITCRASSSIS YIHWYQKPG KAPKLLIYAT
 51 SNLASGVPSR FSGSGSGTEF TLTISSLQPE DFATYYCQQW SSDPLTFGGG
 101 TKVEIK (SEQ ID NO:388)

Последовательность ДНК варибельного домена легкой цепи Ab-16 (без сигнальной последовательности):

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

Аминокислотная последовательность варибельного домена тяжелой цепи Ab-16 (без сигнальной последовательности):

1 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFDIKDYIHVWRQA PGQGLEWIGR
 51 YDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSLRSDS TAVYYCARE
 101 YDGTYTWFY WGQGTTLVTVS S (SEQ ID NO:390)

Последовательность ДНК варибельного домена тяжелой цепи Ab-16 (без сигнальной последовательности):

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

Дополнительные антитела названы в данном описании антителами 17-22 (также называемые в дан-

ном описании Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21 и Ab-22). Константная область каппа для всех областей VK Ab-17, Ab-19 и Ab-21 показана ниже:

TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFFYPKDINVKWKIDGSE^RQNGVLNSWTDQD
SKDSTYSMSSTLT^LTKDEYERHNSYTCEATHK^TSTSPIVKSFN^RNEC (SEQ ID NO:323)

Константная область тяжелой цепи для всех V_H-областей антител 17, 19 и 21 показана ниже:

AKTTPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
DLYTLSSSVTPSS^TWPSETVTCNVAHPASSTKV^DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF
PPKPKDVL^TITLTPKVT^CVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS
VSELPIHQDWLNGKEFKCRVNSA^FPAPIEK^TISKGRPKAPQVY^TIPPPKEQMAKD
KVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQ^PIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEA
GNTFTCSVLHEGLHNH^TTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO:324)

В следующих аминокислотных последовательностях антител заключенные в прямоугольники аминокислоты означают определяющие комплементарность области (CDR), а подчеркнутые аминокислоты относятся к сигнальному пептиду.

Ab-17.

Аминокислотная последовательность LC Ab-17, включая сигнальный пептид:

MDFQVQIFSEMLISVT^LVLSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSSSSN^LHW^SQQK
SGTSPKLWYGT^SNLASGVPVRFSGSGSGTSYSLTIS^SMEAE^DAATYYCQ^QWTT^TYTFG
SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-17, включая сигнальный пептид:

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCATGCTAATCAGTGCACAGTGCATATTG
TCCAGTGGAGAAATTGTGCTCAGCCAGTCTCCAGCACTCATGGCTGCATCTCCAGGG
GAGAAGGTCAACATCACCTGCAGTGTCTAGCTCGAGTATAAGTTCAGCAACTTACA
CTGGTCCCAGCAGAAAGTCAGGAACCTCCCCAACTCTGGATTTATGGCACATCCA
ACCTTGCTTCTGGAGTCCCTGTTCTGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTATTC
TCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGTCAACAGT
GGACTACTACGTATACGTTCTGGATCGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID
NO:300)

Аминокислотная последовательность HC Ab-17, включая сигнальный пептид:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFN^IKDY^IHWVK
QRPEQGLEWIGRID^PDN^GESTYVPKFQ^GKATITADTSSNTAYLQLRSLTSEDTAIY^CGR
EGLDYG^DYYYAVDYWGQTSVT^VSS (SEQ ID NO:301)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-17, включая сигнальный пептид:

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
GAGGTGCAGTTGCGGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAA
GTTGCTCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAGACTACTATATACACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGATAATGGTG
AAAGTACATATGTCCCGAAGTTCAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCA
TCCAACACAGCCTACCTACAACCTCAGAAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCATCTA
TTATTGTGGGAGAGAGGGGCTCGACTATGGTGA^CTA^CTATGCTGTGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCGGTACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:302)

Ab-17 гуманизировали, чтобы создать Ab-18.

Ab-18.

Аминокислотная последовательность LC Ab-18, включая сигнальный пептид:

MDMRVPAQLLGLLLWLPGARCDIQLTQSPSFLSASVGD^RVTITCSVSSSSSSN^LHWYQ
QKPGKAPKLLIYGT^SNLASGVP^RSRFSGSGSGTEFTLTIS^SLQPEDFATYYCQ^QWTT^TYTF
GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-18, включая сигнальный пептид:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG
CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTCTGAGCGCGAGCTGG
GCGATCGCGTGACCATTA^CCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG
CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGCGCCGAAACTGCTGATTATGGCACCAG
CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT
TTACCTGACCATTA^GCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTGCGACCTATTATGGCAGC
AGTGGACCAACCTATACTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAATTA^AACGT (SEQ
ID NO:304)

Аминокислотная последовательность HC Ab-18, включая сигнальный пептид:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFN^IKDY^IHWVR
QAPGQGLEWMGRID^PDN^GESTYVPKFQ^GRVMTMTDTSTAYMELRSLRSDDTAVY^Y
CAREGLDYGDY^AAVDYWGQGLTV^VSS (SEQ ID NO:305)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-18, включая сигнальный пептид:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGT
GCGCCAGGCGCGGGCCAGGCCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACG
GCGAAAGCACCTATGTCCGAAATTTCAAGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACC
AGCACCAGCACC^GCGTATATGGA^ACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG
GGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

Аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи Ab-18 (без сигнальной последовательности):

DIQLTQSPSFLSASVGDRTVITCSVSSSISSNLHWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLASGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQWTTTYTFGQGTKLEIKR (SEQ ID NO:368)

Последовательность ДНК варибельного домена легкой цепи Ab-18 (без сигнальной последовательности):

GATATTACAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
GACCATACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC
AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG
AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCCTGAC
CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA
CCACCTATACCTTTGGCCAGGCGACCAAACTGGAAATTAACGT (SEQ ID NO:369)

Аминокислотная последовательность варибельного домена тяжелой цепи Ab-18 (без сигнальной последовательности):

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE
STYVPKFQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDYYAVDYWG
QGTLLVTVSS (SEQ ID NO:370)

Последовательность ДНК варибельного домена тяжелой цепи Ab-18 (без сигнальной последовательности):

GAAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
AAGTGAGCTGCAAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATTCATTGGGTG
CGCAGGCGCGCGGCCAGGGCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACGG
CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTTAGGGCGCGTGACCATGACCACCGATACCA
GCACCAGCACCGCTATATGGAAGTGCAGCAGCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
TATTATTGCGCGCGCAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTGG
GGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

Ab-19.

Аминокислотная последовательность LC Ab-19, включая сигнальный пептид:

MMSSAQFLGLLLCFQGTTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVNISCRAŠQDISSYLNWYQQK
PDGTVKLLIYŠTSRLNŠGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQQDIKHPTFGGG
TKLELKR (SEQ ID NO:307)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-19, включая сигнальный пептид:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG
TCAACATCAGCTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAACTGGTATCAG
CAGAAACCAGATGGAAGTCTTAACTCCTGATCTACTCCACATCAAGATTAACTC
AGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACTAT
TAGCAACCTGGCACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGATATTAAGC
ATCCGACGTTCTGGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

Аминокислотная последовательность HC Ab-19, включая сигнальный пептид:

MEWIWIFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYMHWVKQ
KPGQGLEWIGYINPYNDDEYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMDLSSLTSEGSAYYYCA
RSIYYDAPFAFWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:309)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-19, включая сигнальный пептид:

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTCCTCCTGTGAGGAAGTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTACATTCAGTACTACATTATGCACTGGGTGAA
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATTAATCCTTACAATGATG
ATACTGAATACAATGAGAAAGTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGATCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG
ACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:310)

Ab-19 гуманизировали, чтобы создать антитело 20 (также называемое в данном описании Ab-20) и антитело 23 (также называемое в данном описании Ab-23).

Ab-20.

IqG4-вариант.

Аминокислотная последовательность LC Ab-20, включая сигнальный пептид:

MMSSAQFLGLLLCFQGTTRCDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISSYLNWYQQK
PGKAPKLLIYŠTSRLNŠGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-20, включая сигнальный пептид:

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG
TCAACATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTACTTCCCGTTTGAATAGTG
GGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTCTACTCTCAACATCA
GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTCAACAGGATATTAACACC
CTACGTTCTGGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

Аминокислотная последовательность HC Ab-20, включая сигнальный пептид:

MEWIIWIFLLSGTAGVHSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYMHWVRQ
APQGQLEWMGYINPYNDDEYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RSIYYDAPFAFYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:313)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-20, включая сигнальный пептид:

ATGGAATGGATCTGGATATTCTCTTCTCCTCTGTCAGGAAGTGCAGGTGTCCACTCT
 GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA
 GGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTTACCTTACCGACTATATTATGCACTGGGTGCG
 TCAGGCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATGGGCTATATCAACCTTATAATGATG
 ACACCGAATACAACGAGAAGTTCAAGGGCCGTGTACGATTACCGCGGACAAATCC
 ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGCGCTCTGAGGACACGGCCGTGTA
 TTAAGTGTGCGCGTTTCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGG
 GACTCTGGTCACAGTCTCGAGC (SEQ ID NO:349)

Ab-23.

IqG2-вариант. Легкая цепь.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-

23:

1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS
 51 TSRLNSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG
 101 TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
 151 NALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
 201 SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:341)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-23:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-23, включая сигнальный пептид:

1 MDMRVPALQL GLLLLWLRGA RCDIQMTQSP SLSASVGDR VTITCRASQD
 51 ISSYLNWYQQ KPGKAPKLLI YTSRLNSGV PSRFSGSGSG TDFLTISLL
 101 QPEDFATYYC QQDIKHPTFG QGKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
 151 ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL
 201 TLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO:343)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-23, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

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

Тяжелая цепь.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-

23:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
 51 INPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI
 101 YYVDAPFAYW GQGLTLTVSS **ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK**
151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
201 YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
251 MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTTPLMLDSD
401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID
 NO:345)

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-23 без лизина на карбоксильном конце:

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
 51 INPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI
 101 YYVDAPFAYW GQGLTLTVSS **ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK**
151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
201 YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
251 MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTTPLMLDSD
401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID
 NO:396)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-23:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-23, включая сигнальный пептид:

1 MDWTWRILFL VAAATGAHSE VQLVQSGAEV KKPSSSVKVS CKASGFTFTD
 51 YIMHWVRQAP GQGLEWMGYI NPYNDDEYN EKFKGRVTIT ADKSTSTAYM
 101 ELSSLRSED AVYYCARSIY YYDAPFAYWG QGLTLTVSSA STKGPSVFPL
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPVLQSSG
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDPKPSN TKVDKTVR KCCVECPPCA
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 401 SNGQPENNYK TTPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRLWQQGNV FSCSVMHLEA
 451 HNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO:347)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-23, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGACTGGA CCTGGAGGAT CCTCTTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGTCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTAC CTTCACCGAC
 151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GGTCAAGGGC TTGAGTGGAT
 201 GGGCTATATC AACCTTATA ATGATGACAC CGAATACAA GAGAAAGTCA
 251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG
 351 TTCGATTAT TACTACGATG CCCCCTTTGC TTAAGGGGC CAAGGGACTC
 401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCCATCGGT CTTCCTCTG
 451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCC TGGGCTGCCT
 501 GGTCAAGGAC TACTTCCCCG AACCGGTGAC GGTGTCTGTG AACTCAGGCG
 551 CTCTGACCAG CGGCGTGAC ACCTTCCAG CTGTCTACA GTCCTCAGGA
 601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC
 651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGACAGT TGAGCGCAAA TGTGTGTGCG AGTGCCACC GTGCCAGCA
 751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCTC TCCCCCAA AACCCAAGGA
 801 CACCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGACG
 851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG
 901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC
 951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG
 1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCATC
 1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAAC CACAGGTGTA
 1101 CACCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
 1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
 1201 AGCAATGGG AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA
 1251 CTCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCGTG GACAAGAGCA
 1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
 1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCG GTAAG (SEQ ID
 NO:348)

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в варибельной области тяжелой цепи Ab-23 показаны ниже.

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

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

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

Последовательности CDR варибельной области легкой цепи Ab-23:

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

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

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

Варибельные домены Ab-23.

Аминокислотная последовательность варибельного домена легкой цепи Ab-23 (без сигнальной последовательности):

DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQDIS SYLNWYQKP GKAPKLLIYS
 TRLNSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ DIKHPTFGQG
 TKVEIK (SEQ ID NO:364)

Последовательность ДНК варибельного домена легкой цепи Ab-23 (без сигнальной последовательности):

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

Аминокислотная последовательность варибельного домена тяжелой цепи Ab-23 (без сигнальной последовательности):

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA
 PGQGLEWMGYINPYNDTEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED
 TAVYYCARSIIYYDAPFAYW GQGTLLTVSS (SEQ ID NO:366)

Последовательность ДНК варибельного домена тяжелой цепи Ab-23 (без сигнальной последовательности):

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA
 GGTC TCCTGCAAGG CTCTGGTTT TACCTTACC GACTATATTATGCACTGGT
 GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTATATCAACCCTT
 ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCGGTGTCACGATT
 ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGCG
 CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATTTATTACTACG
 ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCTAGT (SEQ ID
 NO:367)

Ab-21.

Аминокислотная последовательность LC Ab-21, включая сигнальный пептид:

MKSQTQVFVYMLLWLSGVEGDIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVFTAVAWYQ
QKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPLT
 FGAGTKLELKR (SEQ ID NO:315)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-21, включая сигнальный пептид:

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTGTCTGGTGTGAA
 GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG
 GGTCAACATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA
 ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA
 CTGGAGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
 TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT
 ATCCTCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

Аминокислотная последовательность HC Ab-21, включая сигнальный пептид:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVOLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYMHVW
KQRPEQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGKASITDTSSNTAYLQLSSLTSEDNAVYYCA
 YDAGDPAWFTYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:317)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-21, включая сигнальный пептид:

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
 GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGCCTTAGTCA
 GTTGTCTGCAAAGCTTCTGGCTTCAATATTAAGACTACTATATGCACTGGGTGAA
 GCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTGAGAATGGTG
 ATATTATATATGACCCGAAGTCCAGGGCAAGGCCAGTATAACAACAGACACATCC
 TCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGACACTGCCGTCTAT
 TACTGTGCTTACGATGCTGGTGACCCCGCTGGTTTACTTACTGGGGCCAAGGGACT
 CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:318)

Ab-21 гуманизировали, получая Ab-22.

Ab-22.

Аминокислотная последовательность LC Ab-22, включая сигнальный пептид:

MDMRVPAQLLGLLLWLRGARCIDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVFTAVAW
YQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSYP
 LTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:319)

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-22, включая сигнальный пептид:

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG
 CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG
 GCGATCGCGTGACCAATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG
 TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGCGCAGCAC
 CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
 CCCTGACCAATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGT
 ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGAAATTAACGT (SEQ
 ID NO:320)

Аминокислотная последовательность HC Ab-22, включая сигнальный пептид:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYMHVW
RQAPGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC
 AYDAGDPAWFTYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:321)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-22, включая сигнальный пептид:

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATA
 CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
 AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAAGATTATTATATGATTGGGT
 GCGCCAGGCGCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCAATTGATCCGGAAC
 GCGCATATTATTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACC
 AGCACCAGCACCAGCTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
 GTATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGG
 CACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:322)

Аминокислотная последовательность вариабельного домена легкой цепи Ab-22 (без сигнальной последовательности):

DIQMTQSPSS LSASVGDRT ITCKASQDVF TAVAWYQQKPGKAPKLLIYW
 ASTRHTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQYSSYPLTFGG
 GTKVEIKR (SEQ ID NO:336)

Последовательность ДНК вариабельного домена легкой цепи Ab-22 (без сигнальной последовательности):

GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
 GACCAATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCGTGGTATCAGC
 AGAAACCGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC
 GCGGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCAT
 TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT
 ATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ ID NO:337)

Аминокислотная последовательность вариабельного домена тяжелой цепи Ab-22 (без сигнальной последовательности):

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGFNIK DYIMHWVRQA
 PGQGLEWIGRIDPENGDIY DPKFQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD
 TAVYYCAYDAGDPAWFTYWG QGTLTVTVSS (SEQ ID NO:338)

Последовательность ДНК варибельного домена тяжелой цепи Ab-22 (без сигнальной последовательности):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
 AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAAGATTATTATGCATTGGGTG
 CGCCAGGCGCCGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGATTGATCCGGAACG
 GCGATATTATTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCTGACCATGACCACCGATACCA
 GCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGCAGCGCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
 TATTATTGCGCGTATGATGCGGGCGATCCGGCGTGGTTTACCTATTGGGGCCAGGGC
 ACCCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:339).

Для Ab-18, Ab-20 и Ab-22 константная область легкой цепи каппа человека показана ниже:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
 SKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* (SEQ ID NO:325)

и константная область тяжелой цепи гамма-4 человека показана ниже:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
 GLYSLSSVTPVSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPFLGGPSV
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
 TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
 MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
 WQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK* (SEQ ID NO:326)

Шарнирная область содержит мутацию Ser-241-Pro, чтобы повысить стабильность шарнира (Angal S. et al., (1993), Mol. Immunol, 30(1), 105-108).

Ab-24.

Последовательности LC и HC антитела 24 (также называемого в данном описании Ab-24) показаны ниже.

Легкая цепь.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-24:

1 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT IACKASQSVD YDGTSYMNWY QQKPGQPPKL
 51 LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNIH PVEEEDITTY YCQSNEDPF
 101 TFGGGTKLEI *KRADAAPT*VS *IFPPSSEQLT* SGGASVVCFL NNFYPKDINV
 151 *KWKIDG*SERQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
 201 *THKTSTSPIV* KSFNRNEC (SEQ ID NO:350)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) LC Ab-24:

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

Аминокислотная последовательность LC Ab-24, включая сигнальный пептид:

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

Последовательность нуклеиновой кислоты LC Ab-24, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGAGACAG ACACAATCCT GCTATGGGTG CTGCTGCTCT GGGTTCCAGG
 51 CTCCACTGGT GACATTGTGT TGACCCAGTC TCCAGCTTCT TTGGCTGTGT
 101 CTCTAGGGCA GAGGGCCACC ATCGCCTGCA AGGCCAGCCA AAGTGTGTAT
 151 TATGATGGTA CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC
 201 ACCCAAACCTC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG
 251 CCAGGTTTAG TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA
 351 GGATCCGTTT ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AAACGGGCTG
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACTTCT ACCCAAAGA
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAAG TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
 701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:356)

Тяжелая цепь Ab-24.

Аминокислотная последовательность зрелой формы (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-24:

1 QVQLQQPGTE LVRPGTSVKL SCKASGYIFT TYWMNWVKQR PGQGLEWIGM
 51 IHPSASEIRL DQKFKDKATL TLDKSSSTAY MHLSGPTSVD SAVYYCARSG
 101 EWGSM DYWGQ GTSVTVSSAK *TPPSVYPLA PGSAAQTNSM VTLGCLVKGY*
 151 *FPPEVTVTWN GSSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS STWPSETVTC*
 201 *NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP KPKDVLITIL*
 251 *TPKVTCTVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE*
 301 *LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPTPPK*
 351 *EQMAKDKVSL TCMITDFPPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF*
 401 *IYSKLVQKS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK* (SEQ ID NO:357)

Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая зрелую форму (с удаленным сигнальным пептидом) HC Ab-24:

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

Аминокислотная последовательность HC Ab-24, включая сигнальный пептид:

1 MGWSSILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT
 51 YWMNWVKQR PGQGLEWIGM IHPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM
 101 HLSGPTS VDS AVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TPSVYPLAP
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWN GSSLSSGVHTF PAVLQSDLYT
 201 LSSSVTPSS TWPSETVTN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITILT PKVTCVVDI SKDDPEVQFS WFDVDDVEVHT
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AAFPAPIEKT
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPTPPKE QMAKDKVSLT CMITDFPED ITVEWQWNGQ
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLVQKSN WEAGNTFTCS VLHEGLHNHH
 451 TEKSLSHSPG K (SEQ ID NO:362)

Последовательность нуклеиновой кислоты HC Ab-24, включая последовательность, кодирующую сигнальный пептид:

1 ATGGGATGGA GCTCTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
 51 CCACTCCAG GTCCAACAC AGCAGCCTGG GACTGAGCTG GTGAGGCCTG
 101 GAACCTCAGT GAAGTTGTCC TGTAAGGCTT CTGGCTACAT CTCACCAACC
 151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGCATGATT CATCCTTCCG CAAGTGAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTC
 251 AGGACAAGGC CACATTGACT CTTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG
 301 CACCTCAGCG GCCCGACATC TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGGTCAAGGA ACCTCAGTCA
 401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCCT
 451 GGATCTGCTC CCCAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA
 501 GGGCTATTTC CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAACCTCT GGATCCCTGT
 551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT
 601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT
 651 CACCTGCAAC GTTGCCCAACC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA
 701 TTGTGCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCAGAA
 751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCAAAG CCAAGGATG TGCTACCAT
 801 TACTCTGACT CTAAGGTCA CGTGTGTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG
 851 ATCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA
 901 GTCAGACGC AACCCCGGGA GGAGCAGTTC AACAGCACTT TCCGCTCAGT
 951 CAGTGAACCT CCCATCATGC ACCAGGACTG GCTCAATGGC AAGGAGTTCA
 1001 AATGCAGGGT CAACAGTGCA GCTTCCCTG CCCCCATCGA GAAAACCATC
 1051 TCCAAAACCA AAGGCAGACC GAAGGCTCCA CAGGTGTACA CCATTCCACC
 1101 TCCCAAGGAG CAGATGGCCA AGGATAAAGT CAGTCTGACC TGCATGATAA
 1151 CAGACTTCTT CCCTGAAGAC ATTAAGTGTG AGTGGCAGTG GAATGGGCAG
 1201 CCAGCGGAGA ACTACAAGAA CACTCAGCCC ATCATGGACA CAGATGGCTC
 1251 TCACTCATC TACAGCAAGC TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCAACAT
 1351 ACTGAGAAGA GCCTCTCCCA CTCTCTGGT AAATGA (SEQ ID NO:363)

Последовательности CDR в варибельной области легкой цепи Ab-24 показаны ниже.

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

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

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

Последовательности CDR в варибельной области тяжелой цепи Ab-24 показаны ниже.

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

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

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

В таблице 1, приведенной ниже, показаны идентификационные номера SEQ ID NO и аминокислотные последовательности CDR антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24. L1, L2 и L3 относятся к CDR 1, 2 и 3 легкой цепи, а H1, H2 и H3 относятся к CDR 1, 2 и 3 тяжелой цепи согласно системе нумерации Кабата (Rabat et al., 1987 in Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services, NIH, USA).

Таблица 1

SEQ ID NO	ОПИСАНИЕ	АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
54	Ab-A и Ab-1 CDR-L1	QSSQSVYDNNWLA
55	Ab-A и Ab-1 CDR-L2	DASDLAS
56	Ab-A и Ab-1 CDR-L3	QGAYNDVIYA
51	Ab-A и Ab-1 CDR-H1	SYWMN
52	Ab-A и Ab-1 CDR-H2	TIDSGRRTDYASWAKG
53	Ab-A и Ab-1 CDR-H3	NWNL
60	Ab-B CDR-L1	SASSVSFVD
61	Ab-B CDR-L2	RTSNLGF
62	Ab-B CDR-L3	QQRSTYPPT
57	Ab-B CDR-H1	TSGMGVG
58	Ab-B CDR-H2	HIWWDDVKRYNPVLKS
59	Ab-B CDR-H3	EDFDYDEEYAMDY
48	Ab-C CDR-L1	KASQSVVDYDGSYMN
49	Ab-C CDR-L2	AASNLES
50	Ab-C CDR-L3	QQSNEDPWT
45	Ab-C CDR-H1	DCYMN
46	Ab-C CDR-H2	DINPFNGGTTYNQKFKG
47	Ab-C CDR-H3	SHYYFDGRVPWDAMDY
42	Ab-D CDR-L1	QASQGTSLNLN
43	Ab-D CDR-L2	GSSNLED
44	Ab-D CDR-L3	LQHSYLPYT

39	Ab-D CDR-H1	DHYMS
40	Ab-D CDR-H2	DINPYSGETTYNQKFKG
41	Ab-D CDR-H3	DDYDASPFAY
275	Ab-2 CDR-L1	RASSSVYYMH
276	Ab-2 CDR-L2	ATSNLAS
277	Ab-2 CDR-L3	QQWSSDPLT
287	Ab-2 CDR-H1	DYFIH
288	Ab-2 CDR-H2	RLDPEDGESDYAPKFQD
289	Ab-2 CDR-H3	EDYDGTYYTFFPY
278	Ab-3 и Ab-15 CDR-L1	SVSSTISSNHLH
279	Ab-3 и Ab-15 CDR-L2	GTSNLAS
280	Ab-3 и Ab-15 CDR-L3	QQWSSYPLT
290	Ab-3 и Ab-15 CDR-H1	DFYLH
291	Ab-3 и Ab-15 CDR-H2	RIDPENGDTLYDPKFQD
292	Ab-3 и Ab-15 CDR-H3	EADYFHDGTSYWYFDV
78	Ab-4 и Ab-5 CDR-L1	RASQDISNYLN
79	Ab-4 и Ab-5 CDR-L2	YTSRLLS
80	Ab-4 и Ab-5 CDR-L3	QQGDTLPYT
245	Ab-4 и Ab-5 CDR-H1	DYNMH
246	Ab-4 и Ab-5 CDR-H2	EINPNSSGGAGYNQKFKG
247	Ab-4 и Ab-5 CDR-H3	LGYYDDIYDDWYFDV
81	Ab-6 CDR-L1	RASQDISNYLN
99	Ab-6 CDR-L2	YTSRLHS
100	Ab-6 CDR-L3	QQGDTLPYT
248	Ab-6 CDR-H1	DYNMH
249	Ab-6 CDR-H2	EINPNSSGGAGYNQKFKG
250	Ab-6 CDR-H3	LVYDGSYEDWYFDV
101	Ab-7 CDR-L1	RASQVITNYLY
102	Ab-7 CDR-L2	YTSRLHS
103	Ab-7 CDR-L3	QQGDTLPYT
251	Ab-7 CDR-H1	DYNMH
252	Ab-7 CDR-H2	EINPNSSGGAGYNQKFKG
253	Ab-7 CDR-H3	LGYYVGNIEDWYFDV
104	Ab-8 CDR-L1	RASQDISNYLN
105	Ab-8 CDR-L2	YTSRLLS
106	Ab-8 CDR-L3	QQGDTLPYT
254	Ab-8 CDR-H1	DYNMH
255	Ab-8 CDR-H2	EINPNSSGGAGYNQKFKG
256	Ab-8 CDR-H3	LGYYDDIYDDWYFDV
107	Ab-9 CDR-L1	RASQDISNYLN
108	Ab-9 CDR-L2	YTSRLFS
109	Ab-9 CDR-L3	QQGDTLPYT
257	Ab-9 CDR-H1	DYNMH
258	Ab-9 CDR-H2	EINPNSSGGAGYNQKFKG
259	Ab-9 CDR-H3	LGYYDDIYDDWYFDV
110	Ab-10 CDR-L1	RASQDISNYLN
111	Ab-10 CDR-L2	YTSRLLS
112	Ab-10 CDR-L3	QQGDTLPYT
260	Ab-10 CDR-H1	DYNMH
261	Ab-10 CDR-H2	EINPNSSGGAGYNQKFKG
262	Ab-10 CDR-H3	LGYYDDIYDDWYFDV
281	Ab-11 и Ab-16 CDR-L1	RASSSISYIH
282	Ab-11 и Ab-16 CDR-L2	ATSNLAS
283	Ab-11 и Ab-16 CDR-L3	QQWSSDPLT

293	Ab-11 и Ab-16 CDR-H1	DYYIH
294	Ab-11 и Ab-16 CDR-H2	RVDPDNGETEFAPKFPQ
295	Ab-11 и Ab-16 CDR-H3	EDYDGTWTFPY
113	Ab-12 CDR-L1	RASQDISNYLN
114	Ab-12 CDR-L2	YTSTLQS
115	Ab-12 CDR-L3	QQGDTLPYT
263	Ab-12 CDR-H1	DYNMH
264	Ab-12 CDR-H2	EINPNSGGSGYNQKFKG
265	Ab-12 CDR-H3	LGYYGNYEDWYFDV
284	Ab-13 и Ab-14 CDR-L1	RASSSVTSSYLN
285	Ab-13 и Ab-14 CDR-L2	STSNLAS
286	Ab-13 и Ab-14 CDR-L3	QQYDFFPST
296	Ab-13 и Ab-14 CDR-H1	DYYMN
297	Ab-13 и Ab-14 CDR-H2	DINPYNDTNTYHFKFG
298	Ab-13 и Ab-14 CDR-H3	ETAVITTNAMD
116	Ab-17 и Ab-18 CDR-L1	SVSSSISSNLH
237	Ab-17 и Ab-18 CDR-L2	GTSNLAS
238	Ab-17 и Ab-18 CDR-L3	QQWTTTYT
266	Ab-17 и Ab-18 CDR-H1	DYYIH
267	Ab-17 и Ab-18 CDR-H2	RIDPDNGESTYVPKFQ
268	Ab-17 и Ab-18 CDR-H3	EGLDYGDIYAVDY
239	Ab-19, Ab-20 и Ab-23 CDR-L1	RASQDISSYLN
240	Ab-19, Ab-20 и Ab-23 CDR-L2	STSLNS
241	Ab-19, Ab-20 и Ab-23 CDR-L3	QQDIKHPT
269	Ab-19, Ab-20 и Ab-23 CDR-H1	DYIMH
270	Ab-19, Ab-20 и Ab-23 CDR-H2	YINPYNDTTEYNEKFKG
271	Ab-19, Ab-20 и Ab-23 CDR-H3	SIYYDAPFAY
242	Ab-21 и Ab-22 CDR-L1	KASQDVFTAVA
243	Ab-21 и Ab-22 CDR-L2	WASTRHT
244	Ab-21 и Ab-22 CDR-L3	QQYSSYPLT
272	Ab-21 и Ab-22 CDR-H1	DYYMH
273	Ab-21 и Ab-22 CDR-H2	RIDPENGDIYDPKFQ
274	Ab-21 и Ab-22 CDR-H3	DAGDPAWFTY
351	Ab-24 CDR-L1	KASQSVDDYDGTSMN
352	Ab-24 CDR-L2	AASNLES
353	Ab-24 CDR-L3	QQSNEDPFT
358	Ab-24 CDR-H1	TYWMN
359	Ab-24 CDR-H2	MIHPSASEIRLDQKFKD
360	Ab-24 CDR-H3	SGEWGSMY

Олигонуклеотид или полипептид входит в объем изобретения, если он имеет аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентична по меньшей мере одной из CDR, указанной в табл. 1 выше; и/или CDR связывающего склеростин агента, который перекрестно блокирует связывание по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24 со склеростином, и/или связывание которого со склеростином перекрестно блокируется по меньшей мере одним из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24; и/или CDR связывающего склеростин агента в том случае, когда связывающий агент может блокировать ингибирующее действие склеростина в анализе минерализации, основанном на клетках (т.е. нейтрализующего склеростин связывающего агента); и/или CDR связывающего склеростин агента, который связывается с эпитопом петли 2; и/или CDR связывающего склеростин агента, который связывается с эпитопом T20.6; и/или CDR связывающего склеростин агента, который связывается с эпитопом, "производным T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)".

Связывающие склеростин агенты в виде полипептидов и антител входят в объем изобретения, если они имеют аминокислотные последовательности, которые по меньшей мере на 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичны вариативной области по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24 и перекрестно блокируют связывание по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24 со склеростином, и/или их связывание со склеростином перекрестно блокируется по меньшей мере одним из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24; и/или они могут блокировать ингибирующее действие склеростина в анализе минерализации, основанном на клетках (т.е. нейтрализующий склеростин связывающий агент); и/или связываются с эпитопом петли 2; и/или связываются с эпитопом T20.6; и/или связываются с эпитопом, "производным T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)".

Полинуклеотиды, кодирующие связывающие склеростин агенты, входят в объем изобретения, если

они имеют полинуклеотидные последовательности, которые по меньшей мере на 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% идентичны полинуклеотиду, кодирующему вариабельную область по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24, и при этом кодируемые связывающие склеростин агенты перекрестно блокируют связывание по меньшей мере одного из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24 со склеростином, и/или их связывание со склеростином перекрестно блокируется по меньшей мере одним из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D, Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6, Ab-7, Ab-8, Ab-9, Ab-10, Ab-11, Ab-12, Ab-13, Ab-14, Ab-15, Ab-16, Ab-17, Ab-18, Ab-19, Ab-20, Ab-21, Ab-22, Ab-23 и Ab-24; и/или они могут блокировать ингибирующее действие склеростина в анализе минерализации, основанном на клетках (т.е. нейтрализующий склеростин связывающий агент); и/или связываются с эпитопом петли 2; и/или связываются с эпитопом T20.6; и/или связываются с эпитопом, "производным T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)".

Антитела согласно изобретению могут иметь аффинность связывания со склеростином человека, меньше или равную 1×10^{-7} М, меньше или равную 1×10^{-8} М, меньше или равную 1×10^{-9} М, меньше или равную 1×10^{-10} М, меньше или равную 1×10^{-11} М или меньше или равную 1×10^{-12} М.

Аффинность связывающего агента, такого как антитело или партнер в связывании, а также степень, в которой связывающий агент (такой как антитело) ингибирует связывание, могут быть определены специалистом в данной области с использованием обычных способов, например, способов, описанных Scatchard et al. (Ann. NY Acad. Sci. 51:660-672 (1949)), или на основе резонанса поверхностного плазмона (SPR; BIAcore, Biosensor, Piscataway, NJ). В случае резонанса поверхностного плазмона молекулы-мишени иммобилизуют на твердой фазе и подвергают воздействию лигандов в подвижной фазе, проходящей через проточную ячейку. Если происходит связывание лиганда с иммобилизованной мишенью, то локальный показатель преломления изменяется, приводя к изменению угла SPR, который можно контролировать в реальном времени, регистрируя изменения интенсивности отраженного света. Можно анализировать скорости изменения сигнала SPR, получая кажущиеся константы скорости для фаз ассоциации и диссоциации реакции связывания. Отношение указанных значений дает кажущуюся константу равновесия (аффинность) (см., например, Wolff et al., Cancer Res. 53:2560-65 (1993)).

Антитело согласно настоящему изобретению может относиться к любому классу иммуноглобулинов, например, IgG, IgE, IgM, IgD или IgA. Оно может быть получено или извлечено из организма животного, например, птиц (например, цыпленка) и млекопитающих, которые включают без ограничения мышь, крысу, хомячка, кролика или другого грызуна, корову, лошадь, овцу, козу, верблюда, человека или другого примата. Антитело может представлять собой интернализирующееся антитело. Получение антител в общем описано в публикации патента США № 2004/0146888 A1.

Анализы для характеристики.

В описанных выше способах получения антител согласно изобретению, включая операции по введению CDR специфичных Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D и антител 1-24 (Ab-1 - Ab-24) в новые каркасы и/или константные области, существуют подходящие анализы для отбора требуемых антител или связывающих агентов (т.е. анализы для определения аффинности связывания со склеростином; анализы перекрестного блокирования; основанный на BIAcore "анализ конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека"; анализ, основанный на клетках MC3T3-E1; анализы in vivo).

Анализы связывания эпитопов.

Природная форма склеростина человека представляет собой 190-аминокислотный гликопротеид со структурой цистинового узла (фиг. 8 и 9). Кроме структуры цистинового узла белок характеризуется наличием трех петель, названных петлей 1, петлей 2 и петлей 3. Склеростин человека подвергали протеолитическому расщеплению, чтобы получить фрагменты. Коротко, используя различные протеазы, включая трипсин, aspN и lysC, получали фрагменты с разными сайтами расщепления и разного размера. Определяли последовательности и массу различных пептидов склеростина человека. Оценивали защиту антителами, чтобы определить влияние на доступность протеолизу, включая маскирование разрезаемых сайтов и изменение пептидов. Наконец осуществляли основанный на BIAcore "анализ конкурентного связывания эпитопов пептидов склеростина человека".

Воздействие на склеростин трипсином приводило к получению картины пептидных фрагментов, которая суммирована на фиг. 13. Фрагменты названы T19.2, T20, T20.6 и T21-22. Как схематично показано на фиг. 19B, эпитоп T20.6 представляет собой комплекс из четырех отдельных пептидных последовательностей, которые связаны тремя дисульфидными связями области цистинового узла. Два пептида связаны двумя дисульфидными связями. Другие два пептида связаны одной дисульфидной связью, которая на схеме пересекает первые два полипептида.

Эпитоп T20.6, который был образован при расщеплении трипсином, сохраняет структуру цистинового узла природного полипептида и узнается антителами Ab-C и Ab-D. Производное эпитопа T20.6 состоит из области цистинового узла и аминокислот 58-64, 73-81, 112-117 и 138-141, положения которых в

последовательности указаны согласно SEQ ID NO: 1. Данный производный эпитоп показан на фиг. 21. Эпитоп, содержащий область цистинового узла, может иметь одну или несколько аминокислот, которые присутствуют в эпитопе T20.6 (фиг. 19B), но отсутствуют в эпитопе, производном от T20.6 (фиг. 21).

Другую содержащую эпитоп область идентифицировали в области петли 2 склеростина человека (фиг. 19A), и она узнается антителами Ab-A и Ab-B. Эпитоп петли 2 содержит аминокислоты 86-111 последовательности SEQ ID NO: 1 (C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSPGDFRC5, SEQ ID NO:6).

Стерически по отношению к полноразмерному склеростину с последовательностью SEQ ID NO: 1 структура, содержащая петлю 2, определяется на одном конце дисульфидной связью между цистеином в положении 86 (C4) и цистеином в положении 144 (C8), а на другом конце - дисульфидной связью между цистеином в положении 111 (C5) и цистеином в положении 57 (C1).

Пептиды, образованные при расщеплении aspN склеростина человека, показаны на фиг. 12. На фигуре указанные пептиды обозначены AspN14.6, AspN18.6 и AspN22.7-23.5 и также упоминаются в данном описании как N14.6, N18.6 и N22.7-23.5 соответственно.

Одна группа антител имеет специфичную картину связывания с некоторыми эпитопами, которая наблюдается в основном на Вiasoge "анализе конкурентного связывания эпитопов пептидов склеростина человека". Коротко, антитело предварительно инкубируют с тестируемым эпитопом в концентрациях, которые будут насыщать сайты связывания эпитопа на антителе. Затем антитело экспонируют со склеростинном, связанным с поверхностью чипа. После проведения соответствующих процедур инкубации и промывки устанавливают картину конкурентного связывания. Как показано на фиг. 18, взятое в качестве примера антитело Ab-D связывается с молекулами склеростина, связанными с поверхностью чипа. Предварительная инкубация антитела Ab-D со склеростинном уменьшала связывание антитела со склеростинном на чипе почти до нуля. Предварительная инкубация с пептидом, состоящим из эпитопа T19.2, показала, что T19.2 не конкурирует со склеростинном за связывание с антителом. Однако предварительная инкубация с любым из эпитопов, обозначенных T20, T20.6, T21-22 или N22.7-23.5, отменяла большую часть связывания антитела со склеростинном на чипе. Напротив, предварительная инкубация антитела с любым из эпитопов, обозначенных T19.2, N14.6 или N18.6, не отменяла способность антитела связываться со склеростинном. Вторым, взятым в качестве примера антителом с таким профилем связывания (фиг. 17) является Ab-C.

Таким образом, антитело Ab-D является иллюстративным и типичным антителом из группы антител, которые связываются с эпитопами T20, T20.6, T21-22 и N22.7-23.5 и имеют минимальное регистрируемое связывание с эпитопами T19.2, N14.6 и N18.6, которое измеряли по способности блокировать связывание антитела со склеростинном. Антитела, имеющие такую характерную картину связывания, могут иметь или не иметь общую аминокислотную последовательность в одной или нескольких областях молекулы антитела. Сходство антител определяют функционально, например, по способности связываться со склеростинном после предварительной инкубации с каждым из описанных выше эпитопов. Антитела, которые имеют картину связывания, сходную или идентичную с картиной связывания антитела Ab-D, включены в объем изобретения. Под термином "сходную" подразумевают, например, что антитело будет проявлять связывание с каждым из полипептидов T20, T20.6, T21-22 и N22.7-23.5, при этом указанное связывание будет специфично конкурентно исключать по меньшей мере на 50% связывание антитела со склеростинном, которое могло при других обстоятельствах происходить в отсутствие предварительной инкубации со склеростинном или пептидом склеростина. Антитело также будет проявлять слабое или не будет проявлять регистрируемого связывания с полипептидами T19.2, N14.6 и N18.6, приводя к уменьшению на 30% или меньше связывание, которое могло бы происходить в отсутствие предварительной инкубации со склеростинном или пептидом склеростина.

Например, не имея намерения связывать наблюдения с конкретным механизмом, полагают, что картина связывания антитела, показанная на фиг. 18, свидетельствует, что область эпитопа, с которой связывается антитело Ab-D и другие антитела, имеющие картину связывания эпитопа Ab-D, состоит из полипептида, содержащего область цистинового узла склеростина.

Таким образом, как указано в данном описании и показано на фиг. 19B, иллюстративный эпитоп T20.6 содержит четыре пептидных цепи, связанных тремя отдельными дисульфидными связями. Пептидная цепь SAKPVTELVLC3SGQC4GPAR (SEQ ID NO:3) связана с пептидной цепью LVASC7KC8KRLTR (SEQ ID NO:5) дисульфидными связями между C3 и C7 и между C4 и C8. Пептидная цепь DVSEYSC1RELHFTR (SEQ ID NO:2) связана с пептидной цепью WWRPSGPDFRC5IPDRYR (SEQ ID NO:4) дисульфидной связью между C1 и C5. Полипептиды с последовательностями SEQ ID NO: 3 и 5 остаются связанными с полипептидами SEQ ID NO: 2 и 4 в стерической конструкции, при этом связь C1-C5 пересекает плоскость связей C4-C8 и C3-C7 и расположена между ними, как показано на фиг. 19B.

Как указано в данном описании и показано на фиг. 21, приведенный в качестве примера эпитоп, являющийся производным эпитопа T20.6, содержит четыре пептидных цепи, связанных тремя отдельными дисульфидными связями. Пептидная цепь SAKPVTELVLC3SGQC4 (SEQ ID NO:70) связана с пептидной цепью LVASC7KC8 (SEQ ID NO:71) дисульфидными связями между C3 и C7 и между C4 и C8. Пептидная

цепь C1RELHFTR (SEQ ID NO:72) связана с пептидной цепью C5IPDRYR (SEQ ID NO:73) дисульфидной связью между C1 и C5. Полипептиды SEQ ID NO: 70 и 71 остаются связанными с полипептидами SEQ ID NO: 72 и 73 в пространственной конструкции, при этом C1-C5-связь пересекает плоскость связей C4-C8 и C3-C7 и расположена между ними, как показано на фиг. 21.

Антитело Ab-A является иллюстративным и типичным представителем второй группы антител, которые имеют характерную картину связывания с пептидами склеростина человека, которая отличается от картины связывания, полученной для антител Ab-C и Ab-D. Ab-A и группа антител, которую оно представляет, связываются с эпитопом N22.7-23.5 и имеют минимальное регистрируемое связывание с эпитопами T19.2, T20, T20.6, T21-22, N14.6 или N18.6, которое измеряли по способности блокировать связывание антитела со склеростином (фиг. 15). Вторым типичным антителом с таким профилем связывания (фиг. 16) является Ab-B. Антитела, имеющие указанную характерную картину связывания, могут иметь или могут не иметь общей аминокислотной последовательности в одной или нескольких областях молекулы антитела. Сходство антител определяют функционально, например, по способности связываться со склеростином после предварительной инкубации с каждым из описанных выше эпитопов. Антитела, которые имеют картину связывания, сходную или идентичную с картиной связывания антитела Ab-A, включены в объем изобретения. Под термином "сходную" подразумевают, например, что антитело будет проявлять связывание с полипептидом N22.7-23.5, при этом указанное связывание будет специфично конкурентно исключать по меньшей мере на 50% связывание антитела со склеростином, которое могло бы при других обстоятельствах происходить в отсутствие предварительной инкубации со склеростином или пептидом склеростина. Антитело также будет проявлять слабое или не будет проявлять регистрируемого связывания с полипептидами T19.2, T20, T20.6, T21-22, N14.6 и N18.6, приводя к уменьшению на 30% или меньше связывание, которое могло бы происходить в отсутствие предварительной инкубации со склеростином или пептидом склеростина.

Например, не имея намерения связывать наблюдения с конкретным механизмом, полагают, что картина связывания антитела, показанная на фиг. 15, свидетельствует о том, что область эпитопа, с которой связывается антитело Ab-A и другие антитела, имеющие картину связывания с эпитопом антитела Ab-A, состоят из полипептида, содержащего область петли 2 склеростина. Таким образом, как указано в данном описании и изображено на фиг. 19A, область петли 2 может быть описана как линейный пептид, но он приобретает третичную структуру в том случае, когда присутствует в нативном склеростине или в содержащей цистиновый узел части склеростина, в которой сохраняется нативная структура с дисульфидными связями. Линейная или третичная структура эпитопа петли 2 может влиять на связывание с ним антитела, как обсуждается в примерах. Область петли 2 может содержать следующую аминокислотную последовательность: C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5 (SEQ ID NO:6) "C4" относится к остатку цистеина, расположенному в положении 86 относительно последовательности SEQ ID NO: 1. "C5" относится к остатку цистеина, расположенному в положении 111 относительно последовательности SEQ ID NO: 1. В нативном белке склеростина C4 связан с цистеином в положении 144 (C8) дисульфидной связью, а C5 связан с цистеином в положении 57 (C1) дисульфидной связью. Эпитопы, полученные из области петли 2, включают

CGPARLLPNAIGRGKWWRPS (SEQ ID NO:63); GPARLLPNAIGRGKWWRPSG (SEQ ID NO:64); PARLLPNAIGRGKWWRPSGP (SEQ ID NO:65); ARLLPNAIGRGKWWRPSGPD (SEQ ID NO:66); RLLPNAIGRGKWWRPSGPDF (SEQ ID NO:67); LLPNAIGRGKWWRPSGPDFR (SEQ ID NO:68) и LPNAIGRGKWWRPSGPDFRC (SEQ ID NO:69).

Анализы перекрестного блокирования.

Термины "перекрестно блокировать", "перекрестно блокированный" и "перекрестное блокирование" используют в данном описании взаимозаменяемо, что в отношении способности антитела или другого связывающего агента может препятствовать связыванию других антител или связывающих агентов со склеростином.

Степень, в которой антитело или другой связывающий агент способен препятствовать связыванию другого антитела или агента со склеростином, и, следовательно, можно говорить о том, что он перекрестно блокирует согласно изобретению, можно определить, используя анализы конкурентного связывания. В одном особенно подходящем количественном анализе применяют устройство Biacore, которое может измерять степень взаимодействий, используя методику, основанную на резонансе поверхностного плазмона. В другом подходящем количественном анализе перекрестного блокирования используют способ, основанный на ELISA, чтобы измерить конкуренцию между антителами или другими связывающими агентами в отношении их связывания со склеростином.

Анализ перекрестного блокирования BIACORE.

Далее, в общем, описан подходящий анализ Biacore для определения того, имеет ли место перекрестное блокирование антителом или другим связывающим агентом, или способны ли они к перекрестному блокированию согласно изобретению. Для удобства описание относится к двум антителам, но будет понятно, что анализ можно использовать с любыми связывающими склеростин агентами, описанными в

данной публикации. Устройство Biacore (например, Biacore 3000) применяют согласно рекомендациям производителя.

Таким образом, в одном анализе перекрестного блокирования склеростин связывают с чипом Biacore CM5, используя стандартную химическую реакцию связывания амина, чтобы получить покрытую склеростином поверхность. Обычно 200-800 резонансных единиц склеростина связывают с чипом (количество, которое дает легко измеряемые уровни связывания, но которое легко насыщается при используемых концентрациях тестируемого реагента).

Два антитела (называемых A* и B*), оцениваемых в отношении из способности перекрестно блокировать друг друга, смешивают в молярном соотношении сайтов связывания один к одному в подходящем буфере, получая смесь для тестирования. При расчете концентраций на основе сайтов связывания предполагают, что молекулярная масса антитела представляет собой общую молекулярную массу антитела, разделенного на ряд связывающих склеростин сайтов на данном антителе.

Концентрация каждого антитела в смеси для тестирования должна быть достаточно высокой, чтобы легко насытить сайты связывания для данного антитела на молекулах склеростина, иммобилизованных на чипе Biacore. Антитела в смеси содержатся в одной и той же молярной концентрации (на основе сайтов связывания), и такая концентрация, как правило, может составлять от 1,00 до 1,5 микромоль (на основе сайтов связывания).

Также готовят отдельные растворы, содержащие только антитело A* и только антитело B*. Антитело A* и антитело B* в указанных растворах должны быть в одном и том же буфере и в одинаковых концентрациях в виде смеси для тестирования.

Смесь для тестирования пропускают над покрытым склеростином чипом Biacore и регистрируют общее количество связывания. Затем чип обрабатывают так, чтобы удалить связанные антитела, не повреждая связанный с чипом склеростин. Обычно это осуществляют посредством обработки чипа 30 mM HCl в течение 60 с.

Затем раствор, содержащий только антитело A*, пропускают над покрытой склеростином поверхностью и количественно регистрируют связывание. Чип снова обрабатывают, чтобы удалить все связанные антитела, не повреждая связанный с чипом склеростин.

Затем раствор, содержащий только антитело B*, пропускают над покрытой склеростином поверхностью и количественно регистрируют связывание.

Затем рассчитывают максимальное теоретическое связывание смеси антитела A* и антитела B* и суммарное связывание антител при пропускании над покрытой склеростином поверхностью по отдельности. Если фактически зарегистрированное связывание смеси меньше, чем указанный теоретический максимум, то два антитела перекрестно блокируют друг друга.

Таким образом, в общем, перекрестно блокирующим антителом или другим связывающим агентом согласно изобретению является антитело или другой связывающий агент, который будет связываться со склеростином в указанном выше анализе перекрестного блокирования Biacore так, что во время анализа и в присутствии второго антитела или другого связывающего агента согласно изобретению регистрируемое связывание составляет от 80 до 0,1% (например, от 80 до 4%) от максимального теоретического связывания, в частности от 75 до 0,1% (например, от 75 до 4%) от максимального теоретического связывания и более предпочтительно от 70 до 0,1% (например, от 70 до 4%) от максимального теоретического связывания (которое определено выше) двух антител или связывающих агентов в комбинации.

Описанный выше анализ Biacore является первичным анализом, используемым для определения того, блокируют ли перекрестно антитела или другие связывающие агенты друг друга согласно изобретению. В редких случаях конкретные антитела или другие связывающие агенты могут не связываться со склеростином, связанным посредством химической реакции аминов с чипом Biacore CM5 (такие случаи возникают, когда соответствующий сайт связывания на склеростине замаскирован или нарушен в результате связывания с чипом). В таких случаях перекрестное блокирование можно определить с использованием варианта склеростина, содержащего метку, например, His-меченный на N-конце склеростин (R & D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005, № в каталоге 1406-ST-025). В указанной конкретной форме анти-His-антитело может быть связано с чипом Biacore, и затем His-меченный склеростин может быть пропущен по поверхности чипа и может улавливаться анти-His-антителом. Анализ перекрестного блокирования можно осуществлять по существу как описано выше, за исключением того, что после каждого цикла регенерации чипа новый His-меченный склеростин нужно снова наносить на покрытую анти-His-антителом поверхность. Кроме примера, приведенного для использования His-меченного на N-конце склеростина, альтернативно можно использовать His-меченный на C-конце склеростин. Кроме того, для таких анализов перекрестного блокирования можно использовать другие комбинации меток и связывающих метки белков, которые известны в данной области (например, метка HA с анти-HA-антителами; метка FLAG с анти-FLAG-антителами; биотиновая метка со стрептавидином).

Анализ перекрестного блокирования, основанный на ELISA.

Ниже, в общем, описан анализ ELISA для определения того, осуществляет ли антитело против склеростина или другой связывающий склеростин агент перекрестное блокирование или способен ли он к перекрестному блокированию согласно изобретению. Для удобства описаны два антитела (Ab-X и Ab-

Y), но будет понятно, что анализ можно использовать с любыми связывающими склеростин агентами, описанными в данной публикации.

Общий принцип анализа заключается в покрывании антителом против склеростина лунок в планшете для ELISA. Избыточное количество второго, потенциально перекрестно блокирующего антитела против склеростина добавляют в растворе (т.е. несвязанным с планшетом для ELISA). Затем в лунки добавляют ограниченное количество склеростина. Антитело, которым покрыты лунки, и антитело в растворе конкурируют за связывание ограниченного количества молекул склеростина. Планшет промывают, чтобы удалить склеростин, который не был связан антителом, которым покрывали лунки, а также удалить второе антитело, находящееся в растворе, а также любые комплексы, образованные между вторым, находящимся в растворе антителом и склеростином. Затем измеряют количество связанного склеростина, используя подходящий реагент для выявления склеростина. Антитело в растворе, которое способно перекрестно блокировать нанесенное в качестве покрытия антитело, будет способно вызывать уменьшение количества молекул склеростина, которое нанесенное в качестве покрытия антитело может связывать по сравнению с количеством молекул склеростина, которое нанесенное в качестве покрытия антитело может связывать в отсутствии второго, находящегося в растворе антитела.

Данный анализ более подробно описан ниже для Ab-X и Ab-Y. В том случае, когда в качестве Ab-X выбрано иммобилизованное антитело, им покрывают лунки планшета для ELISA, затем планшеты блокируют подходящим раствором для блокирования, чтобы минимизировать неспецифичное связывание реагентов, которые добавляют позже. Затем в планшет для ELISA добавляют избыточное количество Ab-Y, так, чтобы количество молей связывающих склеростин сайтов Ab-Y на лунку было по меньшей мере в 10 раз больше, чем количество молей связывающих склеростин сайтов антитела Ab-X, используемого на лунку во время покрывания планшета для ELISA. Затем добавляют склеростин так, чтобы количество молей склеростина, добавляемого в лунку, было по меньшей мере в 25 раз меньше, чем количество молей связывающих склеростин сайтов антитела Ab-X, которое использовали для покрывания каждой лунки. После инкубации в течение подходящего периода времени планшет для ELISA промывают и добавляют реагент для регистрации склеростина, чтобы измерить количество склеростина, специфично связываемого нанесенным в виде покрытия антителом против склеростина (в данном случае Ab-X). Фоновый сигнал для анализа определяют в виде сигнала, получаемого в лунках, покрытых антителом (в данном случае Ab-X), содержащих второе антитело в растворе (в данном случае Ab-Y), буфер для склеростина отдельно (т.е. без склеростина) и реагенты для выявления склеростина. Сигнал позитивного контроля в анализе определяют как сигнал, получаемый в лунках, покрытых антителом (в данном случае Ab-X), содержащих только буфер для второго антитела в растворе (т.е. без второго антитела в растворе), склеростин и реагенты для выявления склеростина. Анализ ELISA необходимо осуществлять таким образом, чтобы сигнал позитивного контроля был по меньшей мере в 6 раз выше фонового сигнала.

Чтобы избежать артефактов (например, в значительной степени отличающихся аффинностей антител Ab-X и Ab-Y по отношению к склеростину) в результате выбора антител, которые используют в качестве покрывающего антитела или используют в качестве второго антитела (конкурента), необходимо провести анализ перекрестного блокирования в двух формах:

- 1) форма 1: когда Ab-X является антителом, которым покрывают планшет для ELISA, и Ab-Y является конкурирующим антителом, которое находится в растворе; и
- 2) форма 2: когда Ab-Y является антителом, которым покрывают планшет для ELISA, а Ab-X является конкурирующим антителом, которое находится в растворе.

Ab-X и Ab-Y определяют как перекрестно блокирующие, если при анализе либо в форме 1, либо в форме 2 антитело против склеростина, находящееся в растворе, способно вызывать уменьшение от 60 до 100%, в частности от 70 до 100% и более предпочтительно от 80 до 100% сигнала определения склеростина (т.е. количества склеростина, связанного антителом, используемым для покрывания) по сравнению с сигналом определения склеростина, получаемым в отсутствие антитела против склеростина в растворе (т.е. в лунках с позитивным контролем).

Пример такого основанного на ELISA анализа перекрестного блокирования можно найти в примере 7 ("анализ перекрестного блокирования, основанный на ELISA").

Основанный на клетках анализ нейтрализации.

Минерализацию клетками остеобластной линии в культуре, либо первичных клеток, либо клеточных линий, используют в качестве модели остеогенеза *in vitro*. Для того чтобы произошла минерализация требуется примерно от одной до шести недель, начиная с индукции дифференцировки клеток остеобластной линии одним или несколькими агентами дифференцировки. Общая последовательность событий включает пролиферацию клеток, дифференцировку, образование внеклеточного матрикса, созревание матрикса и, наконец, отложение минерального вещества, которое относится к кристаллизации и/или отложению фосфата кальция. Указанную последовательность событий, начиная с пролиферации и дифференцировки клеток и заканчивая отложением минерального вещества, в данном описании называют минерализацией. Результатом анализа является измерение кальция (минерала).

Клетки MC3T3-E1 (Sudo H., Kodama H.-A., Amagai Y., Yamamoto S., Kasai S., 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol.

96:191-198) и субклоны исходной клеточной линии могут образовывать минерал в культуре при выращивании в присутствии дифференцирующих агентов. Такие субклоны включают MC3T3-E1-BF (Smith E., Redman R., Logg C., Coetzee G., Kasahara N., Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J. Biol. Chem. 275:19992-20001). Как в случае субклона MC3T3-E1-BF, так и в случае исходных клеток MC3T3-E1 склеростин может ингибировать одно или несколько событий из последовательности событий, приводящих к отложению минерала и включающих отложение минерала (т.е. склеростин ингибирует минерализацию). Антитела против склеростина, которые способны нейтрализовать ингибирующую активность склеростина, обеспечивают возможность минерализации культуры в присутствии склеростина, так что наблюдается статистически значимое увеличение отложения фосфата кальция (измеряемого по кальцию) по сравнению с количеством кальция, измеряемого в группе, обрабатываемой только склеростином (т.е. без антитела). Антитела, используемые в экспериментах с использованием основанного на клетках анализа минерализации, показанных на фиг. 22, 23 и 24, имеют молекулярные массы около 145 кД и имеют по 2 сайта связывания склеростина в молекуле антитела.

При осуществлении анализа с целью определения того, может ли конкретное антитело против склеростина или связывающий агент против склеростина нейтрализовать склеростин (т.е. является ли связывающим агентом), необходимо, чтобы количество склеростина, используемого в анализе было равно минимальному количеству склеростина, которое вызывает по меньшей мере 70% статистическое значимое уменьшение отложения фосфата кальция (измеряемое по кальцию) в группе, обработанной только склеростином, по сравнению с количеством кальция, измеряемого в группе без склеростина. Нейтрализующее антитело против склеростина или нейтрализующий связывающий агент против склеростина определяют как антитело или связывающий агент, который вызывает статистически значимое увеличение отложения фосфата кальция (измеряемого по кальцию) по сравнению с количеством кальция, измеряемого в группе, обработанной только склеростином (т.е. без антитела, без связывающего агента). Чтобы определить, является ли антитело против склеростина или связывающий агент против склеростина нейтрализующим или не является, необходимо, чтобы количество антитела против склеростина или связывающего агента против склеростина, используемое в анализе, было таким, чтобы имел место избыток по количеству молей связывающих сайтов на лунку по сравнению с количеством молей склеростина на лунку. В зависимости от эффективности антитела кратный избыток, который может требоваться, может составлять 24, 18, 12, 6, 3 или 1,5, и специалисту известны обычные практические способы тестирования более чем одной концентрации связывающего агента. Например, очень эффективное нейтрализующее антитело против склеростина или нейтрализующий связывающий агент против склеростина будут способны нейтрализовать склеростин даже при наличии менее чем 6-кратного избытка количества молей сайтов связывания склеростина в лунке по сравнению с количеством молей склеростина в лунке. Менее эффективное нейтрализующее антитело против склеростина или нейтрализующий связывающий агент против склеростина будет способен нейтрализовать склеростин только при 12-, 18- или 24-кратном избытке. Связывающие склеростин агенты во всем диапазоне эффективности являются подходящими в качестве нейтрализующих склеростин агентов. Примеры основанных на клетках анализов минерализации подробно описаны в примере 8.

Антитела против склеростина и их производные, которые могут нейтрализовать склеростин человека, и связывающие склеростин агенты, которые могут нейтрализовать склеростин человека, можно использовать для лечения состояний/расстройств человека, которые вызваны, связаны или приводят по меньшей мере к одному из симптомов: низкому остеогенезу, низкой минеральной плотности костей, низкому содержанию минеральных веществ в костях, низкой костной массе, низкому качеству костей и низкой прочности костей.

Анализ нейтрализации *in vivo*.

Увеличение различных параметров, связанных или являющихся результатом стимуляции нового остеогенеза, можно измерить в результате тестирования *in vivo* связывающих склеростин агентов, чтобы идентифицировать такие связывающие агенты, которые способны нейтрализовать склеростин и таким образом способны вызывать стимуляцию нового остеогенеза. Такие параметры включают различные анаболические маркеры сыворотки [например, остеокальцин, PINP (N-концевой пропептид проколлагена типа I)], гистоморфометрические маркеры остеогенеза (например, поверхность остеобластов/поверхность кости; скорость остеогенеза/поверхности кости; толщина трабекулярной кости), минеральную плотность костей, содержание минеральных веществ в костях, костную массу, качество костей и прочность костей. Нейтрализующий связывающий склеростин агент определяют как агент, способный вызывать статистически значимое увеличение по сравнению с обработанными наполнителем животными любого параметра, связанного или являющегося результатом стимуляции нового остеогенеза. Такое тестирование *in vivo* можно осуществить на любом подходящем животном (например, мышь, крыса, обезьяна). Пример такого тестирования *in vivo* можно найти в примере 5 ("Тестирование *in vivo* моноклональных антител против склеростина").

Хотя аминокислотная последовательность склеростина не на 100% идентична среди разных видов млекопитающих (например, склеростин мыши не на 100% идентичен склеростину человека), специали-

сту в данной области будет понятно, что связывающий склеростин агент, который может нейтрализовать склеростин некоторых видов (например, мыши) *in vivo* и который также может связывать склеростин человека *in vitro*, с высокой долей вероятности способен нейтрализовать склеростин человека *in vivo*. Таким образом, такой связывающий склеростин человека агент (например, антитело против склеростина человека) может быть применим для лечения состояний/расстройств человека, которые вызваны, связаны или приводят по меньшей мере к одному из симптомов: низкому остеогенезу, низкой минеральной плотности костей, низкому содержанию минеральных веществ в костях, низкой костной массе, низкому качеству костей и низкой прочности костей. Мыши, у которых использовали гомологичную рекомбинацию, чтобы делетировать ген склеростина мыши и вместо него встроить ген склеростина человека (т.е. мыши, нокаутированные геном склеростина человека или мыши, нокаутированные SOST человека), могли бы быть примером дополнительной системы *in vivo*.

Предлагаются фармацевтические композиции, содержащие один из описанных выше связывающих агентов, таких как по меньшей мере одно из антител Ab-A, Ab-B, Ab-C, Ab-D и Ab-1-Ab-24 к склеростину человека, вместе с фармацевтически или физиологически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем. Фармацевтические композиции и способы лечения описаны в заявке, одновременно находящейся на рассмотрении, с регистрационным № 10/868497, поданной 16 июня 2004, которая притязает на приоритет на основании заявки с регистрационным № 60/478977, обе заявки включены в данное описание в виде ссылки.

Разработка подходящих доз и схем лечения для применения конкретных композиций, описанных в данной публикации при различных режимах лечения, включая, например, подкожное, пероральное, парентеральное, внутривенное, интраназальное и внутримышечное введение, и препаратов хорошо известна в данной области, и некоторые из них кратко обсуждаются ниже в целях иллюстрации.

В случае некоторых применений фармацевтические композиции, описанные в данной публикации, могут быть доставлены в результате перорального введения животному. В таком случае указанные композиции могут быть приготовлены с использованием инертного разбавителя или усваиваемого съедобного носителя, или они могут быть заключены в желатиновую капсулу с твердой или мягкой оболочкой, или их можно прессовать в таблетки, или они могут быть введены непосредственно с пищевыми продуктами.

В некоторых случаях будет желательна доставка фармацевтических композиций, раскрытых в данном описании, подкожно, парентерально, внутривенно, внутримышечно или даже внутрибрюшинно. Такие способы хорошо известны специалисту в данной области, и некоторые из них дополнительно описаны, например, в патентах США № 5543158; 5641515 и 5399363. В некоторых вариантах растворы активных соединений в виде свободного основания или фармакологически приемлемых солей могут быть приготовлены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Также могут быть приготовлены дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и применения указанные препараты, как правило, будут содержать консервант, чтобы предотвратить рост микроорганизмов.

Иллюстративные фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления непосредственно перед приемом стерильных инъекционных растворов или дисперсий (например, см. патент США № 5466468). Во всех случаях форма должны быть стерильной и должна быть текучей в такой степени, чтобы легко проходить через шприц. Она должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и тому подобные), их подходящие смеси и/или растительные масла. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, посредством применения покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или за счет применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного. Во многих случаях предпочтительным будет включение средств для достижения изотоничности, например сахаров или хлорида натрия. Длительное всасывание инъекционных композиций можно достичь в результате применения в композиции средств, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

В одном варианте для парентерального введения в водном растворе раствор при необходимости должен быть соответствующим образом забуферен, и жидкий растворитель сначала делают изотоничным, используя достаточное количество соли или глюкозы. Такие конкретные водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. В этой связи стерильная водная среда, которую можно применять, будет известна специалистам в данной области в свете настоящего описания. Например, одна доза может быть растворена в 1 мл изотоничного раствора NaCl и либо добавлена к 1000 мл жидкости для подкожного введения, либо инъецирована в предполагаемое место инфузии (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed., p. 1035-1038 и

1570-1580). Некоторые изменения дозы обязательно будут иметь место в зависимости от состояния субъекта, подвергаемого лечению. Кроме того, для введения человеку препараты, конечно, предпочтительно должны удовлетворять требованиям стерильности, пирогенности и стандартам общей безопасности и чистоты, которые требуются ведомством FDA по биологическим стандартам.

В другом варианте осуществления изобретения композиции, раскрытые в данном описании, могут быть приготовлены в нейтральной форме или в форме соли. Иллюстративные фармацевтически приемлемые соли включают кислотнo-аддитивные соли (образованные свободными аминогруппами белка), которые образованы неорганическими кислотами, такими как, например, хлористоводородная или фосфорная кислоты, или такими органическими кислотами, как уксусная, щавелевая, винная, миндальная и тому подобные. Также могут быть получены соли, образованные свободными карбоксильными группами, с неорганическими основаниями, такими как, например, гидроксиды натрия, калия, аммония, кальция или железа, и с такими органическими основаниями, как изопропиламин, триметиламин, гистидин, прокаин и тому подобные. После приготовления растворы будут введены таким образом, который совместим с дозированным препаратом, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным.

Носители, кроме того, могут включать любой из растворителей, дисперсионных сред, наполнителей, покрытий, разбавителей, антибактериальных и противогрибковых средств, средств для изотоничности и средств, замедляющих всасывание, буферов, растворов носителей, суспензий, коллоидов и тому подобного. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением случаев, когда какая-либо обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, их применение в терапевтических композициях предусмотрено. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции. Фраза "фармацевтически приемлемый" относится к молекулярным единицам и композициям, которые не вызывают аллергической или сходной неблагоприятной реакции при введении человеку.

В некоторых вариантах используют липосомы, нанокapsулы, микрочастицы, липидные частицы, везикулы и тому подобное для введения композиций согласно настоящему изобретению в подходящие клетки-хозяева/организмы. В частности, композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены для доставки инкапсулированными в липидную частицу, липосому, везикулу, наносферу или наночастицу или тому подобное. Альтернативно, композиции согласно настоящему изобретению могут быть связаны, либо ковалентно, либо нековалентно, с поверхностью таких носителей.

Образование и применение липосомных и подобных липосомам препаратов в качестве потенциальных носителей лекарственных средств, в общем, известно специалистам в данной области (см., например, Lasic, *Trends Biotechnol.* 16 (7):307-21, 1998; Takakura, *Nippon Rinsho* 56 (3):691-95, 1998; Chandran et al., *Indian J. Exp. Biol.* 35 (8):801-09, 1997; Margalit, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 12 (2-3):233-61, 1995; патенты США № 5567434; 5552157; 5565213; 5738868 и 5795587, каждый из которых специально включен в данное описание в виде ссылки в полном объеме). Применение липосом, по-видимому, не связано с аутоиммунными ответами или неприемлемой токсичностью после системной доставки. В некоторых вариантах липосомы образованы из фосфолипидов, которые диспергируют в водной среде и которые спонтанно образуют мультимеллярные концентрические двухслойные везикулы (также называемые мультимеллярными везикулами (MLV)).

Альтернативно, в других вариантах изобретение относится к фармацевтически приемлемым нанокapsулярным препаратам композиций согласно настоящему изобретению. Нанокapsулы, в общем, могут стабильным и воспроизводимым образом улавливать соединения (см., например, Quintanar-Guerrero et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24 (12):1113-28, 1998). Чтобы избежать побочных эффектов вследствие внутриклеточной перегрузки полимерами такие мельчайшие частицы (размером около 0,1 мкм) могут быть сконструированы с использованием полимеров, способных разрушаться *in vivo*. Такие частицы могут быть получены, как описано, например, в Couvreur et al., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 5(1):1-20, 1988; zur Muhlen et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 45(2):149-55, 1998; Zambaux et al., *J. Controlled Release* 50(1-3):31-40, 1998; и в патенте США № 5145684.

Кроме того, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть помещены в емкости вместе с упаковочным материалом, который содержит инструкции относительно применения таких фармацевтических композиций. Как правило, такие инструкции будут содержать ясные формулировки, описывающие концентрацию реагентов, а также в некоторых вариантах относительные количества эксципиентов или разбавителей (например, воды, физиологического раствора или PBS), которые могут быть необходимы для перерастворения фармацевтической композиции.

Вводимая доза может быть в диапазоне от 0,01 до 100 мг/кг массы тела. Как будет понятно специалисту в данной области, количество и частота введения, конечно, будут зависеть от таких факторов, как природа и тяжесть заболевания, подвергаемого лечению, требуемый ответ, состояние пациента и т.д. Обычно композиции можно вводить различными способами, которые указаны выше.

Увеличение содержания минеральных веществ в костях и/или минеральной плотности костей можно определить непосредственно, используя рентгеновское излучение (например, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию или "DEXA") или делая вывод на основании измерения: 1) маркеров

остеогенеза и/или активности остеобластов, таких как без ограничения специфичная для остеобластов щелочная фосфатаза, остеокальцин, пропептид С проколлагена типа I (PICP), общая щелочная фосфатаза (см. Cornier, Curr. Opin. in Rheu. 7:243(1995)) и N-концевой пропептид проколлагена I сыворотки (PINP), и/или 2) маркеров резорбции костей и/или активности остеокластов, включая без ограничения пиридинолин, дезоксипиридинолин, N-телопептид, гидроксипролин в моче, резистентные к тартрату кислые фосфатазы плазмы и галактозилгидроксизин; (см. Cornier, там же), TRAP 5b сыворотки (изоформа 5b резистентной к тартрату кислой фосфатазы) и поперечно связанный С-телопептид сыворотки (sCTXI). Количество костной массы также можно рассчитать на основе массы тела, или используя другие способы (см. Guinness-Hey, Metab. Bone Dis. Relat. Res. 5:177-181, 1984). Животных и, в частности, модели на животных используют в данной области для тестирования влияния композиций и способов согласно изобретению, например, на параметры потери костной массы, резорбции кости, остеогенеза, прочности костей или минерализации костей, которые имитируют состояния при таких заболеваниях человека, как остеопороз и остеопения. Примеры таких моделей включают модель на крысах с удаленными яичниками (Kalu, D.N., The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. Bone and Mineral 15:175-192 (1991); Frost, H.M. and Jee, W.S.S. On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. Bone and Mineral 18:227-236 (1992); и Jee, W.S.S. and Yao, W., Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. J. Musculoskel. Neuron. Interact. 1:193-207 (2001)).

Конкретные состояния, которые можно лечить композициями согласно настоящему изобретению, включают дисплазии, при которых наблюдается аномальный рост и развитие кости, и широкое множество причин остеопении, остеопороза и потери костной массы. Типичные примеры таких состояний включают ахондроплазию, ключично-черепной дизостоз, экондроматоз, фиброзную дисплазию, болезнь Гоше, гипофосфатемический рахит, синдром Марфана, множественные наследственные экзостозы, нейрофиброматоз, несовершенный остеогенез, остеопетроз, остеопойкилоз, склеротические повреждения, псевдоартроз и пиогенный остеомиелит, заболевание периодонта, индуцированную противосудорожными средствами потерю костной массы, первичный и вторичный гиперпаратиреозидизм, синдромы семейного гиперпаратиреозидизма, индуцированную невесомостью потерю костной массы, остеопороз у мужчин, постклимактерическую потерю костной массы, остеоартрит, нефрогенную остео дистрофию, инфильтративные заболевания костей, потерю массы костей ротовой полости, остеонекроз челюсти, ювенильную форму болезни Педжета, мелореостоз, метаболические заболевания костей, мастоцитоз, серповидноклеточную анемию/заболевание, связанную с трансплантацией органа потерю костной массы, связанную с трансплантацией почки потерю костной массы, системную красную волчанку, анкилозирующий спондилит, эпилепсию, поражения кожи у детей ревматического происхождения, талассемию, мукополисахаридозы, болезнь Фабри, псевдотернеровский синдром, синдром Дауна, синдром Кляйнфельтера, проказу, болезнь Пертеса, подростковый идиопатический сколиоз, многосистемное воспалительное заболевание у детей, синдром Винчестера, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемическое заболевание костей (такое как болезнь Легга-Кальве-Пертеса, регионарный мигрирующий остеопороз), анемические состояния, состояния, вызванные стероидами, индуцированную глюкокортикоидами потерю массы костей, индуцированную гепарином потерю массы костей, заболевания костного мозга, цингу, недостаточное питание, дефицит кальция, идиопатическую остеопению или остеопороз, врожденную остеопению или остеопороз, алкоголизм, хроническое заболевание печени, постклимактерическое состояние, хронические воспалительные состояния, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, воспалительный колит, болезнь Крона, олигоменорею, аменорею, беременность, сахарный диабет, гипертиреозидизм, расстройства щитовидной железы, расстройства паратиреоидной железы, болезнь Кушинга, акромегалию, гипогонадизм, лишение подвижности или бездействие, синдром симпатической рефлекторной дистрофии, регионарный остеопороз, остеомалицию, потерю костной массы, связанную с заменой сустава, связанную с ВИЧ потерю костной массы, потерю костной массы, связанную со снижением уровня гормона роста, потерю костной массы, связанную с кистозным фиброзом, фиброзную дисплазию, связанную с химиотерапией потерю костной массы, индуцированную опухолью потерю костной массы, связанную со злокачественной опухолью потерю костной массы, потерю костной массы при гормональном разрушении, множественную миелому, индуцированную лекарственными средствами потерю костной массы, нервную анорексию, связанную с заболеванием потерю массы костей лицевого черепа, связанную с заболеванием потерю массы костей черепа, связанную с заболеванием потерю костной массы челюсти, связанную с заболеванием потерю костной массы черепа и потерю костной массы, связанную с космическим полетом. Кроме того, состояния относятся к потере массы костей, связанной со старением, включая потерю массы лицевых костей, связанную со старением, потерю массы костей черепа, связанную со старением, потерю костной массы челюсти, связанную со старением, и потерю массы костей черепа, связанную со старением.

Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть применимы для улучшения исходов ортопедических процедур, процедур, проводимых на зубах, имплантационной хирургии, замены сустава, костной пластики, косметической хирургии на костях и восстановления костей, например, сращения переломов, заживления несросшихся переломов, заживления при медленном срастании и реконструкции лица. Одну или несколько композиций можно вводить предварительно, во время и/или после

процедуры, замены, трансплантации, хирургии или восстановления.

Изобретение также относится к диагностическому набору, содержащему по меньшей мере один связывающий агент против склеростина согласно настоящему изобретению. Связывающим агентом может быть антитело. Кроме того, такой набор необязательно может содержать один или несколько из следующих компонентов:

- (1) инструкции по применению одного или нескольких связывающих агентов для скрининга, диагностики, прогнозирования, терапевтического контроля или любой комбинации указанных применений;
- (2) меченый партнер для связывания связывающего агента против склеростина;
- (3) твердая фаза (например, полоска с реагентом), на которой иммобилизован связывающий агент(ы) против склеростина; и
- (4) этикетка или вкладыш, на котором указано разрешение контролирующего органа для скринингового, диагностического, прогностического или терапевтического применения или любой их комбинации.

Если не предлагается меченый партнер для связывания со связывающим агентом(ами), то сам связывающий агент(ы) может быть меченым одним или несколькими регистрируемыми маркерами, например, хемилюминесцентным, ферментным, флуоресцентным или радиоактивным остатком.

Следующие примеры предлагаются с целью иллюстрации, а не для ограничения.

Примеры

Пример 1.

Рекомбинантная экспрессия склеростина.

Рекомбинантный склеростин человека/SOST коммерчески доступен из R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 № в каталоге 1406-ST-025). Кроме того, рекомбинантный склеростин мыши/SOST коммерчески доступен из R&D Systems (Minneapolis, MN, USA; 2006 № в каталоге 1589-ST-025).

Альтернативно, различные виды склеростина могут быть временно экспрессированы в клетках 293T или 293EBNA, адаптированных к культивированию в суспензии без сыворотки. Трансфекции могут быть осуществлены в культурах объемом 500 мл или 1 л. Следующие реагенты и материалы доступны из Gibco BRL (в настоящее время Invitrogen, Carlsbad, CA). Номера в каталоге перечислены в скобках: бессывороточная среда DMEM (21068-028); DMEM/F12 (3:1) (21068/11765); 1X добавка инсулин-трансферрин-селен (51500-056); 1X пенициллин-стрептомицин-глутамин (10378-016); 2 mM L-глутамин (25030-081); 20 mM HEPES (15630-080); 0,01% плуроник F68 (24040-032). Коротко, клеточный инокулят ($5,0\text{--}10,0 \times 10^5$ клеток/мл $\times$ объем культивирования) центрифугируют при 2500 об/мин в течение 10 мин при 4°C, чтобы удалить кондиционированную среду.

Клетки ресуспендируют в бессывороточной среде DMEM и снова центрифугируют при 2500 об/мин в течение 10 мин при 4°C. После отсасывания раствора для промывки клетки ресуспендируют в среде роста [DMEM/F12 (3:1) + 1X добавка инсулин-трансферрин-селен + 1X пенициллин-стрептомицин-глутамин + 2 mM L-глутамин + 20 mM HEPES + 0,01% плуроник F68] во вращающемся флаконе для культивирования объемом 1 или 3 л. Культуру во флаконе ставят на магнитную мешалку при 125 об/мин, которую помещают во влажный инкубатор, в котором поддерживают 37°C и 5% CO₂. Экспрессирующуюся плазмидную ДНК млекопитающих (например, pCDK3.1, pCER4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA), содержащую полную кодирующую область (и стоп-кодон) склеростина с консенсусной последовательностью Козака (например, CCACC) непосредственно с 5'-стороны от стартового кодона ATG подвергают реакции образования комплекса с реагентом для трансфекции в конической пробирке объемом 50 мл.

Комплекс ДНК-реагент для трансфекции может быть получен в 5-10% конечного объема культуры в бессывороточной среде DMEM или OPTI-MEM. Реагенты для трансфекции, которые могут быть использованы в таких целях, включают X-tremeGene RO-1539 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN), FuGene6 (Roche Applied Science, Indianapolis, IN), липофектамин 2000 (Invitrogen, Carlsbad, CA) и 293fectin (Invitrogen, Carlsbad, CA). Сначала в бессывороточную среду DMEM добавляют 1-5 мкг плазмидной ДНК/мл культуры, затем 1-5 мкл реагентов для трансфекции/мл культуры. Комплексы можно инкубировать при комнатной температуре в течение примерно 10-30 мин и затем добавить к клеткам во вращающемся флаконе. Трансфекция/экспрессия может быть осуществлена в течение 4-7 дней, после этого кондиционированную среду (CM) собирают центрифугированием при 4000 об/мин в течение 60 мин при 4°C.

Пример 2.

Очистка рекомбинантного склеростина.

Рекомбинантный склеростин очищали из клеток-хозяев млекопитающих следующим образом. Все процедуры очистки осуществляли при комнатной температуре. Одну схему очистки использовали для того, чтобы очистить различные виды склеростина, включая склеростин мыши и человека. В схеме очистки использовали аффинную хроматографию, а затем катионообменную хроматографию.

Хроматография на гепарине.

Кондиционированную среду (CM) от клеток-хозяев млекопитающих центрифугировали в центрифуге Beckman J6-M1 при 4000 об/мин в течение 1 ч при 4°C, чтобы удалить остатки клеток. Затем надо-

садок СМ фильтровали через стерильный фильтр 0,2 мкм. (В этот момент стерильно профильтрованную СМ необязательно можно оставить на хранение в замороженном виде вплоть до очистки). Если СМ была заморожена, то ее размораживали при указанных ниже температурах или комбинациях температур: 4°C, комнатная температура или теплая вода. После размораживания СМ фильтровали через стерильный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и необязательно концентрировали тангенциальной проточной ультрафильтрацией (TFF), используя мембрану с пределом отсека 10 кД. Концентрат СМ фильтровали через стерильный фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и затем наносили на высокоэффективную колонку с гепарином (гепарин-НР) (GE Healthcare, ранее Amersham Biosciences), уравновешенную в PBS. Альтернативно, профильтрованный надосадок СМ можно непосредственно наносить на колонку НР с гепарином, уравновешенную в PBS.

После нанесения колонку НР с гепарином промывали PBS вплоть до момента, когда оптическая плотность при 280 нм проходящего потока возвращалась к исходному уровню (т.е. к оптической плотности, измеренной перед нанесением надосадка СМ). Затем склеростин элюировали с колонки, используя линейный градиент от 150 мМ до 2 М хлорида натрия в PBS. Контролировали оптическую плотность элюата при 280 нм и собирали фракции, содержащие белок. Затем фракции анализировали в SDS-ПААГ, окрашенном Кумасси, чтобы идентифицировать фракции, содержащие полипептид, который мигрирует в области, соответствующей размеру гликозилированного склеростина. Соответствующие фракции с колонки объединяли, получая гепарин-НР-пул.

Катионообменная хроматография.

Склеростин, элюированный с колонки НР с гепарином, дополнительно очищали катионообменной хроматографией, используя носители для высокоэффективной хроматографии нормального давления (SPHP) (GE Healthcare, ранее Amersham Biosciences). Буфер, содержащий пул, полученный с колонки НР с гепарином, заменяли на PBS диализом, используя мембраны с пределом отсека по молекулярной массе 10000 (Pierce Slide-A-Lyzer). Затем диализованный пул с колонки НР с гепарином наносили на колонку для SPHP, уравновешенную в PBS. После нанесения колонку промывали PBS вплоть до момента, когда оптическая плотность при 280 нм проходящего потока возвращалась к исходному уровню.

Затем склеростин элюировали с SPHP-колонки, используя линейный градиент от 150 мМ до 1 М хлорида натрия в PBS. Контролировали оптическую плотность элюата при 280 нм и собирали элюированный склеростин по фракциям. Затем фракции анализировали в окрашенном Кумасси SDS-ПААГ, чтобы идентифицировать фракции, содержащие полипептид, который мигрирует в области, соответствующей размеру гликозилированного склеростина. Подходящие фракции с колонки объединяли, получая SPHP-пул.

Приготовление препарата.

После очистки SPHP-пул готовили в PBS посредством диализа, используя мембраны с пределом отсека по молекулярной массе 10000 (Pierce Slide-A-Lyzer). Если было необходимо концентрирование склеростина, то использовали центрифугирующее устройство (Amicon Centricon или Centriprep) с мембраной, имеющей предел отсека по молекулярной массе 10000. После приготовления склеростин фильтровали через стерильный 0,2 мкм-фильтр и хранили при 4°C или замораживали.

Пример 3.

ELISA-анализ связывания пептидов.

Синтезировали серии перекрывающихся пептидов (каждый пептид длиной примерно 20-25 аминокислот) на основе известной аминокислотной последовательности склеростина крысы (SEQ ID NO: 98). Пептиды конструировали так, чтобы все они содержали восстановленный остаток цистеина; дополнительный цистеин вводили на С-конце каждого из пептидов, которые не содержали цистеина в своей последовательности. Это давало возможность связывать пептиды с планшетами для анализа ковалентной связью, используя коммерчески доступные связывающие сульфгидрил планшеты (Costar), в концентрации 1 мкг/мл в фосфатно-солевом буфере (PBS: pH 6,5), содержащем 1 мМ EDTA. После инкубации в течение 1 часа при комнатной температуре планшеты три раза промывали PBS, содержащим 0,5% твин-20. Планшеты блокировали инкубацией с раствором PBS, содержащим 0,5% желатина из кожи рыб (Sigma), в течение 30 мин при комнатной температуре и затем три раза промывали в PBS, содержащем 0,5% твин-20.

Тестируемые антитела разбавляли до 1 мкг/мл в PBS, содержащем 0,5% желатина кожи рыб и инкубировали в покрытых пептидом планшетах в течение 1 ч при комнатной температуре. Избыточное антитело удаляли тремя промывками в PBS, 0,5% твин-20. Затем планшеты инкубировали с соответствующим вторым антителом, конъюгированным с пероксидазой хрена (соответствующим образом разбавленным в PBS, содержащем 0,5% твин-20) и способным связываться с представляющим интерес антителом. Затем планшеты три раза промывали: один раз PBS, содержащим 0,5% твин-20, и два раза PBS. Наконец, планшеты инкубировали хромогенным субстратом пероксидазы хрена (TMB-Stable Stop, RDI) в течение 5 мин при комнатной температуре, развитие окраски останавливали кислотой и измеряли оптическую плотность в планшетах при 450 нм.

Материалы.

Связывающие сульфгидрил планшеты Costar (VWR № 29442-278).

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

Блокирующий буфер: 1X PBS + 0,5% желатин кожи рыб (PBS из CS; желатин кожи рыб из Sigma № G 7765).

Буфер для промывки: 1X PBS + 0,5% твин-20.

Пептиды склеростина крысы.

Образцы антител: временное Ат, очищенное рекомбинантное Ат, сыворотка кролика и т.д.

Подходящее второе Ат: антитело козы против Ig кролика/мышы-HRP (Jackson Immuno Research, 115-036-072).

TMB-Stable Stop (RDI № RDI-TMBSX-1L).

0,5 M HCl.

Использовали следующие способы.

1. Планшеты покрывали 100 мкл/лунку пептида склеростина крысы, разбавленного в 1X PBS PH 6,5 + 1 mM EDTA, в концентрации 1 мкг/мл. Планшеты инкубировали 1 ч при комнатной температуре. (Планшеты следует использовать в течение 30 мин после открывания).

2. Планшеты промывали 3 раза буфером для промывки.

3. Планшеты блокировали 200 мкл/лунку блокирующего буфера. Планшеты инкубировали 30 мин при комнатной температуре.

4. Повторяли промывку, как описано в п.2.

5. Инкубировали планшеты с 50 мкл/лунку образцов, разбавленных в блокирующем буфере - титры сыворотки, начиная с 1:100; временное рекомбинантное Ат использовали неразбавленным; очищенное рекомбинантное Ат использовали в концентрации 1 мкг/мл (все образцы использовали в двух повторях). Планшеты инкубировали 1 ч при комнатной температуре.

6. Планшеты промывали, как описано в п.2.

7. Планшеты инкубировали с 50 мкл/лунку подходящего второго антитела (меченого HRP), разбавленного 1:1600 в блокирующем буфере. Планшеты инкубировали 1 ч при комнатной температуре.

8. Планшеты промывали 1 раз буфером для промывки, 2 раза - PBS.

9. Планшеты инкубировали с 50 мкл/лунку TMB 5 мин при комнатной температуре.

10. Реакцию останавливали 50 мкл/лунку 0,5 M HCl.

11. Планшеты регистрировали при длине волны 450 нм. Скрининг следующих пептидов проводили как описано выше:

QGWQAFKNDATETIIPGLREYPEPP (SEQ ID NO:82)
 TEIIPGLREYPEPPQLENN (SEQ ID NO:83)
 PEPPQLENNQTMNRAENGG (SEQ ID NO:84)
 ENGGRPPHHPYDTKDVSEYS (SEQ ID NO:85)
 CRELHYTRFVTDGP (SEQ ID NO:86)
 CRELHYTRFVTDGPSRSAPVTELV (SEQ ID NO:87)
 CRSAPVTELVSSGQSGPRARLL (SEQ ID NO:88)
 CGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO:89)
 RAQRVQLLCPGGAAPRSRKV (SEQ ID NO:90)
 PGGAAPRSRKVRLVAS (SEQ ID NO:91)
 KRLTRFHNQSELKDFGPETARPQ (SEQ ID NO:92)
 IPDRYAQRVQLSPGG (SEQ ID NO:93)
 SELKDFGPETARPQKGRKPRPRAR (SEQ ID NO:94)
 KGRKPRPRARGAKANQAELENAY (SEQ ID NO:95)
 PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO:96)
 KWWRPNGPDFRCIPDRYAQRV (SEQ ID NO:97).

Высокоаффинное нейтрализующее антитело (Ab-19) связывалось с двумя перекрывающимися пептидными последовательностями:

PNAIGRVKWWRPNGPDFR (SEQ ID NO:96) и KWWRPNGPDFRCIPDRYAQRV (SEQ ID NO:97).

Указанный способ позволяет распознавать эпитопы для антител, которые взаимодействуют с кажущимися линейными эпитопами. Пептиды, которые содержат весь или часть сайта связывания с антителом, будут связываться с антителом и, следовательно, будут выявлены.

Пример 4.

Идентификация эпитопов склеростина человека.

Структура склеростина.

Зрелая форма (с удаленным сигнальным пептидом) склеростина человека представляет собой блок, состоящий из 190 аминокислот (фиг. 8). На фиг. 9 показана схема общей структуры склеростина с N-концевым плечом (от N-концевого Q до цистеина 1) и C-концевым плечом (от цистеина 8 до концевого Y). В виде слоя между двумя плечами расположена структура цистинового узла и три петли, которые обозначены - петля 1, петля 2 и петля 3. Четыре дисульфидные связи в склеростине образованы Cys1 в

положении последовательности 57, связанным с Cys5 в положении последовательности 111 (называемой C1-C5), Cys2 в положении последовательности 71, связанным с Cys6 в положении последовательности 125 (называемой C2-C6), Cys3 в положении последовательности 82, связанным с Cys7 в положении последовательности 142 (называемой C3-C7), Cys4 в положении последовательности 86, связанным с Cys8 в положении последовательности 144 (называемой C4-C8). Восьмичленная кольцевая структура образуется посредством дисульфидных связей C3-C7 и C4-C8. Указанная кольцевая структура вместе с дисульфидной связью C1-C5, пронизывающей кольцо, образует типичный цистиновый узел. C2-C6, которая не является частью цистинового узла, притягивает две большие структуры петель, петли 1 (остатки 57-82) и петли 3 (остатки 111-142) близко друг к другу. Петля 2 отходит от C4 (остаток 86) к C5 (остаток 111).

Эксперимент.

Общий способ характеристики эпитопов, связываемых моноклональными антителами против склеростина, заключается во фрагментации склеростина человека на пептиды разными протеазами, в определении последовательности различных пептидов склеростина человека, выделении указанных пептидов и тестировании каждого из них в отношении способности связываться с конкретным моноклональным антителом с использованием основанного на Biacore "анализа конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека". Полученные в результате данные позволили определить локализацию связывающегося эпитопа.

Пептидные продукты расщепления подвергали картированию пептидов с помощью ВЭЖХ; собирали отдельные пики и пептиды идентифицировали и картировали с помощью анализов, основанных на масс-спектрометрии с лазерной десорбцией из матрицы (MALDI-MS) и ЖХ-МС с ионизацией в электро-спрее (ESI-LC-MS) и/или N-концевым секвенированием. Все ВЭЖХ-анализы для указанных исследований осуществляли с использованием колонки C8 с обращенной фазой (с внутренним диаметром 2,1 мм и длиной 15 см). Картирование пептидов ВЭЖХ осуществляли с использованием линейного градиента от 0,05% трифторуксусной кислоты (подвижная фаза А) до 90% ацетонитрила в 0,05% трифторуксусной кислоте. Колонки элюировали в течение 50 мин при скорости потока 0,2 мл/мин.

Расщепление эндопротеазами трипсином и AspN.

Зрелую форму склеростина человека расщепляли трипсином, который расщепляет после аргинина и лизина, или AspN. Примерно 200 мкг склеростина в концентрации 0,5-1,0 мг/мл инкубировали в PBS (pH 7,2) в течение 20 ч при 37°C с 8 мкг либо трипсина, либо AspN.

Расщепление трипсином.

ВЭЖХ-хроматография продуктов расщепления трипсином давала несколько основных пиков (фиг. 10А). Анализ последовательностей проводили для пиков пептидов, полученных в результате ВЭЖХ после расщепления трипсином. Также одновременно осуществляли анализ ESI-ЖХ-МС пептидного продукта расщепления, чтобы определить точную массу пептидов, которые разделяли ВЭЖХ. Таким образом, идентифицировали пептиды, присутствующие в пиках пептидов (фиг. 11). На фиг. 13 показано выравнивание различных пептидных последовательностей (T19.2, T20, T20.6, T21-22) с последовательностью склеростина. Число после каждого T (например, T19.2) отражает время удержания. T19.2 содержит два пептида (один из петли 1 и один из петли 3), связанных дисульфидной связью C2-C6. T20 содержит два пептида, удерживаемых вместе структурой цистинового узла, при этом интактные петли 1 и 3 удерживаются вместе дисульфидом C2-C6 и большая часть петли 2 отсутствует. T20.6 содержит четыре последовательности, удерживаемых вместе структурой цистинового узла, но при этом отсутствует часть петли 1 и 3 (часть T19.2) и отсутствует большая часть петли 2. T21-22 почти идентичен T20, но имеет 3 дополнительных аминокислоты в области петли 2.

Расщепление AspN.

ВЭЖХ-хроматография продуктов расщепления AspN давала несколько основных пиков (фиг. 10В). Анализ последовательностей проводили для пиков пептидов, полученных в результате ВЭЖХ. Также одновременно осуществляли анализ ESI-ЖХ-МС пептидного продукта расщепления, чтобы определить точную массу пептидов, которые разделяли ВЭЖХ. Таким образом, идентифицировали пептиды, присутствующие в пиках пептидов после расщепления AspN (фиг. 12). На фиг. 14 показано выравнивание различных пептидных последовательностей (AspN14.6, AspN18.6, AspN22.7-23.5) с последовательностью склеростина. Число после каждого AspN (например, AspN18.6) отражает время удержания. AspN14.6 содержит три коротких пептида из обоих N- и C-концевых плеч склеростина, тогда как AspN18.6 является более крупным пептидом из N-концевого плеча склеростина. AspN22.7-23.5 содержит один пептидный фрагмент из 104 аминокислот, в который входят все восемь цистеинов (четыре дисульфидных связи), цистиновый узел и все петли 1, 2 и 3.

Стратегия характеристики эпитопов заключалась в использовании указанных различных созданных с помощью трипсина и AspN пептидов склеростина человека и определении того, какие пептиды все еще могут связываться различными антителами (Ab-A, Ab-B, Ab-C и Ab-D). В частности, тестирование проводили в основанном на Biacore "анализе конкурентного связывания пептидных эпитопов склеростина человека", в котором связывание конкретного моноклонального антитела со склеростином человека, иммобилизованным на чипе Biacore, определяли в присутствии или отсутствии каждого из различных выделенных при ВЭЖХ фракций пептидов, полученных с помощью трипсина и AspN. В отсутствии конку-

рирующих пептидов конкретное моноклональное антитело способно связываться со склеростином человека на чипе и давать ответ, измеряемый в единицах резонанса, RU. Предварительная инкубация конкретного моноклонального антитела с интактным склеростином человека в растворе с последующим тестированием связывания на чипе показала, что связывание мАт со склеростином человека в растворе предотвращало связывание мАт со склеростином человека на чипе, таким образом подтверждая общий принцип данного конкурентного анализа.

Указанный общий способ повторяли отдельно для каждого пептида. Оценивали устойчивый ответ в RU, чтобы показать, что конкретный тестируемый пептид может не связываться с мАт в растворе (следовательно, мАт свободно для того, чтобы связать склеростин человека, который был иммобилизован на чипе). Напротив, отсутствие устойчивого ответа в RU показывало, что мАт способно связывать пептид склеростина в растворе. Указанные картины связывания наряду с известной идентификацией различных пептидов склеростина использовали для определения эпитопов склеростина, которые связывались антителами против склеростина Ab-A, Ab-B, Ab-C и Ab-D.

Основанный на BIACORE анализ конкурентного связывания пептидного эпитопа склеростина человека.

Приготовление поверхности, покрытой склеростином человека.

Иммобилизацию зрелой формы склеростина человека на поверхности сенсорного чипа BIAcore (CM5) осуществляли согласно инструкциям производителя. Коротко, карбоксильные группы на поверхностях сенсорных чипов активировали инъекцией 60 мкл смеси, содержащей 0,2 М N-этил-N'-(диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и 0,05 М N-гидроксисукцинимид (NHS). Склеростин человека разбавляли в 10 мМ ацетате натрия, pH 4,0, в концентрации 20 мкг/мл с последующей инъекцией на активированную поверхность CM5. Избыточные химически активные группы на поверхностях дезактивировали инъекцией 60 мкл 1 М этаноламина. Конечные иммобилизованные уровни составляли ~5000 резонансных единиц (RU) для поверхности со склеростином человека. Также получали контрольную эталонную поверхность сенсорного чипа с имитацией связывания.

Анализ специфичности связывания.

1X фосфатно-солевой буфер без хлорида кальция или хлорида магния приобретали из Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA. Бычий сывороточный альбумин, фракцию V, не содержащую IgG, приобретали из Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Каждое мАт (2 нМ) отдельно инкубировали с 20 нМ склеростином человека или конкретным пептидом склеростина человека (примечание: имеется 3 несвязанных пептида в AspN14.6) в буфере для образцов (1X PBS + 0,005% P-20 + 0,1 мг/мл БСА) перед инъекцией на поверхность с иммобилизованным склеростином человека. Скорость потока при инъекции образца составляла 5 мкл/мин, затем поверхность регенерировали, используя 1 М NaCl в 8 мМ глицине, pH 2,0, со скоростью 30 мкл/мин в течение 30 с. Данные анализировали, используя программу BIAevaluation 3.2, и результаты представлены на фиг. 15 (Ab-A), фиг. 16 (Ab-B), фиг. 17 (Ab-C) и фиг. 18 (Ab-D).

Эпитопы петли 2 и T20.6.

Картины связывания пептидов склеростина для двух типичных антител (Ab-A и Ab-B) фактически были идентичными (фиг. 15 и фиг. 16) и показали, что оба антитела могли связывать только пептид AspN22.7-23.5. Единственным отличием AspN22.7-23.5 от всех других пептидов склеростина является то, что AspN22.7-23.5 содержит интактную петлю 2. Это свидетельствует о том, что Ab-A и Ab-B связывают область петли 2 склеростина, таким образом определяя эпитоп петли 2 (фиг. 19A). Картины связывания пептидов склеростина для Ab-C и Ab-D фактически были идентичны друг другу (фиг. 17 и фиг. 18), но совершенно отличными от картин связывания пептидов, которые наблюдались для Ab-A и Ab-B. Из протестированных в данном примере пептидов самым маленьким пептидом, с которым могли связываться Ab-C и Ab-D, был пептид T20.6. Полученный результат определяет эпитоп T20.6 (фиг. 19B).

Анализ защиты от протеаз.

Общий принцип данного анализа заключается в том, что связывание мАт со склеростином может приводить к защите некоторых специфичных сайтов расщепления протеазами, и такую информацию можно использовать для определения области склеростина, с которой связывается мАт.

Эпитоп, "производный 1 от T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)".

На фиг. 20 показаны пептидные карты, полученные при ВЭЖХ, для комплекса склеростин человека-Ab-D (фиг. 20A: склеростин человека предварительно инкубировали в молярном соотношении 1:1 с Ab-D перед расщеплением трипсином, как описано выше) и для склеростина человека отдельно (фиг. 20B: склеростин человека расщепляли трипсином как описано выше). Пики пептидов T19.2 и T20.6 на фиг. 20A показали явное снижение высоты соответствующих пиков по сравнению с фиг. 20B. Такое уменьшение высоты пиков сопровождалось увеличением высоты пиков пептидов T20 и T21-22. Полученные данные свидетельствуют, что основные аминокислотные остатки в петле 1 и петле 3, которые в отсутствие Ab-D расщеплялись трипсином с образованием пептидов T19.2 и T20.6, были резистентны к расщеплению трипсином, когда Ab-D предварительно связывали со склеростином. Присутствие T20, T20.6 и T21-22 свидетельствует, что петля 2 еще эффективно расщеплялась, когда Ab-D предварительно было связано со склеростином. Полученные данные свидетельствуют, что Ab-D связывалось со сторонами петли 1 и петли 3 эпитопа T20.6, таким образом определяя меньший эпитоп, "производный 1 от T20.6

(цистиновый узел + 4 плеча)", показанный на фиг. 21.

Пример 5.

Тестирование моноклональных антител против склеростина *in vivo* у мышей.

Самцов мышей BDF1 четырехнедельного возраста получали из Charles River Laboratories (Raleigh, NC) и содержали в чистых клетках по пять животных на клетку. Температуру в комнате поддерживали от 68 до 72°F, и относительную влажность поддерживали от 34 до 73%. При лабораторном содержании в клетках выдерживали цикл 12 ч освещенность/темнота, и содержание удовлетворяло всем требованиям AAALAC. Клинические наблюдения за всеми мышами в исследовании осуществляли ежедневно один раз.

Очищенные моноклональные антитела против склеростина (Ab-A, фиг. 1; Ab-B, фиг. 2; Ab-C, фиг. 3; Ab-D, фиг. 4) разбавляли в стерильном фосфатно-солевом растворе Дульбекко. Мышам инъецировали антитела против склеростина или наполнитель PBS подкожно по 21 мкл на грамм массы тела два раза в неделю (понедельник и четверг), 25 мг/кг. PTH(1-34) человека разбавляли в буфера для PTH (0,001N HCl, 0,15 M NaCl, 2% BCA), и дозы вводили подкожно по 21 мкл на грамм массы тела пять раз в неделю (понедельник, вторник, среда, четверг, пятница) по 100 мкг/кг в качестве позитивного контроля (фиг. 5 и 6). Количество мышей на группу составляло N=5 на фиг. 5 и 6, и N=6 на фиг. 7.

Денситометрия костей PIXImus *in vivo*

Минеральную плотность костей (BMD) определяли еженедельно в проксимальном метафизе большеберцовой кости и поясничных позвонках и периферической двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (pDEXA), используя систему PIXImus2 из GE/Lunar Medical Systems, Madison, WI. Представляющую интерес область (ROI) площадью 25 мм² размещали так, чтобы она включала проксимальную поверхность сустава, эпифиз и проксимальный конец на метафизе большеберцовой кости. Представляющую интерес область (ROI) размещали так, чтобы она включала поясничные позвонки (L1-L5). Анализировали проксимальные области большеберцовой кости и поясничных позвонков, чтобы определить общую минеральную плотность костей. Получали средние значения для группы $\pm$ стандартное отклонение и сравнивали с группой, обработанной наполнителем, для статистического анализа.

Статистический анализ.

Статистический анализ осуществляли с использованием критериев Даннета и Тьюки-Крамера (используя MS Excel и JMP v. 5.0, для данных BMD). Средние значения в группах для каждого набора данных считали значимо отличающимися, когда значение P было меньше 0,05 (P<0,05).

Нейтрализующая склеростин активность антител.

Статистически значимые увеличения BMD по сравнению с обработкой наполнителем, наблюдаемые в случае каждого из антител Ab-A (фиг. 5), Ab-B (фиг. 5), Ab-C (фиг. 6) и Ab-D (фиг. 7), свидетельствуют, что указанные четыре антитела являются антителами, нейтрализующими склеростин. Кроме того, полученные данные показывают, что в случае антител против склеростина, которые связывают склеростин мыши, обработку и анализ мышей, как описано выше, можно использовать для идентификации нейтрализующих склеростин антител.

Пример 6.

Скрининговый анализ антител, которые блокируют связывание антитела со склеростином человека.

Склеростин человека связывали с чипом Biacore CM5, используя стандартную химию связывания аминов, чтобы получить покрытую склеростином поверхность. 300 резонансных единиц склеростина связывали с поверхностью.

Тестируемые антитела разбавляли до концентрации 200 мкг/мл в буфере HBS-EP (10 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,005% (об./об.) поверхностно-активного вещества P20) и затем смешивали в молярном соотношении один к одному (на основе сайтов связывания), чтобы получить тестируемую смесь. Таким образом, полученная смесь содержала каждое антитело в концентрации 100 мкг/мл (1,3 мкМ на основе сайтов связывания). Также получали отдельные растворы, содержащие каждое из антител из смеси для тестирования по отдельности. Полученные растворы содержали отдельные антитела в буфере HBS-EP в концентрации 100 мкг/мл (1,3 мкМ на основе сайтов связывания).

20 мкл тестируемой смеси пропускали над покрытым склеростином чипом при скорости потока 10 мкл/мин и количественно регистрировали связывание. Затем чип обрабатывали двумя импульсами по 60 с 30 mM HCl, чтобы удалить все связанные антитела. Затем над чипом пропускали раствор, содержащий только одно из антител из смеси для тестирования (1,3 мкМ в таком же буфере, что и тестируемая смесь, на основе сайтов связывания), таким же образом, как и смесь для тестирования, и количественно регистрировали связывание. Чип снова обрабатывали, чтобы удалить все связанные антитела, и, наконец, раствор, содержащий другое отдельное антитело из тестируемой смеси (1,3 мкМ в таком же буфере, что и тестируемая смесь, на основе сайтов связывания), пропускали над чипом и количественно оценивали связывание.

В таблице, приведенной ниже, показаны результаты анализов перекрестного блокирования среди разных антител. Значения в каждой клетке таблицы означают количество связывания (в RU), наблюдаемого в том случае, когда антитела (1,3 мкМ на основе сайтов связывания) или буфер, указанные в верхней строке таблицы, смешивали с антителами (1,3 мкМ на основе сайтов связывания) или буфером, ука-

занными в первой колонке таблицы.

	Буфер	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
Буфер	-0.5	693	428.5	707.3	316.1	649.9
Ab-4	687.7	795.1	1018.2	860.5	869.3	822.5
Ab-13	425.6	1011.3	442.7	1108.4	431.9	1042.4
Ab-A	692.4	833.1	1080.4	738.5	946.2	868.1
Ab-3	305.5	845.1	428.2	952.2	344.4	895.7
Ab-19	618.1	788.6	1022.5	863.3	891.5	658.7

Используя среднее значение связывания (в RU) для каждой комбинации антител, указанной в таблице выше (так как каждая комбинация встречается дважды), можно рассчитать процент от теоретического связывания для каждой комбинации антител. Теоретическое связывание рассчитывают в виде суммы средних значений для компонентов каждой тестируемой смеси, полученных при их анализе по отдельности (т.е. антитело и буфер).

	Буфер	Ab-4	Ab-13	Ab-A	Ab-3	Ab-19
Буфер						
Ab-4			90.75	60.45	85.4	60.75
Ab-13				96.9	58.0	97.0
Ab-A					93.5	65.0
Ab-3						94.4
Ab-19						

Из указанных выше данных видно, что Ab-4, Ab-A и Ab-19 перекрестно блокируют друг друга. Подобным образом Ab-13 и Ab-3 перекрестно блокируют друг друга.

Пример 7.

Основанный на ELISA анализ перекрестного блокирования.

Объемы жидкостей, используемых в данном примере, могут соответствовать объемам, обычно используемым в 96-луночном планшете для ELISA (например, 50-200 мкл/лунку). В данном примере предполагается, что Ab-X и Ab-Y имеют молекулярные массы около 145 кД и имеют 2 сайта связывания склеростина на молекулу антитела. Антителом против склеростина (Ab-X) покрывают (например, 50 мкл, 1 мкг/мл) 96-луночный планшет для ELISA [например, 96-луночный микропланшет с плоским дном для EIA/RIA Corning (продукт № 3590), Corning Inc., Acton, MA] в течение по меньшей мере одного часа. После указанной стадии покрытия раствор антитела удаляют, планшет промывают один или два раза раствором для промывки (например, PBS и 0,05% твином-20) и затем блокируют, используя подходящий блокирующий раствор (например, PBS, 1% БСА, 1% сыворотка козы и 0,5% твин-20) и способы, известные в данной области. Затем блокирующий раствор удаляют из планшета для ELISA, и в соответствующие лунки планшета для ELISA добавляют второе антитело против склеростина (Ab-Y), которое тестируют в отношении способности перекрестно блокировать нанесенное в виде покрытия антитело, в избытке (например, 50 мкл раствора 10 мкг/мл) в блокирующем растворе. Затем в соответствующие лунки добавляют ограниченное количество (например, 50 мкл раствора 10 нг/мл) склеростина в блокирующем растворе, и планшет инкубируют в течение по меньшей мере 1 ч при комнатной температуре при встряхивании. Затем планшет промывают 2-4 раза раствором для промывки. Соответствующее количество реагента для выявления склеростина [например, биотинилированного поликлонального антитела против склеростина, которое предварительно подвергали комплексообразованию с соответствующим количеством конъюгата стрептавидин-пероксидаза хрена (HRP)] в блокирующем растворе добавляют в планшет для ELISA и инкубируют в течение по меньшей мере 1 ч при комнатной температуре. Затем планшет промывают по меньшей мере 4 раза раствором для промывки и проявляют с использованием соответствующего реагента [например, субстратов HRP, таких как ТМВ (колориметрический способ) или различные люминесцентные субстраты HRP]. Фоновый сигнал для анализа определяют в виде сигнала, получаемого в лунках, покрытых антителом (в данном случае Ab-X), содержащих второе антитело в растворе (в данном случае Ab-Y), только буфер для склеростина (т.е. без склеростина) и реагенты для выявления склеростина. Сигнал позитивного контроля в анализе определяют в виде сигнала, определяемого в лунках, покрытых антителом (в данном случае Ab-X), содержащих только буфер для второго антитела в растворе (т.е. без второго антитела в растворе), склеростин и реагенты для выявления склеростина. Анализ ELISA необходимо осуществлять таким образом, чтобы сигнал позитивного контроля был по меньшей мере в 6 раз выше фонового сигнала.

Чтобы избежать артефактов (например, в значительной степени отличающихся аффинностей антител Ab-X и Ab-Y по отношению к склеростину), в результате выбора антител, которые используют в качестве покрывающего антитела или используют в качестве второго антитела (конкурента), необходимо провести анализ перекрестного блокирования в двух формах:

- 1) форма 1: когда Ab-X является антителом, которым покрывают планшет для ELISA, и Ab-Y является конкурирующим антителом, которое находится в растворе; и
- 2) форма 2: когда Ab-Y является антителом, которым покрывают планшет для ELISA, а Ab-X является конкурирующим антителом, которое находится в растворе.

Ab-X и Ab-Y определяют как перекрестно блокирующие, если при анализе либо в форме 1, либо в форме 2 антитело против склеростина, находящееся в растворе, способно вызывать уменьшение от 60 до

100%, в частности от 70 до 100% и более предпочтительно от 80 до 100% сигнала определения склеростина (т.е. количества склеростина, связанного антителом, используемым для покрытия) по сравнению с сигналом определения склеростина, получаемым в отсутствие антитела против склеростина в растворе (т.е. в лунках с позитивным контролем).

В том случае, когда в ELISA используют меченый вариант склеростина, такой как His-меченный на N-конце склеростин (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; 2005, № в каталоге 1406-ST-025), соответствующий тип реагента для определения склеростина может включать HRP-меченное анти-His-антитело. Кроме использования His-меченного на N-конце склеростина, также можно использовать His-меченный на С-конце склеростин. Кроме того, различные другие комбинации меток и связывающих метки белков, которые известны в данной области, можно использовать в данном основанном на ELISA анализе перекрестного связывания (например, метка HA с анти-HA-антителами; метка FLAG с анти-FLAG-антителами; биотиновая метка со стрептавидином).

Пример 8.

Основанный на клетках анализ минерализации для идентификации агентов, способных антагонизировать активность склеростина.

Введение.

Минерализацию клетками остеобластной линии в культуре, либо первичных клеток, либо клеточных линий, используют в качестве модели образования костей *in vitro*. Для того чтобы произошла минерализация, требуется примерно от одной до шести недель, начиная с индукции дифференцировки клеток остеобластной линии одним или несколькими агентами дифференцировки. Общая последовательность событий включает пролиферацию клеток, дифференцировку, образование внеклеточного матрикса, созревание матрикса и, наконец, отложение минерального вещества, которое относится к кристаллизации и/или отложению фосфата кальция. Указанную последовательность событий, начиная с пролиферации и дифференцировки клеток и заканчивая отложением минерального вещества, в данном описании называют минерализацией. Результатом анализа является измерение кальция (минерала).

Отложение минерала имеет усиленные биофизические характеристики, так как после того, как начинают образовываться "кристаллы-затравки", общее количество минерала, которое будет откладываться во всей культуре, может иногда откладываться довольно быстро, например, в течение нескольких дней после этого. На продолжительность и объем отложения минерала в культуре отчасти влияют конкретные используемые клетки/линия клеток остеобластной линии, условия роста, выбор агентов для дифференцировки и конкретная партия сыворотки, используемая в среде культивирования клеток. Для культивирования с целью минерализации клеток/линии клеток остеобластной линии необходимо тестировать по меньшей мере восемь-пятнадцать партий сыворотки от нескольких поставщиков, чтобы идентифицировать конкретную партию сыворотки, которая обеспечивает возможность минерализации.

Клетки MC3T3-E1 (Sudo H et al., *In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria*. J. Cell Biol. 96:191-198) и субклоны исходной линии клеток могут образовывать минерал в культуре при выращивании в присутствии различных агентов дифференцировки. Такие субклоны включают MC3T3-E1-BF (Smith E., Redman R., Logg C, Coetzee G., Kasahara N., Frenkel B. 2000. Glucocorticoids inhibit developmental stage-specific osteoblast cell cycle. J. Biol. Chem. 275:19992-20001).

Идентификация антител, нейтрализующих склеростин.

Клетки MC3T3-E1-BF использовали для анализа минерализации. Аскорбиновую кислоту и В-глицерофосфат использовали для того, чтобы индуцировать дифференцировку клеток MC3T3-E1-BF, приводящую к отложению минерального вещества. Конкретный протокол скрининга в 96-луночном планшете включал посев клеток в среду с последующими семью заменами сред (как дополнительно описано ниже) в течение 12-дневного периода, при этом наибольшее отложение минерального вещества происходило в последние примерно 18 ч (например, в ночь с воскресенья на понедельник). Для любой указанной обработки использовали 3 лунки (N=3). Конкретная продолжительность и объем отложения минерального вещества могут варьировать отчасти в зависимости от конкретной используемой партии сыворотки. Контрольные эксперименты позволят учесть такие вариации, как, в общем, известно в области культивирования клеток.

В данной системе анализа склеростин ингибировал одно или несколько событий из последовательности событий, приводящих к отложению минералов и включающих отложение минералов (т.е. склеростин ингибировал минерализацию). Антитела против склеростина, которые способны нейтрализовать ингибирующую активность склеростина, обеспечивали возможность минерализации культуры в присутствии склеростина, так что наблюдали статистически значимое увеличение отложения фосфата кальция (измеряемого по кальцию) по сравнению с количеством кальция, измеряемого в группе, обрабатываемой только склеростином (т.е. без антитела). Для статистического анализа (с использованием MS Excel и JMP) применяли 1-факторный ANOVA с последующим сравнением по Даннету, чтобы определить различия между группами. Средние значения в группах для каждого набора данных считали значимо отличающимися, когда значение Р было меньше 0,05 (P<0,05). Типичный результат осуществления данного анализа показан на фиг. 22. В отсутствие рекомбинантного склеростина мыши последовательность со-

бытий, приводящих к отложению минералов и включающих отложение минералов, протекает нормально. Уровни кальция в каждой группе обработки показаны в виде средних значений $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM). В данном типичном эксперименте уровни кальция на основе анализа кальция составляли ~ 31 мкг/мл. Однако добавление рекомбинантного склеростина мыши вызывало ингибирование минерализации, и уровень кальция снижался на $\sim 85\%$. Добавление моноклонального антитела против склеростина Ab-19 или Ab-4 вместе с рекомбинантным склеростинном приводило к статистически значимому увеличению отложения минерала по сравнению с группой, обработанной только склеростинном, так как ингибирующая активность склеростина была нейтрализована каждым из антител. Результаты данного эксперимента показывают, что Ab-19 и Ab-4 являются нейтрализующими склеростин моноклональными антителами (мАТ).

На фиг. 23 показан очень похожий результат, полученный с использованием рекомбинантного склеростина человека и двух гуманизированных мАТ против склеростина. На фиг. 24 также показан очень похожий результат, полученный с использованием рекомбинантного склеростина человека и мышиного и гуманизированного мАТ против склеростина, которые указаны.

Антитела, используемые для экспериментов, показанных на фиг. 22, 23 и 24, имеют молекулярные массы около 145 кД и имеют 2 сайта связывания склеростина на молекулу антитела.

Подробный протокол культивирования клеток MC3T3-E1-BF описан ниже.

Результаты и среды.

Реагенты	Компания	№ в каталоге
Альфа-MEM	Cibco-Invitrogen	12571-048
Аскорбиновая кислота	Sigma	A4544
Бета-глицерофосфат	Sigma	G6376
100X пенициллин-стрептомицин-глутамин	Cibco-Invitrogen	10378-016
Диметилсульфоксид (ДМСО)	Sigma	D5879 или D2650
Фетальная бычья сыворотка (FBS) или фетальная бычья сыворотка (FBS)	Cansera	CS-C08-500 (лот № SF50310)
	TerraCell Int.	CS-C08-1000A (лот № SF-20308)

Альфа-MEM обычно производят со сроком годности 1 год. Для культивирования клеток использовали альфа-MEM, со сроком не более 6 месяцев после даты изготовления.

Среду для размножения (альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин) готовили следующим образом.

Флакон с FBS объемом 500 мл размораживали и стерилизовали фильтрованием через фильтр с диаметром пор 0,22 микрона. 100 мл указанной FBS добавляли к 1 литру альфа-MEM с последующим добавлением 10 мл 100 $\times$ пенициллина-стрептомицина-глутамин. Неиспользованную FBS делили на аликвоты и повторно замораживали для последующего использования.

Среду для дифференцировки (альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин + 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты + 10 мМ бета-глицерофосфат) готовили следующим образом.

100 мл среды для дифференцировки готовили добавлением в 100 мл среды для размножения аскорбиновой кислоты и бета-глицерофосфата следующим образом:

	Концентрация маточного раствора	Объем	Конечная концентрация
Аскорбиновая кислота	10 мг/мл	0,5 мл	100 мкг/мл (50 мкг/мл + 50 мкг/мл)
β -глицерофосфат	1 М	1,0 мл	10 мМ

Среду для дифференцировки готовили введением добавок в среду для размножения только в день, когда среду для дифференцировки собирались использовать для культивирования клеток. Конечная концентрация аскорбиновой кислоты в среде для дифференцировки составляла 100 мкг/мл, так как среда альфа-MEM уже содержала 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты. Готовили маточный раствор аскорбиновой кислоты (10 мг/мл) и делили на аликвоты для замораживания при -80°C . Каждую аликвоту использовали только один раз (т.е. не замораживали повторно). Готовили маточный раствор бета-глицерофосфата (1 М) и делили на аликвоты для замораживания при -20°C . Каждую аликвоту замораживали и размораживали максимум 5 раз, прежде чем выбросить.

Культивирование клеток для размножения клеток MC3T3-E1-BF.

Культивирование клеток осуществляли при 37°C и 5% CO_2 . Создавали банк клеток в целях скрининга в отношении антител, нейтрализующих склеростин. Банк клеток создавали следующим образом.

Один флакон с замороженными клетками MC3T3-E1-BF размораживали встряхиванием на водяной бане при 37°C. Размороженные клетки помещали в 10 мл среды для размножения (альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин) в пробирке объемом 50 мл и осторожно осаждали центрифугированием в течение 5 мин. Затем клетки ресуспендировали в 4 мл альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин. После определения количества клеток с использованием красителя трипанового синего и гемацитометра 1×10^6 клеток помещали в 50 мл среды альфа-MEM/ 10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин в один флакон T175.

Когда посеянные клетки сливались в монослой (примерно на 7 сутки), клетки трипсинизировали, используя смесь трипсин/EDTA (0,05% трипсин; 0,53 мМ EDTA), осторожно осаждали центрифугированием в течение 5 мин и затем ресуспендировали в 5 мл альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин. После определения количества клеток с использованием красителя трипанового синего и гемацитометра клетки высевали по 1×10^6 клеток в 50 мл среды альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин на один флакон T175. Количество флаконов T175, используемых для посева в данной точке, зависело от общего количества имеющихся клеток и требуемого количества флаконов, которое было необходимо для следующего посева. Лишние клетки замораживали по $1-2 \times 10^6$ живых клеток/мл в 90% FBS/10% ДМСО.

Когда клетки данного посева сливались в монослой (примерно на 3-4 сутки), клетки трипсинизировали, используя смесь трипсин/EDTA (0,05% трипсин; 0,53 мМ EDTA), осторожно осаждали центрифугированием в течение 5 мин и затем ресуспендировали в 5 мл альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин. После определения количества клеток с использованием красителя трипанового синего и гемацитометра клетки высевали по 1×10^6 клеток в 50 мл среды альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин на один флакон T175. Количество флаконов T175, используемых для посева в данной точке, зависело от общего количества имеющихся клеток и требуемого количества флаконов, которое было необходимо для следующего посева. Лишние клетки замораживали по $1-2 \times 10^6$ живых клеток/мл в 90% FBS/10% ДМСО.

Когда клетки данного посева сливались в монослой (примерно на 3-4 сутки), клетки трипсинизировали, используя смесь трипсин/EDTA (0,05% трипсин; 0,53 мМ EDTA), осторожно осаждали центрифугированием в течение 5 мин и затем ресуспендировали в 5 мл альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин. После определения количества клеток с использованием красителя трипанового синего и гемацитометра клетки высевали по 1×10^6 клеток в 50 мл среды альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин на один флакон T175. Количество флаконов T175, используемых для посева в данной точке зависело от общего количества имеющихся клеток и требуемого количества флаконов, которое было необходимо для следующего посева. Лишние клетки замораживали по $1-2 \times 10^6$ живых клеток/мл в 90% FBS/10% ДМСО.

Когда клетки данного посева сливались в монослой (примерно на 3-4 сутки), клетки трипсинизировали, используя смесь трипсин/EDTA (0,05% трипсин; 0,53 мМ EDTA), осторожно осаждали центрифугированием в течение 5 мин и затем ресуспендировали в 5 мл альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин. После определения количества клеток с использованием красителя трипанового синего и гемацитометра клетки замораживали по $1-2 \times 10^6$ живых клеток/мл в 90% FBS/10% ДМСО. Полученные замороженные клетки "последнего посева" использовали для скринингового анализа.

Культивирование клеток для минерализации клеток MC3T3-E1-BF.

Культивирование клеток осуществляли при 37°C и 5% CO₂. Желательно минимизировать колебания температуры и % CO₂ во время культивирования клеток в целях минерализации. Этого можно достичь посредством минимизации периода времени, в течение которого чашки находятся вне инкубатора при обновлении среды, а также посредством минимизации количества открывания и закрывания двери инкубатора во время культивирования клеток в целях минерализации. В этой связи может быть полезным иметь инкубатор для культуры тканей, который предназначен исключительно для культивирования клеток в целях минерализации (и следовательно его не открывают и не закрывают больше, чем это необходимо).

Необходимое количество флаконов с клетками "последнего посева", приготовленных как описано выше, размораживали встряхиванием при 37°C на водяной бане. Размороженные клетки помещали в 10 мл среды для размножения (альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин) в пробирке объемом 50 мл и осторожно осаждали центрифугированием в течение 5 мин. Затем клетки ресуспендировали в 4 мл альфа-MEM/10% FBS/пенициллин-стрептомицин-глутамин. После определения количества клеток с использованием красителя трипанового синего и гемацитометра 2500 клеток высевали в 200 мкл среды для размножения на лунку покрытых коллагеном I 96-луночных планшетов (Becton Dickinson Labware, № в каталоге 354407).

Чтобы избежать влияния края планшета на минерализацию, клетки не высевали в наиболее удаленных рядах/колонках по краям планшета. Вместо этого в такие лунки добавляли 200 мкл PBS.

Примерный способ культивирования клеток.

В описанном ниже способе в качестве начального дня посева клеток указана среда. Если в качестве начального дня для посева клеток используют другой день недели, то при этом используют расписанную по дням схему удаления и добавления среды в ходе всего процесса, которая указана ниже. Например, если клетки высевает во вторник, то культуральную среду не следует удалять и добавлять в первую пятницу и субботу, а только во вторую пятницу и субботу. Если начинать со вторника, то планшеты можно готовить для анализа кальция в последнее воскресенье.

Клетки высевали в среду по 2500 клеток в 200 мкл среды для размножения.

В четверг всю среду для размножения удаляли и добавляли 200 мкл среды для дифференцировки.

В пятницу удаляли 100 мкл среды и добавляли 100 мкл свежей среды для дифференцировки.

В понедельник 100 мкл среды удаляли и добавляли 100 мкл свежей среды для дифференцировки.

Во вторник 100 мкл среды удаляли и добавляли 100 мкл свежей среды для дифференцировки.

В среду 100 мкл среды удаляли и добавляли 100 мкл свежей среды для дифференцировки.

В четверг 100 мкл среды удаляли и добавляли 100 мкл свежей среды для дифференцировки.

В пятницу 100 мкл среды удаляли и добавляли 100 мкл свежей среды для дифференцировки.

В следующий понедельник планшеты готовили для анализа кальция следующим образом.

Планшеты промывали один раз 10 мМ трис-HCl, pH 7-8. Работая под вытяжкой добавляли по 200 мкл 0,5N HCl на лунку. Затем планшеты замораживали при -80°C.

Непосредственно перед измерением кальция планшеты дважды подвергали замораживанию-оттаиванию, и затем растирание многоканальной пипеткой использовали для того, чтобы диспергировать содержимое планшета. Затем содержимому планшета давали возможность осесть при 4°C в течение 30 мин, и в этот момент извлекали соответствующее количество надосадка для измерения уровня кальция с использованием коммерчески доступного набора для определения кальция. Неограничивающим примером набора является набор для определения кальция (CPC) Liquidcolor, № в каталоге 0150-250, Stanbio Laboratory, Boerne, TX.

В данном анализе, основанном на клетках, склеростин ингибирует одну или несколько последовательностей событий, приводящих к отложению минерала и включающих отложение минерала (т.е. склеростин ингибирует минерализацию). Таким образом, в экспериментах, в которых склеростин был включен в конкретный эксперимент по культивированию клеток, рекомбинантный склеростин добавляли в культуральные среды, начиная с первого четверга и далее каждый день смены среды. В тех случаях, когда тестировали моноклональное антитело (мАт) против склеростина в отношении способности нейтрализовать склеростин, т.е. обеспечивать минерализацию посредством нейтрализации способности склеростина ингибировать минерализацию, мАт добавляли в культуральные среды, начиная с первого четверга и далее каждый день при смене среды. Согласно протоколу это осуществляли следующим образом: мАт предварительно инкубировали с рекомбинантным склеростином в среде для дифференцировки в течение 45-60 мин при 37°C и затем такую среду использовали для питания клеток.

Выше описан 12-дневный протокол минерализации для клеток MC3T3-E1-BF. При использовании таких же реагентов и протокола смены среды для минерализации исходных клеток MC3T3-E1 (Sudo H., Kodama H.-A., Amagai Y., Yamamoto S., Kasai S. 1983. *In vitro* differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. J. Cell Biol. 96:191-198), которые авторы получили из банка клеток RIKEN (RCB 1126, RIKEN BioResource Center 3-1-1 Koyadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0074 Japan), требовался более длительный период (всего 20 дней для минерализации), чем для клеток MC3T3-E1-BF. Минерализацию исходных клеток MC3T3-E1 ингибировали рекомбинантным склеростином, и такое ингибирование блокировали, используя нейтрализующее склеростин антитело.

Пример 9.

Антитело против склеростина защищает от индуцированной воспалением потери костной массы в модели колита у мышей SCID, основанной на пересадке CD4CD45RB^{high}.

Сущность модели.

Инъекция подгруппы CD45RB^{high} Т-клеток CD4+ мышам C.B-17 scid приводит к хроническому воспалению кишечника с характерными симптомами, сходными с симптомами воспалительного заболевания кишечника у человека (IBD). Диарея и истощение наблюдаются через 3-5 недель после пересадки клеток с тяжелой инфильтрацией лейкоцитов в ободочную кишку, сопровождаемой гиперплазией эпителиальных клеток и образованием гранулемы. У мышей C.B-17 scid, которые получают аналогичную подгруппу клеток CD4+, таких, которые экспрессируют CD45RB^{low}, не наблюдается колит, и они имеют прирост массы, неотличимый от мышей scid, которым не проводили инъекцию. Симптомы колита в модели колита на основе переноса Т-клеток CD4+ CD45RB^{high} сопровождаются снижением минеральной плотности костей (BMD), по-видимому, в основном вследствие воспалительных механизмов, а не вследствие нарушения всасывания пищи (Burgin, F.R. et al., Gut 54:78-86, 2005).

Индукция колита и индуцированной воспалением потери костной массы.

Селезенки собирали от самок мышей balb/c и протирали через сито для получения клеток, имеющее ячейки 70 мкм. Затем популяцию CD4+ обогащали негативной селекцией с помощью шариков Dynabeads, используя антитела против B220, MAC-1, CD8 и I-A^d.

Затем обогащенную популяцию красили антителом против CD4, конъюгированным с ФИТЦ, и антителом против CD45RB, конъюгированным с PE, и фракционировали на популяции CD4+ CD45RB^{high} и CD4+ CD45RB^{low} сортировкой на основе двух окрасок в устройстве Moflo (Dakocytomation). Популяции CD45RB^{high} и CD45RB^{low} определяли как наиболее ярко окрашенные 40% и наиболее тускло окрашенные 20% клетки CD4+ соответственно. Затем 5×10^5 клеток инъецировали внутрибрюшинно мышам C.B-17 scid в 0 день, и развитие колита контролировали по появлению жидкого стула или диареи и потере массы. Измерения минеральной плотности костей проводили в конце исследования (88 день).

Влияние обработки антителами против склеростина на симптомы колита и BMP.

Ab-A IgG вводили в дозе 10 мг/кг подкожно, начиная с дня перед пересадкой клеток CD4+ CD45RB^{high}, и проводили сравнение с мышами, которые получали антитело для негативного контроля 101.4, также вводимое в дозе 10 мг/кг подкожно. Далее дозы антител вводили еженедельно. Группу мышшей, которые получали непатогенные клетки CD4+ CD45RB^{low} и которым вводили дозу 10 мг/кг 101.4, исследовали в качестве контроля. В конце исследования (88 день) измеряли минеральную плотность костей и брали срезы ободочной кишки для анализа инфильтрации клеток и оценки гистологического повреждения.

а) Отсутствие влияния на симптомы колита.

Обработка Ab-A не влияла на типичные симптомы колита, такие как потеря массы и инфильтрация воспалительных клеток в ободочную кишку. Подобным образом не было ослабления гистологического повреждения в ободочной кишке после обработки Ab-A.

б) Ингибирование индуцированной воспалением потери минеральной плотности костей.

На 88 день после пересадки клеток мышам C.B-17 scid измеряли минеральную плотность костей (общая BMD, BMD позвонков и BMD бедренной кости). По сравнению с контрольными мышами, которые получали непатогенные клетки CD4+ CD45RB^{low}, мышши, которые получали Т-клетки CD4+ CD45RB^{high} и негативное контрольное антитело 101.4, имели пониженную минеральную плотность костей, как показано на фиг. 25. Напротив, снижения BMD не отмечали после обработки Ab-A. Измерения общей BMD, BMD позвонков и бедренной кости были значимо выше у мышшей, получавших Т-клетки CD4+ CD45RB^{high} и обработанных Ab-A, чем у мышшей, получавших Т-клетки CD4+ CD45RB^{high} и обработанных 101.4 ($P < 0,001$ на основании критерия для множественного сравнения Бонферрони).

Пример 10.

Основанное на KINEXA определение аффинности (K_D) антитела против склеростина по отношению к склеростину человека.

Аффинность нескольких антител против склеростина по отношению к склеростину человека оценивали в анализе равновесного связывания растворенных веществ с использованием KinExA® 3000 (Sapidyne Instruments Inc., Boise, ID). Для таких измерений шарики Reacti-Gel 6x (Pierce, Rockford, IL) предварительно покрывали 40 мкг/мл склеростина человека в 50 mM Na₂CO₃, pH 9,6, при 4°C в течение ночи. Затем шарики блокировали 1 мг/мл БСА в 1 М трис-HCl, pH 7,5 при 4°C в течение 2 ч. 10, 30 или 100 пМ антитела смешивали с различными концентрациями склеростина человека в диапазоне концентраций от 0,1 пМ до 1 нМ и уравнивали при комнатной температуре в течение 8 ч в PBS с 0,1 мг/мл БСА и 0,005% P20. Затем смесь пропускали через покрытые склеростином человека шарики. Количество связанного с шариками антитела против склеростина количественно оценивали, используя флуоресцентно Cy5-меченное антитело козы против IgG мышши или флуоресцентно Cy5-меченное антитело козы против IgG человека (Jackson Immuno Research, West Grove) для образцов антител мышши или человека соответственно. Количественная мера флуоресцентного сигнала была пропорциональна концентрации свободного антитела против склеростина в каждой реакционной смеси в равновесии. Равновесную константу диссоциации (K_D) получали на основе нелинейной регрессии кривых конкуренции, используя модель гомогенного связывания в одном сайте для n-кривых, предлагаемую в компьютерной программе KinExA Pro. Результаты анализа KinExA для выбранных антител суммированы в приведенной ниже таблице.

Антитела	Антиген	K_D (пМ)	95% доверительный интервал
Ab-13	Склеростин человека	0,6	0,4~0,8 пМ
Ab-4	Склеростин человека	3	1,8~4 пМ
Ab-19	Склеростин человека	3	1,7~4 пМ
Ab-14	Склеростин человека	1	0,5~2 пМ
Ab-5	Склеростин человека	6	4,3~8 пМ
Ab-23	Склеростин человека	4	2,1~8 пМ

Пример 11.

Способ *biacore* для определения аффинности гуманизированного антитела против склеростина по отношению к склеростину человека.

Способом *BIAcore* наблюдают связывание между биомолекулами в реальном времени и без необходимости в мечении. Одну из взаимодействующих молекул, называемую лигандом, либо непосредственно иммобилизуют, либо улавливают на иммобилизованной поверхности, тогда как другая взаимодействующая молекула, называемая аналитом, проходит с потоком раствора над поверхностью с иммобилизованной молекулой. Датчик регистрирует изменение массы сенсорной поверхности по мере того, как аналит связывается с лигандом с образованием комплекса на поверхности. Получаемые данные соответствуют процессу ассоциации. Процесс диссоциации наблюдают, когда аналит заменяют буфером. В анализе аффинности *BIAcore* лигандом является антитело против склеростина, а аналитом является склеростин.

Прибор.

Biacore® 3000, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden.

Сенсорный чип.

CM5 (чистый для анализа), номер в каталоге: BR-1001-14, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden. Чипы хранили при 4°C.

BIA-нормализующий раствор.

70% мас./мас. глицерин. Часть набора *BIAmaintenance*, номер в каталоге: BR-1002-51, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden. Набор *BIAmaintenance* хранили при 4°C.

Набор для связывания аминов.

Номер в каталоге: BR-1000-50, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden.

Гидрохлорид этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC). Готовили в концентрации 75 мг/мл в дистиллированной воде и хранили в виде аликвот по 200 мкл при -70°C.

N-гидроксисукцинимид (NHS). Готовили в концентрации 11,5 мг/мл в дистиллированной воде и хранили в виде аликвот по 200 мкл при -70°C.

1 М гидрохлорид этаноламина - NaOH, pH 8,5. Хранили в виде аликвот по 200 мкл при -70°C.

Буферы.

Рабочий буфер для иммобилизации улавливающего антитела: HBS-EP (0,01 М HEPES, pH 7,4, 0,15 М NaCl, 3 мМ EDTA, 0,005% поверхностно-активного вещества P20). Номер в каталоге: BR-1001-88, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden. Буфер хранили при 4°C.

Буфер для иммобилизации: Ацетат 5,0 (10 мМ ацетат натрия, pH 5,0). Номер в каталоге: BR-1003-51, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden. Буфер хранили при 4°C.

Рабочий буфер для анализа связывания: HBS-EP (0,01 М HEPES, pH 7,4, 0,15 М NaCl, 3 мМ EDTA, 0,005% поверхностно-активное вещество P20, номер в каталоге: BR-1001-88, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden) с добавлением CM-декстрана в концентрации 1 мг/мл (номер в каталоге 27560, *Fluka BioChemika*, Buchs, Switzerland). Буфер хранили при 4°C.

Ловушка для лиганда.

Аффинно очищенный F(ab')₂-фрагмент антитела козы против IgG человека, специфичный к Fc-фрагменту. *Jackson ImmunoResearch Inc.* (Pennsylvania, USA). Номер в каталоге: 109-006-098. Реагент хранили при 4°C.

Лиганд.

Гуманизированные антитела против склеростина человека Ab5, Ab14 и Ab20.

Аналит.

Рекомбинантный склеростин человека. Аликвоты хранили при -70°C и размораживали один раз для каждого анализа.

Раствор для регенерации.

40 мМ HCl, приготовленный разведением в дистиллированной воде из 11,6 М маточного раствора (BDH, Poole, England. Номер в каталоге: 101254H).

5 мМ NaOH, приготовленный разбавлением в дистиллированной воде из 50 мМ маточного раствора. Номер в каталоге: BR-1003-58, *Biacore AB*, Uppsala, Sweden.

Способ анализа.

Форма анализа заключалась в улавливании антитела против склеростина иммобилизованным антителом против IgG-Fc человека и затем титровании склеростинем поверхности с иммобилизованными антителами.

Пример способа приведен ниже.

BIA (анализ взаимодействия биомолекул) осуществляли, используя *BIAcore 3000* (*BIAcore AB*). Аффинно очищенный F(ab')₂-фрагмент антитела козы против IgG человека, специфичный для Fc-фрагмента (*Jackson ImmunoResearch*) иммобилизовали на сенсорном чипе CM5 посредством химической реакции связывания аминов до уровня иммобилизации, дающего сигнал ~4000 единиц (RU). Буфер HBS-EP (10 мМ HEPES, pH 7,4, 0,15 М NaCl, 3 мМ EDTA, 0,005% поверхностно-активного вещества P20, *BIAcore AB*), содержащий 1 мг/мл CM-декстрана, использовали в качестве рабочего буфера при скоро-

сти потока 10 мкл/мин. Инъекцию 10 мкл антител против склеростина в концентрации ~5 мкг/мл использовали для улавливания иммобилизованным антителом против IgG-Fc человека. Уровни улавливания антител обычно составляли 100-200 RU. Проводили титрование склеростиним иммобилизованных антител против склеростина в разных концентрациях со скоростью потока 30 мкл/мин. Поверхность регенерировали двумя инъекциями по 10 мкл 40 mM HCl, затем инъекцией 5 мкл 5 mM NaOH со скоростью потока 10 мкл/мин.

Кривые связывания, полученные после вычитания фона, анализировали, используя компьютерную программу BIAevaluation (версия 3.2), следуя стандартным процедурам. Кинетические параметры определяли на основе алгоритма подгонки.

Кинетические данные и рассчитанные константы диссоциации приведены в табл. 2.

Таблица 2

Аффинность антител против склеростина по отношению к склеростину

Антитело	k_a (1/Мс)	k_d (1/с)	k_d (пМ)
Ab-5	1,78E+06	1,74E-04	97,8
Ab-14	3,30E+06	4,87E-06	1,48
Ab-20	2,62E+06	4,16E-05	15,8

Пример 12.

Тестирование *in vivo* моноклональных антител против склеростина у макак-крабоедов.

В данном 2-месячном исследовании использовали тридцать три самки макак-крабоедов примерно 3-5-летнего возраста (*Macaca fascicularis*). В исследовании были включены 11 групп.

Группа 1: наполнитель (N=4).

Группа 2: Ab-23 (N=2, доза 3 мг/кг).

Группа 3: Ab-23 (N=3, доза 10 мг/кг).

Группа 4: Ab-23 (N=3, доза 30 мг/кг).

Группа 5: Ab-5 (N=3, доза 3 мг/кг).

Группа 6: Ab-5 (N=3, доза 10 мг/кг).

Группа 7: Ab-5 (N=3, доза 30 мг/кг).

Группа 8: Ab-14 (N=3, доза 3 мг/кг).

Группа 9: Ab-14 (N=3, доза 10 мг/кг).

Группа 10: Ab-14 (N=3, доза 30 мг/кг).

Группа 11: паратиреоидный гормон (1-34) [PTH(1-34)] (N=3, доза 10 мкг/кг).

Все дозы вводили подкожно. Дозы PTH(1-34) вводили каждый день, дозы моноклональных антител (мАт) вводили дважды (первую дозу в начале исследования, а вторую дозу во временной точке -один месяц). Для оценки параметров костей (например, минеральной плотности костей) осуществляли pQCT (периферическую количественную компьютерную томографию) и сканирование DXA (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) перед началом исследования (чтобы получить значения исходного уровня) и через месяц (перед введением второй дозы мАт), и, наконец, в конце исследования (временная точка 2 месяца), и в этой временной точке обезьян подвергали вскрытию для дополнительного анализа (например, гистоморфометрического анализа). Животных метили флуорохромом (14, 24, 47 и 57 дни) для динамической гистоморфометрии. Сыворотку собирали в разных временных точках во время исследования [1 день перед введением дозы (день введения первой дозы мАт), 1 день через 12 ч после введения дозы, 2 день, 3 день, 5 день, 7 день, 14 день, 21 день, 28 день, 29 день через 12 ч после введения дозы (29 день - день введения второй и последней дозы мАт), 30 день, 31 день, 33 день, 35 день, 42 день, 49 день и 56 день].

Измеряли три связанных с костями биомаркера сыворотки, используя коммерчески доступные наборы.

Остеокальцин (OC) (набор для радиоиммуноанализа остеокальцина DSL; Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX, USA).

N-концевой пропептид проколлагена типа I (P1NP) (набор для радиоиммуноанализа P1NP; Orion Diagnostica, Espoo, Finland).

C-телопептидные фрагменты $\alpha 1$ -цепей коллагена типа I (sCTXI) (ELISA сыворотки CrossLaps®; Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Herlev, Denmark).

При сканировании с помощью pQCT и DXA получили данные о различных параметрах костей (включая минеральную плотность костей (BMD) и содержание минеральных веществ в костях) в различных местах скелета (включая метафиз и диафиз большеберцовой кости, метафиз и диафиз лучевой кости, шейку бедра, поясничные позвонки). Анализ полученных данных о костях (изменение в процентах от исходного уровня для каждого животного) и данных, имеющих отношение к анаболическим биомаркерам сыворотки (OC, P1NP) (изменение в процентах от исходного уровня для каждого животного), выявил статистически значимые увеличения по сравнению с группой, обработанной наполнителем, нескольких параметров в некоторых временных точках и при нескольких дозах каждого мАт. Полученные данные о параметрах костей, данные о биомаркерах в сыворотке, а также гистоморфометрические дан-

ные показали, что каждое из 3 мАт (Ab-23, Ab-5 и Ab-14) способно нейтрализовать склеростин у макак-крабоедов. Наиболее высокой такая активность наблюдалась в случае антител Ab-23 и Ab-5, особенно при наиболее высокой дозе (30 мг/кг), с явным увеличением остеогенеза (анаболическое действие), а также чистым приростом в костях (например, BMD). Статистически значимые увеличения параметров костей и анаболических гистоморфометрических параметров также обнаружены для группы позитивного контроля (РТН(1-34)).

Маркеры остеогенеза в сыворотке (PINP, остеокальцин) возрастали ($p < 0,05$ по сравнению с наполнителем (VEN)) в разных временных точках и при разных дозах, но особенно в группе, обработанной антителами Ab-23 и Ab-5 в дозе 30 мг/кг. Гистоморфометрический анализ выявил значительное увеличение ($p < 0,05$ по сравнению с VEN) скорости остеогенеза в спонгиозной кости поясничного позвонка и проксимальной части большеберцовой кости (до 5-кратного увеличения), а также эндокортикальной поверхности средней трети бедренной кости (до 10-кратного увеличения) при более высоких дозах Ab-23 и Ab-5. Толщина трабекулярной кости увеличивалась при высокой дозе Ab-23 и Ab-5 в поясничных позвонках ($>60\%$, $p < 0,05$ по сравнению с VEN). К концу исследования (2 месяца) поверхностная BMD, в виде изменения в процентах от исходного уровня, увеличивалась ($p < 0,05$ по сравнению с VEN) в шейке бедра, ультрадистальном отделе лучевой кости (Ab-23, 30 мг/кг) и поясничных позвонках (Ab-5, 30 мг/кг). Увеличение поверхностной BMD в поясничных позвонках сопровождалось увеличением прочности позвонков (97% увеличение при максимальной нагрузке на позвонки в случае Ab-23, 30 мг/кг; $p < 0,05$ по сравнению с VEN); значения исходных уровней поверхностной BMD поясничного отдела перед введением дозы мАт были статистически сходны во всех группах. В заключение, кратковременное введение нейтрализующих склеростин мАт макакам-крабоедам частично приводило к увеличению остеогенеза, BMD и прочности костей позвоночника.

Исходя из вышесказанного, будет понятно, что, хотя в данной публикации в целях иллюстрации описаны конкретные варианты осуществления изобретения, могут быть осуществлены различные модификации, не отходя от сути и не выходя за рамки объема изобретения. Соответственно, изобретение не ограничено ничем, кроме прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, опубликованные заявки на выдачу патента и патентные документы, упоминаемые в данном описании, включены в данное описание в виде ссылки.

Список последовательностей

<110> UCB S.A.
 Amgen, Inc.
 <120> Агенты, связывающие склеростин
 <130> 60117-225
 <150>
 <151> 2006-04-25
 <150>
 <151> 2006-04-17
 <150> 60/782,244
 <151> 2006-03-13
 <150> 60/776,847
 <151> 2006-02-24
 <150> 60/667,583
 <151> 2005-05-03
 <160> 396
 <170> FastSEQ for Windows Version 4.0

 <210> 1
 <211> 190
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr
 20 25 30
 Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Phe Glu
 35 40 45
 Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 50 55 60
 Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu
 65 70 75 80
 Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile
 85 90 95
 Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile
 100 105 110
 Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly
 115 120 125
 Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys
 130 135 140
 Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly
 145 150 155 160

Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala
 165 170 175
 Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 180 185 190

<210> 2
 <211> 14
 <212> БЕЛЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5 10

<210> 3
 <211> 18
 <212> БЕЛЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

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

<210> 4
 <211> 16
 <212> БЕЛЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr
 1 5 10 15

<210> 5
 <211> 12
 <212> БЕЛЖОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg
 1 5 10

<210> 6
 <211> 26
 <212> БЕЛЖОК
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Ser Gly Pro Asp Phe Arg Cys
 20 25

<210> 7

<211> 214

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 7

Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn
 20 25 30
 Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Asp
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 8

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 8

```

gatgtccaga tgattcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctttgggaga catagtcacc 60
atgacttgcc aggcaagtca gggcactagc attaatTTaa actggtttca gcaaaaacca 120
gggaaggctc ctaagctcct gatctatggt tcaagcaact tggaagatgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtagata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctggaggat 240
gaagatctgg caacttattt ctgtctacaa catagttatc tcccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

```

<210> 9

<211> 236

<212> BENJOK

<213> Mus musculus

<400> 9

```

Met Asn Thr Arg Ala Pro Ala Glu Phe Leu Gly Phe Leu Leu Leu Trp
  1              5              10              15
Phe Leu Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser
              20              25              30
Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser
              35              40              45
Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys
              50              55              60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val
  65              70              75              80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
              85              90              95
Ile Ser Ser Leu Glu Asp Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln
              100             105             110
His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
              115             120             125
Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
              130             135             140
Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
 145             150             155             160
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
              165             170             175
Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
              180             185             190

```

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
 195 200 205
 Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
 210 215 220
 Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 10

<211> 711

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 10

atgaacacga gggcccctgc tgagttcctt gggttcctgt tgctctgggt tttagggtgcc 60
 agatgtgatg tccagatgat tcagtctcca tcctccctgt ctgcatcttt gggagacata 120
 gtcacatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
 aaaccaggga aggctcctaa gctcctgacg tatgggtcaa gcaacttga agatgggggc 240
 ccatcaaggt tcagtggcag tagatatggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 gaggatgaag atctggcaac ttatttctgt ctacaacata gttatctccc gtacacgttc 360
 ggagggggga ccaagctgga aataaaacgg gctgatgctg caccaactgt atccatcttc 420
 ccaccatcca gtgagcagtt aacatctgga ggtgcctcag tcgtgtgctt cttgaacaac 480
 ttctacccca aagacatcaa tgtcaagtgg aagattgatg gcagtgaacg acaaaatggc 540
 gtctgaaca gttggactga tcaggacagc aaagacagca cctacagcat gagcagcacc 600
 ctcacgttga ccaaggacga gtatgaacga cataacagct atacctgtga ggccactcac 660
 aagacatcaa cttcacccat tgtcaagagc ttcaacagga atgagtgtta g 711

<210> 11

<211> 443

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 11

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

037044

	100		105		110										
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr
	115						120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu
	130						135					140			
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
			165						170					175	
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
	180								185				190		
Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
	195								200				205		
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys
	210						215					220			
Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
225					230					235					240
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr
			245						250				255		
Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser
	260								265				270		
Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg
	275							280					285		
Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile
	290						295					300			
Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn
305					310						315				320
Ser	Pro	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys
			325						330				335		
Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu
	340								345				350		
Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe
	355								360				365		
Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala
	370						375					380			
Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr
385					390					395					400
Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly
			405						410				415		
Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His
	420								425				430		
Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys					
	435								440						

<210> 12

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 12

```

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctgggtgacgc ctgggggcttc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc ggggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccca aactaactcc 420
atgggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac 960
agtccagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcaag 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaa 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcatctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaat ga 1332

```

<210> 13

<211> 462

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 13

```

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

```

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Thr Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Ile Ala Tyr Met Glu Ile Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
 130 135 140
 Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
 145 150 155 160
 Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 165 170 175
 Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 180 185 190
 Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
 210 215 220
 Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
 225 230 235 240
 Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
 245 250 255
 Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
 260 265 270
 Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val
 275 280 285
 Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
 290 295 300
 Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu
 305 310 315 320
 Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
 325 330 335
 Arg Val Asn Ser Pro Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 340 345 350
 Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
 355 360 365
 Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
 370 375 380
 Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
 385 390 395 400
 Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp

	405		410		415										
Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp
	420		425		430										
Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His
	435		440		445										
Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys		
	450		455		460										

<210> 14

<211> 1389

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 14

```

atgagatgca ggtggatctt tctctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
gtccagctgc aacagtctgg acctgaactg gtgacgcctg gggcttcagt gaagatatct 120
tgtaaggcct ctggatacac attcactgac cactacatga gctgggtgaa gcagagtcac 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagttca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccaaac taactccatg 480
gtgacctctg gatgcctggc caagggctat ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 660
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 720
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 780
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 840
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 900
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 960
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaagcag ggtcaacagt 1020
ccagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1080
ccacagggtg acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 1140
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1200
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1260
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactggggagg caggaaatac tttcacctgc 1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga

```

<210> 15

<211> 218

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 15

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 115 120 125
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 16

<211> 657

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 16

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 60
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttatat gaactggtac 120
 cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactatg ctgcatccaa tctagaatct 180
 gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct acccaaaga catcaatgac aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
 aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 657

<210> 17

<211> 238

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 17

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr
 20 25 30
 Val Ser Leu Gly Leu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
 35 40 45
 Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Asn Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Val Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175
 Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205
 Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220
 Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 18

<211> 717

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 18

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgactgtgt ctctaggcct gagggccacc 120
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactggtag 180
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct acccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcggtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 19

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 19

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Cys
20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
115 120 125
Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
130 135 140
Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 210 215 220
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 245 250 255
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 20

<211> 1350

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 20

gaggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactgctaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 catgggaaga gccttgaatg gattggagat attaaccctt tcaacgggtg tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
tattacttcg atggtagagt ccttgggat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
gtcacctgtc cctcagccaa aacgacaccc ccattctgtc atccactggc ccctggatct 420
gctgcccaaa ctaactccat ggtgacctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctgga ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtc caattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacagtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gccatcatg 1200
gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaata 1350

<210> 21

<211> 468

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 21

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Cys Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp

115 120 125

Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130	135	140
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala		
145	150	155
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr		160
	165	170
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser		175
	180	185
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu		190
	195	200
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val		205
	210	215
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys		220
225	230	235
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro		240
	245	250
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu		255
	260	265
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser		270
	275	280
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu		285
	290	295
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		300
305	310	315
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn		320
	325	330
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro		335
	340	345
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln		350
	355	360
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val		365
	370	375
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val		380
385	390	395
Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln		400
	405	410
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn		415
	420	425
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val		430
	435	440
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His		445
	450	455
Ser Pro Gly Lys		460
465		

<210> 22

<211> 1407

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 22

```

atgggatgga actggatctt tctcttctc ttgtcaggaa ctgcaggtgt ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acggtggtac tacctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgacgactct gcagtctatt actgtgcaag atcccattat 360
tacttcgatg gtagagtccc ttgggatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
gccccaaacta actccatggt gacctggga tgcttggtca agggctattt cctgagcca 540
gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660
agcgagaccg tcacctgcaa cgttgcccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caacccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aatgcagggg tcaacagtgc agctttccct gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
ggaaatactt tcacctgtc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctcctgg taaatga                                     1407

```

<210> 23

<211> 217

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 23

```

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

```

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ala Tyr Asn Asp
 85 90 95
 Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
 100 105 110
 Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
 115 120 125
 Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
 145 150 155 160
 Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 165 170 175
 Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
 180 185 190
 Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
 195 200 205
 Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 24

<211> 654

<212> ДНК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 24

gcgcaagtgc tgaccagac tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
 atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggtagcctg gtttcagcag 120
 aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatt tatgatgcat ccgatctggc atctggggtc 180
 ccatcgcggt tcagtggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcggtg 240
 cagtgtgccg atgctgccac ttactactgt caaggcgctt ataatgatgt tatttatgct 300
 ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgtacggatg ctgcaccaac tgtatccatc 360
 ttcccaccat ccagtgcagca gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 420
 aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 480
 ggcgtcctga acagtgggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 540
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 600
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 654

<210> 25

<211> 239

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 25

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser
 20 25 30
 Val Ser Ala Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser
 35 40 45
 Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu
 115 120 125
 Val Val Val Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
 165 170 175
 Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
 195 200 205
 Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
 210 215 220
 Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 26

<211> 720

<212> ДНК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 26

atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct ccaggtgcc 60
 acatttgccg aagtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctggttt 180
 cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcag tggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 300
 ggcgtgcagt gtgccgatgc tgccacttac tactgtcaag gcgcttataa tgatgttatt 360

tatgctttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggatgctgc accaactgta 420
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
 ttgaacaact tctaccccaa agacatcaat gtcaagtgga agattgatgg cagtgaacga 540
 caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
 agcagcacc ctcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
 gccactcaca agacatcaac ttcacccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720

<210> 27

<211> 433

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Гуманизированное антитело

<400> 27

Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro
1				5					10					15	
Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr	Trp
				20				25						30	
Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly
				35				40					45		
Thr	Ile	Asp	Ser	Gly	Gly	Arg	Thr	Asp	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly
				50				55					60		
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Thr	Ser	Thr	Thr	Met	Asp	Leu	Lys	Met	Thr
65					70					75				80	
Ser	Leu	Thr	Thr	Gly	Asp	Thr	Ala	Arg	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Asn	Trp
					85				90					95	
Asn	Leu	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
				100				105					110		
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr
				115				120					125		
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu
				130				135					140		
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His
145					150					155				160	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser
					165				170					175	
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn
				180				185						190	
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro
				195				200					205		
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser
				210				215					220		
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr

```
<210> 28
<211> 1302
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Гуманизированное антитело
<400> 28
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccct gacactcacc 60
tgcacagcct ctggattctc cctcagtagt tattggatga actgggtccg ccaggctcca 120
ggggaggggc tggaatggat cggaaccatt gattctggtg gtaggacgga ctacgcgagc 180
tgggcaaaag gccgattcac catctccaga acctcgacta cgatggatct gaaaatgacc 240
agtctgacga ccggggacac ggcccgttat ttctgtgcc aaaaatggaa cttgtggggc 300
caaggcacc tcgtaccgt ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360
gcccctggat ctgctgcccc aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc 420
tatttccttg agccagtgc agtgacctgg aactctggat ccctgtccag cggtgtgcac 480
```

```

accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc tacactctga gcagctcagt gactgtcccc 540
tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc 600
aaggtggaca agaaaattgt gccagggat tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc 660
ccagaagtat catctgtctt catcttcccc ccaaagccca aggatgtgct caccattact 720
ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag 780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900
aatggcaagg agttcaaatg cagggtaaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacaccat tccacctccc 1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttcctc 1080
gaagacatta ctgtggagtg gcagtggagt gggcagccag cggagaacta caagaacact 1140
cagcccatca tggacacaga tggctcttac ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag 1200
agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaa 1260
caccatactg agaagagcct ctccactct cctggtaaat ga 1302

```

<210> 29

<211> 452

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Гуманизированное антитело

<400> 29

```

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
  1             5             10             15
Val His Cys Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
             20             25             30
Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser
             35             40             45
Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu
             50             55             60
Trp Ile Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp
             65             70             75             80
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Met Asp Leu
             85             90             95
Lys Met Thr Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Arg Tyr Phe Cys Ala
             100            105            110
Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
             115            120            125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
             130            135            140
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
             145            150            155            160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser

```


	165		170		175										
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu
	180							185					190		
Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val
	195							200					205		
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
	210							215					220		
Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro
225								230					235		240
Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
								245					250		255
Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser
	260							265					270		
Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu
	275							280					285		
Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr
	290							295					300		
Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
305								310					315		320
Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro
								325					330		335
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln
	340							345					350		
Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val
	355							360					365		
Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val
	370							375					380		
Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln
385								390					395		400
Pro	Ile	Met	Asn	Thr	Asn	Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn
								405					410		415
Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val
	420							425					430		
Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His
	435							440					445		
Ser	Pro	Gly	Lys												
	450														

<210> 30

<211> 1359

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Гуманизированное антитело

<400> 30

```

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccaactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtcgccca ggctccaggg 180
gaggggctgg aatggatcgg aaccattgat tctggtggta ggacggacta cgcgagctgg 240
gcaaaaggcc gattcaccat ctccagaacc tcgactacga tggatctgaa aatgaccagt 300
ctgacgaccg gggacacggc ccgttatctt tgtgccagaa attggaactt gtggggccaa 360
ggcaccctcg tcaccgtctc gagcgcttct acaaagggcc catctgtcta tccactggcc 420
cctggatctg ctgccc aaac taactccatg gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat 480
ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc 540
ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac actctgagca gctcagtgac tgtccctcc 600
agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc aacgttgccc acccgccag cagcaccaag 660
gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca 720
gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca aagcccaagg atgtgctcac cattactctg 780
actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac atcagcaagg atgatcccg gggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca cttccgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
ggcaaggagt tcaaagcag ggtcaacagt gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag 1080
gagcagatgg ccaaggataa agtcagctctg acctgcatga taacagactt cttccctgaa 1140
gacattactg tggagtggca gtggaatggg cagccagcgg agaactacaa gaacactcag 1200
cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc 1260
aactgggagg caggaaatac tttcacctgc tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac 1320
catactgaga agagcctctc ccactctcct ggtaaataa 1359

```

<210> 31

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 31

```

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

```

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 32

<211> 642

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 32

caaattgttc tcaccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
 ctaatctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttcgtggact gggtccagca gaagccaggc 120
 acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt ccctgctcgc 180
 ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcacia tcagccgaat ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtacttacc caccacggt cggtgctggg 300
 accaagctgg aactgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
 agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
 aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
 agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
 accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
 acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 33

<211> 235

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 33

Met His Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Val Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile
 20 25 30

Val Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Ile Cys Ser Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Val Ser Phe Val Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser
 50 55 60
 Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Ala Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Ser His Ser Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg
 100 105 110
 Ser Thr Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175
 Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 34

<211> 708

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 34

atgcattttc aagtcagat tttcagcttc ctgctaataca gtgcctcagt catagtgtcc 60
 agagggcaaa ttgttctcac ccagtctcca acaatcgtgt ctgcatctcc aggggagaag 120
 gtcaccctaa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaag ctggatttac agaacatcca acctgggttt tggagtcct 240
 gctcgcttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc cacttccggt 360
 gctgggacca agctggaact gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660

acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag

708

<210> 35

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 35

Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	Gln	Pro	Ser	Gln
1				5				10					15		
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
			20					25				30			
Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	His	Pro	Ser	Gly	Lys	Asn	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Val	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Val
	50					55				60					
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Asn	Ser	Gln	Val
65				70						75				80	
Phe	Leu	Lys	Ile	Ala	Asn	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
			85					90				95			
Cys	Ala	Arg	Ile	Glu	Asp	Phe	Asp	Tyr	Asp	Glu	Glu	Tyr	Tyr	Ala	Met
			100					105				110			
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Ile	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr
		115				120						125			
Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr
	130					135					140				
Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155				160	
Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His
			165					170				175			
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser
			180					185				190			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn
	195					200						205			
Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro
	210					215					220				
Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser
225					230					235				240	
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr
			245					250				255			
Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp
			260					265				270			
Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr
		275					280					285			

Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 36

<211> 1350

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 36

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg 60
 acttggttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 caccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180
 tataaccag tcctgaagag cggactgact atctccaagg atacctccaa cagccaggta 240
 ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
 gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
 gtcacgtctt cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccccaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggtca tttccctgag 480
 ccagtgcagc tgacctgga ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga cgcacacctg caacgttgcc caccgggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatccc aggtccagtt cagctgggtt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaaagtca gggtaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgaggggc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 37

<211> 468

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 37

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
 20 25 30
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg His Pro Ser Gly Lys
 50 55 60
 Asn Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr
 65 70 75 80
 Asn Pro Val Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
 85 90 95
 Ser Gln Val Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
 100 105 110
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr
 115 120 125
 Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ile Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
 195 200 205
 Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 38

<211> 1407

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 38

atgggcaggc ttacttcttc attcctgcta ctgattgtcc ctgcatatgt cctgtcccag 60
 gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct ccagaccct cagtctgact 120
 tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac 180
 ccatcagga agaactctgga gtggctggca cacatttggt gggatgatgt caagcgctat 240
 aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360

gactttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
 atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaaacta actccatggt gacctggga tgcttggtca agggctatct cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgaactg tccccctccag cacctggccc 660
 agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac cggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
 attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcatatgta cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctacca ttactctgac tcctaaggtc 840
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagg tccagttcag ctggtttgta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caacccggg aggagcagtt caacagcact 960
 ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc 1020
 aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccctatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tcctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
 acagatggct cttacttctg ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
 ggaaatactt tcacctgctc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctctggt taaatga 1407

<210> 39

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 39

Asp His Tyr Met Ser

1 5

<210> 40

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 40

Asp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Glu Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 41

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 41

Asp Asp Tyr Asp Ala Ser Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 42

Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 43

Gly Ser Ser Asn Leu Glu Asp

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 44

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 45

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 45

Asp Cys Tyr Met Asn

1 5

<210> 46

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 46

Asp Ile Asn Pro Phe Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 47

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 47

Ser His Tyr Tyr Phe Asp Gly Arg Val Pro Trp Asp Ala Met Asp Tyr

1

5

10

15

<210> 48

<211> 15

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 48

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1

5

10

15

<210> 49

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 49

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1

5

<210> 50

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 50

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1

5

<210> 51

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 51

Ser Tyr Trp Met Asn

1

5

<210> 52

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 52

Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 53

<211> 4

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 53

Asn Trp Asn Leu

1

<210> 54

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 54

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 55

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser

1 5

<210> 56

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Химера кролик-мышь

<400> 56

Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 57

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 58

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 58

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 59

<211> 14

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 59

Glu Asp Phe Asp Tyr Asp Glu Glu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 60

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Val Asp

1 5 10

<210> 61

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 61

Arg Thr Ser Asn Leu Gly Phe

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 62

Gln Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Pro Thr

1 5

<210> 63
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 63
 Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp
 1 5 10 15
 Trp Arg Pro Ser
 20

<210> 64
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp
 1 5 10 15
 Arg Pro Ser Gly
 20

<210> 65
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg
 1 5 10 15
 Pro Ser Gly Pro
 20

<210> 66
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro
 1 5 10 15
 Ser Gly Pro Asp
 20

<210> 67
 <211> 20
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 67

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser

1 5 10 15

Gly Pro Asp Phe

20

<210> 68

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 68

Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly

1 5 10 15

Pro Asp Phe Arg

20

<210> 69

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 69

Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser Gly Pro

1 5 10 15

Asp Phe Arg Cys

20

<210> 70

<211> 14

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 70

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

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 71

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys

1 5

<210> 72
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 Cys Arg Glu Leu His Phe Thr Arg
 1 5

<210> 73
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 73
 Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg
 1 5

<210> 74
 <211> 399
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Последовательность гуманизированного антитела
 <400> 74
 atggacacga gggcccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 acatttgctc aagttctgac ccagagtcca agcagtctct ccgccagcgt aggcgatcgt 120
 gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180
 cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
 ggtgtgcca ggcgtttcag tggcagtggc agcggtagct actttaccct cacaatttcg 300
 tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttaca c gatgtgatt 360
 tatgccttcg gtcagggcac taaagtagaa atcaaacgt 399

<210> 75
 <211> 133
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Последовательность гуманизированного антитела
 <400> 75
 Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Thr Phe Ala Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ser Ser

35 40 45
 Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Gly Ala Tyr Asn Asp Val Ile Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125
 Val Glu Ile Lys Arg
 130

<210> 76

<211> 393

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 76

atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg cactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa gcggcttcag cttatctctt tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
 gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
 tgggcaaagg gccgtttcac catttcccgc gacaactcca aaaataccat gtacctccag 300
 atgaactctc tccgcgcaga ggacacagca cgttattact gtgcacgcaa ctggaatctg 360
 tggggtaag gtactcttgt aacagtctcg agc 393

<210> 77

<211> 131

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 77

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

50 55 60
 Glu Trp Val Gly Thr Ile Asp Ser Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Ala Ser
 65 70 75 80
 Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 85 90 95
 Met Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser
 130

<210> 78
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 78
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 79
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 79
 Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5

<210> 80
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 80
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 81
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 81
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 82
 <211> 24
 <212> БЕЛОК
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 82
 Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly
 1 5 10 15
 Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro
 20

<210> 83
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 83
 Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln Glu
 1 5 10 15
 Leu Glu Asn Asn
 20

<210> 84
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 84
 Pro Glu Pro Pro Gln Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala
 1 5 10 15
 Glu Asn Gly Gly
 20

<210> 85
 <211> 20
 <212> БЕЛОК
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 85
 Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val
 1 5 10 15
 Ser Glu Tyr Ser
 20

<210> 86
 <211> 14

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 86

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro

1 5 10

<210> 87

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 87

Cys Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Ser Arg

1 5 10 15

Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val

20 25

<210> 88

<211> 23

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 88

Cys Arg Ser Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Ser Ser Gly Gln Ser

1 5 10 15

Gly Pro Arg Ala Arg Leu Leu

20

<210> 89

<211> 25

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 89

Cys Gly Pro Ala Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp

1 5 10 15

Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg

20 25

<210> 90

<211> 20

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 90

Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg

1 5 10 15

Ser Arg Lys Val

20

<210> 91

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 91

Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val Ala Ser

1

5

10

15

<210> 92

<211> 23

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 92

Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly

1

5

10

15

Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln

20

<210> 93

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 93

Ile Pro Asp Arg Tyr Ala Gln Arg Val Gln Leu Leu Ser Pro Gly Gly

1

5

10

15

<210> 94

<211> 24

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 94

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly

1

5

10

15

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg

20

<210> 95

<211> 23

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 95

Lys Gly Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln
 1 5 10 15
 Ala Glu Leu Glu Asn Ala Tyr
 20

<210> 96

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 96

Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp
 1 5 10 15
 Phe Arg

<210> 97

<211> 22

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 97

Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg
 1 5 10 15
 Tyr Arg Ala Gln Arg Val
 20

<210> 98

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Rattus norvegicus

<400> 98

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

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
115 120 125
Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140
Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
145 150 155 160
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175
Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205
Leu Glu Asn Ala Tyr
210

<210> 99

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 99

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1

5

<210> 100

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 100

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210> 101

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 101

Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr

1

5

10

<210> 102

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 102

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 103

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 104

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 104

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 105

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 105

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 106

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 107

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 107

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 108

<211> 7

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 108

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 109

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 110

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 110

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 111

<211> 7

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 111

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 112

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 113
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 113
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 114
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 114
 Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 115
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 115
 Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 116
 <211> 12
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 116
 Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His
 1 5 10

<210> 117
 <211> 213
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 117
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Thr Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110
 Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140
 Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160
 Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 118

<211> 642

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 118

caaatgttct tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
 atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
 tcctccccc aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
 ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcaca tcaccagagt ggaggctgaa 240
 gatgctgcca cttattactg ccagcagtg agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctggg 300
 accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
 agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
 aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcagtgaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
 agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
 accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg aggccactca caagacatca 600
 acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

<210> 119

<211> 235

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 119

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30
 Leu Ser Thr Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Val Tyr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
 50 55 60
 Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95
 Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110
 Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 115 120 125
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175
 Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 120

<211> 708

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 120

atggattttc aagtcagat ttccagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
 aggggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcaactggta ccagcagaag 180
 ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
 gttcgttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 708

<210> 121

<211> 445

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 121

Glu	Val	Gln	Val	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40					45				
Gly	Arg	Leu	Asp	Pro	Glu	Asp	Gly	Glu	Ser	Asp	Tyr	Ala	Pro	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Lys	Ala	Ile	Met	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Glu	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asp	Gly	Thr	Tyr	Thr	Phe	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly
		100						105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser
		115						120					125		
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val
	130					135						140			
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155				160	
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165						170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro
		180						185					190		
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
	195						200						205		
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly
	210						215					220			
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile
225					230					235				240	

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 290 295 300
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 305 310 315 320
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 340 345 350
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 355 360 365
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 122

<211> 1338

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 122

gaggttcagg tgcagcagtc tgggccagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60
 tcctgcacag cttctggcct caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
 cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatgggtga aagtgattat 180
 gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
 cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
 tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctctgtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660

```

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagtcca gctggtttgt agatgatgtg 840
gagggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac ttcccgctca 900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa ggcctctccc 1320
cactctctg gtaaatga 1338

```

<210> 123

<211> 464

<212> BENOK

<213> Mus musculus

<400> 123

```

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
  1             5             10            15
Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
          20             25             30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
          35             40             45
Lys Asp Tyr Phe Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
          50             55             60
Glu Trp Ile Gly Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala
65             70             75             80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Ile Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
          85             90             95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
          100            105            110
Tyr Tyr Cys Glu Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro
          115            120            125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr
          130            135            140
Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
145            150            155            160
Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
          165            170            175
Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
          180            185            190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val

```

195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp	Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val	
210	215	220
Ala His Pro Ala Ser Ser Thr	Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg	
225	230	235
Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys	Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser	
245	250	255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys	Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu	
260	265	270
Thr Pro Lys Val Thr Cys Val	Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro	
275	280	285
Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe	Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala	
290	295	300
Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val	
305	310	315
Ser Glu Leu Pro Ile Met His	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe	
325	330	335
Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala	Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr	
340	345	350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg	Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile	
355	360	365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met	Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys	
370	375	380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro	Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp	
385	390	395
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn	Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp	
405	410	415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile	Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser	
420	425	430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr	Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly	
435	440	445
Leu His Asn His His Thr Glu	Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys	
450	455	460

<210> 124

<211> 1395

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 124

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcaggtgc agcagtctgg gccagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggcct gatcctgagg atgggtgaaag tgattatgcc 240

ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
 cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
 gatggtacct acaccttttt tccttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
 gccaaaacga cacccccato tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
 tccatggtga ccttgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
 ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg 840
 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
 gtgcacacag ctacagcga accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
 tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
 tctcctggtg aatga 1395

<210> 125

<211> 215

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 125

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

130 135 140
 Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val
 145 150 155 160
 Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser
 180 185 190
 Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 126

<211> 648

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 126

gaaattgtgc tcaccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
 tcagacacct cccccaaacc ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtcctc 180
 gttcgcttca gtggcagtg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
 gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cagtttcggc 300
 gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccttc 540
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtgtag 648

<210> 127

<211> 237

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 127

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

65 70 75 80
 Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 115 120 125
 Leu Arg Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140
 Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
 165 170 175
 Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
 180 185 190
 Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
 195 200 205
 Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
 210 215 220
 Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 128

<211> 714

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 128

atggattttc atgtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt cattttgtcc 60
 agtggagaaa ttgtgctcac ccagtctcca gcaactcatgg ctgcatctcc gggggagaag 120
 gtcaccatca cctgcagtgt cagttcaact ataagttcca accacttgca ctggttccag 180
 cagaagtcag acacctcccc caaacctgg atttatggca catccaacct ggcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtg cagtggtatc gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aggatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggagtagtta ccactcacg 360
 ttcggcgctg ggaccaagct ggagctgaga cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
 ttcccacat ccagtgcagc gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
 aacttctacc ccaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
 ggcgctcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
 accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
 cacaagacat caacttcacc cattgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg ttag 714

<210> 129

<211> 449

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 129

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Asp Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
 115 120 125
 Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr
 130 135 140
 Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro
 210 215 220
 Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 245 250 255
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 275 280 285
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 290 295 300
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 370 375 380
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 385 390 395 400
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 405 410 415
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 420 425 430
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 130

<211> 1350

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 130

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa ctgtgtgaggc caggggcctt agtcaagttg 60
 tcctgcacag cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactggat gaggcagcgg 120
 cctgaacagg gcctggactg gattggaagg attgatcctg agaatgggtga tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggccactctt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctgcagctca gcggcctgac atctgagacc actgccgtct attactgttc tagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtac ctctactagg tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
 atcacgtctt cctcagccaa aacgacaccc ccactgtctt atccactggc cctcggatct 420
 gctgccc aaa ctaactccat ggtgacccctg ggatgcctgg tcaagggtta tttccctgag 480
 ccagtgcagc tgacctgaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagcaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
 actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actgggtcaa tggcaaggag 960
 ttcaaatgca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacagggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttcctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaactca gcccatcatg 1200

gacacagatg gctcttactt catctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgagggcc tgcacaacca ccatactgag 1320
aagagcctct cccactctcc tggtaaatga 1350

<210> 131

<211> 468

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 131

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1 5 10 15
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30
Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Asp Phe Asn Ile
35 40 45
Lys Asp Phe Tyr Leu His Trp Met Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60
Asp Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp
65 70 75 80
Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Thr Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ser Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
115 120 125
Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Ile Thr Val Ser Ser
130 135 140
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
145 150 155 160
Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
165 170 175
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
195 200 205
Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
210 215 220
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
245 250 255
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
260 265 270

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 275 280 285
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 290 295 300
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 405 410 415
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 420 425 430
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 435 440 445
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 132

<211> 1407

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 132

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
 gttcagctgc agcagtctgg ggctgaactt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctgacttcaa cattaaagac ttctatctac actggatgag gcagcggcct 180
 gaacagggcc tggactggat tggaaggatt gacctgaga atgggtgatac tttatatgac 240
 ccgaagttcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gcttgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat 360
 tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gccaaaacta actccatggt gaccctggga tgcttggtca agggctatct cctgagacca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgactg tcccctccag cacctggccc 660

agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac cgggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
 attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaa gccaaggat gtgtcacca ttactctgac tcctaagggtc 840
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagag tccagttcag ctggtttgta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccgagg aggagcagtt caacagcact 960
 ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc 1020
 aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccctcag agaaaaccat ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctcccaagga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
 acagatggct cttacttcat ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
 ggaaataactt tcacctgtc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctctggt taaatga 1407

<210> 133

<211> 214

<212> EELJK

<213> Mus musculus

<400> 133

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 134

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 134

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggacacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 135

<211> 234

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 135

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

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 136

<211> 705

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 136

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttataa cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 137

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 137

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

35	40	45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser	Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe	
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr	Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr	
65	70	75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr	Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
85	90	95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp	Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val	
100	105	110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val	Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro	
115	120	125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala	Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser	
130	135	140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu	Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val	
145	150	155
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly	Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe	
165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp	Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr	
180	185	190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro	Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala	
195	200	205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys	Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp	
210	215	220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile	Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val	
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro	Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr	
245	250	255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val	Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu	
260	265	270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val	Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln	
275	280	285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser	
290	295	300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys	
305	310	315
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala	Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile	
325	330	335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro	Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro	
340	345	350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala	Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met	
355	360	365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu	Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn	
370	375	380

Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 138

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 138

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactggg gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccttagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctgggtacttc gatgtctggg gcgcaggagc cacgggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtgtgc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taagggtcacg 780
 tgtgtgtggt tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
 gatgtggagg tgacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggctccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa atga 1344

<210> 139

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 139

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu

340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 140

<211> 1401

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 140

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtg cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggcct ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tggtagaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtga 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactgggtca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt ccctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgat gataacagac ttcttcctcg aagacattac tgtggagtgg 1200

cagtgggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 141

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 141

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 142

<211> 642

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 142

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaacctcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa acgtacgggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

```

<210> 143

<211> 236

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 143

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1             5             10             15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
      20             25             30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
      35             40             45
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
      50             55             60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
65             70             75             80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
      85             90             95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
      100            105            110
Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
      115            120            125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
      130            135            140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

```



```

145              150              155              160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
              165              170              175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
              180              185              190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
              195              200              205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
              210              215              220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225              230              235

```

<210> 144
<211> 708
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 144

atggacatga	gggtccccc	tcagctcctg	gggtcctctc	tactctggct	ccgaggtgcc	60
agatgtgaca	tccagatgac	ccagctctcca	tctcctctct	ccgcatacgt	aggcgaccgc	120
gtaaccataa	catgtagagc	atctcaagat	atttccaact	atttgaattg	gtaccaacaa	180
aaacccgga	aagcacctaa	actcctcatt	tactatacat	caagactcct	ctccggcggt	240
ccatcacgat	tctcaggctc	cggctccggc	acagatttca	cactcactat	tctcctcctc	300
caaccagaag	attttgcaac	ctattactgt	caacaaggcg	atacactccc	atacacattc	360
ggcggcgga	caaaagttag	aattaaacgt	acggtggctg	caccatctgt	cttcattcttc	420
ccgcatctg	atgagcagtt	gaaatctgga	actgcctctg	ttgtgtgcct	gctgaataac	480
ttctatccca	gagaggccaa	agtacagtgg	aaggtggata	acgccctcca	atcgggtaac	540
tccaggaga	gtgtcacaga	gcaggacagc	aaggacagca	cctacagcct	cagcagcacc	600
ctgacgctga	gcaaagcaga	ctacgagaaa	cacaaagtct	acgctgcgca	agtcacccat	660
caqqgcctqa	qctcqcctgt	cacaaagac	ttcaacaggg	gagagtgt		708

```
<210> 145
<211> 449
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 145
```

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

```

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35                      40                      45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
      50                      55                      60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                      70                      75                      80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85                      90                      95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
      100                     105                     110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
      115                     120                     125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
      130                     135                     140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                     150                     155                     160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
      165                     170                     175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
      180                     185                     190
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
      195                     200                     205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
      210                     215                     220
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225                     230                     235                     240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
      245                     250                     255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
      260                     265                     270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
      275                     280                     285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
      290                     295                     300
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                     310                     315                     320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
      325                     330                     335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
      340                     345                     350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
      355                     360                     365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

```

370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 146

<211> 1347

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 146

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cgtaaagtt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaagggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctggatttcc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
 gtctctagt cctccacca gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
 acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
 acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
 cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag caacttcggc 600
 acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
 gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca cctgccccag caccacctgt ggcaggaccg 720
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag 780
 gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 840
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
 acgttccgtg tggtcagcgt cctcacctgt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
 tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacacctgc cccatcccag ggaggagatg 1080
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
 gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgag 1320
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 147
 <211> 468
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Последовательность гуманизированного антитела
 <400> 147

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
 1              5              10              15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
              20              25              30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
              35              40              45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50              55              60
Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65              70              75              80
Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
              85              90              95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
              100              105              110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
              115              120              125
Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
              130              135              140
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145              150              155              160
Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
              165              170              175
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
              180              185              190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
              195              200              205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
              210              215              220
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
225              230              235              240
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
              245              250              255
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
              260              265              270
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
              275              280              285

```

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 290 295 300
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 305 310 315 320
 Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 325 330 335
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
 340 345 350
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 355 360 365
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 370 375 380
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 405 410 415
 Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 420 425 430
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 435 440 445
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 450 455 460
 Ser Pro Gly Lys
 465

<210> 148

<211> 1404

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 148

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggta aaaaaaccag gagcaagcgt taaagtttct 120
 tgtaaagcaa gcggatatac atttacagat tacaacatgc attgggtaag acaagcgcca 180
 ggacaaggat tggaatggat gggcgaaatt aaccctaata gtggaggagc aggctacaat 240
 caaaaattca aaggggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
 gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360
 gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc aggggaacaac agttaccgtc 420
 tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc 480
 tccgagagca cagcgccctt gggctgctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
 gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag 600
 tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc 660
 cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag ccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720
 gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780

gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 840
acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg 960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttggtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020
aagtgaagg tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 1140
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1200
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctcc catgctggac 1260
tccgacggct ctttcttctc ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1320
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcgagaag 1380
agcctctccc tgtctccggg taaa 1404

<210> 149

<211> 214

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 149

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 150

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 150

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtttca gcagaaacca 120
gatggaactc ttaaacctct gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 180
aggttcagtgc gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300
gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tcagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcattgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 151

<211> 234

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 151

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Cys Phe Gln
1 5 10 15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Leu
50 55 60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg
115 120 125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 152

<211> 705

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 152

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atcagttgca gggcaagtcg ggacattagc aattatttaa actgggttca gcagaaacca 180
 gatggaactc ttaaactcct gatctttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
 gaagatattg ccaacttact ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 360
 gggaccaagc tggaataaag acggggtgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

<210> 153

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 153

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

50		55		60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr					
65		70		75	80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val					
	100		105		110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro					
	115		120		125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser					
	130		135		140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val					
145		150		155	160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe					
	165		170		175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr					
	180		185		190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala					
	195		200		205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp					
	210		215		220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val					
225		230		235	240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr					
	245		250		255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu					
	260		265		270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln					
	275		280		285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser					
	290		295		300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys					
305		310		315	320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile					
	325		330		335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro					
	340		345		350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met					
	355		360		365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn					
	370		375		380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr					
385		390		395	400

Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 154

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 154

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaaacagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
 aacaaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
 tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtctgc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgaact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgtgtggt tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctcagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggagggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa atga 1344

<210> 155

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 155

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160
 Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr

355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 156

<211> 1401

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 156

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggttag tggctacaac 240
 caaaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac 360
 gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattg 1020
 aggttcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320

actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accataactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaatg a 1401

<210> 157

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 157

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 158

<211> 642

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 158

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

```

atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 120
gatggaaactt ttaaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggggc tggaaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

```

<210> 159

<211> 234

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 159

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1             5             10             15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
      20             25             30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Cys Cys Arg Ala Ser Gln Val
      35             40             45
Ile Thr Asn Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50             55             60
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65             70             75             80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
      85             90             95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
     100             105             110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
     115             120             125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
     130             135             140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
145             150             155             160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
     165             170             175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
     180             185             190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
     195             200             205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro

```

210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 160
 <211> 702
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus
 <400> 160
 atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
 atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
 gaagatatgg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggagggg 360
 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 161
 <211> 447
 <212> БЕЖОК
 <213> Mus musculus
 <400> 161
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125

```

Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130                      135                      140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                      150                      155                      160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
                      165                      170                      175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
                      180                      185                      190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
                      195                      200                      205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
                      210                      215                      220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
225                      230                      235                      240
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
                      245                      250                      255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
                      260                      265                      270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
                      275                      280                      285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
                      290                      295                      300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
305                      310                      315                      320
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                      325                      330                      335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
                      340                      345                      350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
                      355                      360                      365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
                      370                      375                      380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
385                      390                      395                      400
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
                      405                      410                      415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
                      420                      425                      430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
                      435                      440                      445

```

<210> 162

<211> 1341

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 162

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagaatg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagcagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag gacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tacgttggtg attacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atcctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgccaggg attgtggtg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgtgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcatttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc ttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctacgcccac catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa a 1341

<210> 163

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 163

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

85										90					95									
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val									
100										105					110									
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Val	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr									
115										120					125									
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys									
130										135					140									
Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln									
145										150					155					160				
Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro									
165										170					175									
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val									
180										185					190									
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser									
195										200					205									
Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys									
210										215					220									
Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val									
225										230					235					240				
Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val									
245										250					255									
Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile									
260										265					270									
Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp									
275										280					285									
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His									
290										295					300									
Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg									
305										310					315					320				
Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys									
325										330					335									
Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu									
340										345					350									
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr									
355										360					365									
Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu									
370										375					380									
Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp									
385										390					395					400				
Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile									
405										410					415									
Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln									
420										425					430									

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 164

<211> 1398

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 164

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagcagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaggac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggctac 360
 gttggttaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
 actaactcca tgggtgacct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgcac 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gcccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaagtc 1020
 aggttcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcttc 1380
 tccactctc ctggtaaa 1398

<210> 165

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 165

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 166

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 166

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatctttac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
 gaagattttg ccaattactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag

645

<210> 167

<211> 234

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 167

```

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
  1             5             10             15
Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
      20             25             30
Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
      35             40             45
Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
      50             55             60
Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser
      65             70             75             80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
      85             90             95
Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
      100            105            110
Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
      115            120            125
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
      130            135            140
Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
      145            150            155            160
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
      165            170            175
Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
      180            185            190
Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
      195            200            205
His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
      210            215            220
Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
      225            230

```

<210> 168

<211> 705

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 168

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttgggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 300
gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcagc 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

```

<210> 169

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 169

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
  1             5             10             15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20             25             30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Asp Trp Ile
          35             40             45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
          50             55             60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
          65             70             75             80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85             90             95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
          100            105            110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
          115            120            125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
          130            135            140
Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
          145            150            155            160
Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
          165            170            175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
          180            185            190
Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala

```

195	200	205
His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp		
210	215	220
Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr		
245	250	255
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln		
275	280	285
Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser		
290	295	300
Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro		
340	345	350
Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met		
355	360	365
Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr		
385	390	395
Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn		
405	410	415
Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu		
420	425	430
His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 170

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 170

gagggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggccttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccttagactg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctggctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcaggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggtgca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gactttcttc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctacgcccac catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa atga 1344

<210> 171

<211> 466

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 171

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50 55 60
 Asp Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 65 70 75 80
 Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 115 120 125
 Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
 130 135 140
 Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
 145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175
 Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190
 His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
 195 200 205
 Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
 210 215 220
 Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
 225 230 235 240
 Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
 245 250 255
 Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
 260 265 270
 Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 172

<211> 1401

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 172

```

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtcttg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctgatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcttgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggttac 360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacccgc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgtgcccac 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggtt gtggtttaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtg acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagctt ccttgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtgggaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
tccactctc ctggtaaatg a                                     1401

```

<210> 173

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 173

```

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

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 174

<211> 642

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 174

gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaaactct tatctttctac acatcaagat tatttttcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg ccagtgggtc tggacacagat tatttctctca ccatttaca cctggagcaa 240
 gaagattttg ccaacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 175

<211> 234

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 175

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Phe
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Tyr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 176

<211> 702

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 176

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
 gggaccaagg tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 177

<211> 450

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 177

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Met	Lys	Pro	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
				20				25						30	
Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu	Glu	Trp	Ile
				35				40						45	
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
				50				55						60	
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
				100					105					110	
Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala
				115				120						125	
Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser
				130				135						140	
Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155				160	
Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Asp	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr
				180					185					190	
Val	Thr	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
				195				200						205	
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Ser	Pro
				210				215						220	
Thr	His	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly
225					230					235				240	
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile
				245					250					255	
Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp
				260					265					270	

Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His
 275 280 285
 Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Ile Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu
 355 360 365
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp
 370 375 380
 Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu
 405 410 415
 Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His
 420 425 430
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450

<210> 178

<211> 1350

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 178

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctgggacttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagacc 120
 caaggaaaga ccctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctgggtac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac caggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacaac agcccatcg gtctatccac tggccctgt gtgtggagat 420
 acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
 accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
 cagtctggcc tctacacct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
 atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
 agagggtccc caacacataa acctgtcct ccatgccag ctcctaacct cttgggtgga 720
 ccatcgtct tcatcttccc tccaaagatc aaggatgtac tcatgatctc cctgagcccc 780

atggtcacgt gtgtgggtggt ggatgtgagc gaggatgacc cagatgtcca tgtcagctgg 840
 ttcgtgaaca acgtggaagt acacacagct cagacacaaa cccatagaga ggattacaac 900
 agtactatcc ggggtggtcag tgccctcccc atccagcacc aggactggat gagtggcaag 960
 gagttcaaat gcaaggtcaa caacaaagcc ctcccagcgc ccatcgagag aaccatctca 1020
 aaacccaaag ggccagtaag agctccacag gtatatgtct tgccctccacc agaagaagag 1080
 atgactaaga aacagggtcac tctgacctgc atgatcacag acttcatgcc tgaagacatt 1140
 tacgtggagt ggaccaacaa cgggcaaaca gagctaaact acaagaacac tgaaccagtc 1200
 ctggactctg atggttctta cttcatgtac agcaagctga gagtggaaaa gaagaactgg 1260
 gtggaaagaa atagctactc ctgttcagtg gtccacgagg gtctgcacaa tcaccacacg 1320
 actaagagct tctcccgac tccgggtaaa 1350

<210> 179

<211> 469

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 179

Met	Gly	Trp	Ser	Trp	Thr	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly
1				5					10					15	
Val	Leu	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Met	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
			35					40					45		
Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Gln	Gly	Lys	Thr	Leu
			50					55				60			
Glu	Trp	Ile	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn
65					70					75					80
Gln	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr
				85						90					95
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
			100					105						110	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr
			115					120						125	
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys
			130					135						140	
Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr
145					150					155					160
Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro
				165						170					175
Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Asp	Val
			180						185					190	
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	Leu	Gln	Ser	Gly	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser
			195						200					205	
Ser	Val	Thr	Val	Thr	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Ile	Thr	Cys	Asn	Val

210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg
 225 230 235 240
 Gly Ser Pro Thr His Lys Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Asn Leu
 245 250 255
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
 260 265 270
 Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 275 280 285
 Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
 290 295 300
 Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
 305 310 315 320
 Thr Ile Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
 325 330 335
 Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 340 345 350
 Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Pro Val Arg Ala Pro
 355 360 365
 Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
 370 375 380
 Val Thr Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
 385 390 395 400
 Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Gln Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
 405 410 415
 Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
 420 425 430
 Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
 450 455 460
 Arg Thr Pro Gly Lys
 465

<210> 180

<211> 1407

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 180

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagacccaa 180
 ggaaagaccc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaaa attgggtac 360
 gatgatattc acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagatata 480
 actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtgacc 540
 ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
 tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
 acctgcaatg tggcccaccg ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
 gggcccccaa cacataaacc ctgtctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
 tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctcctt gagccccatg 840
 gtcacgtgtg tgggtgggtgga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctgggtc 900
 gtgaacaacg tgggaagtaca cacagctcag acacaacccc atagagagga ttacaacagt 960
 actatccggg tggtcagtgc cctcccac cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
 ttcaaatgca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaa catctcaaaa 1080
 cccaaggggc cagtaagagc tccacaggtat tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
 actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
 gtggagtgga ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaactga accagtctg 1260
 gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
 gaaagaaata gctactctg ttcagtggc cagcagggtc tgcacaatca ccacagact 1380
 aagagcttct cccggactcc gggtaaa 1407

<210> 181

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 181

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

130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 182

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 182

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagggtctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg cgagtgggtc tggacagat tattctctca ccatttaciaa cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacta 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645

<210> 183

<211> 234

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 183

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

65				70				75				80			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Tyr
85				90				95							
Asn	Leu	Glu	Gln	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	
100				105				110							
Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg
115				120				125							
Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Leu	Ser	Ser	Glu	Gln
130				135				140							
Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
145				150				155				160			
Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln
165				170				175							
Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
180				185				190							
Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg
195				200				205							
His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro
210				215				220							
Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys						
225				230											

<210> 184

<211> 705

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 184

atgatgtcct	ctgtctcagtt	ccttggtctc	ctgttgcctc	gttttcaag	taccagatgt	60
gatatccaga	tgacacagac	tacatcctcc	ctgtctgcct	ctctgggaga	cagggtctcc	120
atcagttgca	gggcaagtca	agacattagc	aattatttaa	actggtatca	gcagaaacca	180
gatggaactt	ttaaactcct	tatcttctac	acatcaagat	tactctcagg	agtcccatca	240
aggttcagtg	gcagtgggtc	tggaacagat	tattctctca	ccatttaca	cctggagcaa	300
gaagattttg	ccacttactt	ttgccaacag	ggagatacgc	ttccgtacac	tttcggaggg	360
gggaccaaac	tggaataaaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacta	420
tcagtgagc	agttaacatc	tggagggtgcc	tcagtcgtgt	gcttcttgaa	caacttctac	480
cccaaagaca	tcaatgtcaa	gtggaagatt	gatggcagtg	aacgacaaaa	tggcgctctg	540
aacagttgga	ctgatcagga	cagcaaagac	agcacctaca	gcatgagcag	caccctcacg	600
ttgaccaag	acgagtatga	acgacataac	agctatacct	gtgaggccac	tcacaagaca	660
tcaacttcac	ccattgtcaa	gagcttcaac	aggaatgagt	gttag		705

<210> 185

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 185

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 115 120 125
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
 130 135 140
 Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

	325		330		335										
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro
	340		345		350										
Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met
	355		360		365										
Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn
	370		375		380										
Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr
	385		390		395										
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn
	405		410		415										
Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu
	420		425		430										
His	Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys	
	435		440		445										

<210> 186

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 186

```

gaggtccaac tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagaac 120
caaggaaaga ccctagaatg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tgctgggtac 180
aaccagaagt tcaagggaac ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtgcc 420
caactaact ccattggtgac cctgggatgc ctggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg 540
cagtctgacc tctacactct gacgagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagacctgca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgtgtggt tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa cccggggagg agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctacgcccac catggacaca 1200
gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

```

ctctccact ctctggtaa atga

1344

<210> 187

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 187

```

Met Gly Trp Ser Trp Thr Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
 1              5              10              15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys
          20              25              30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
          35              40              45
Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu
 50              55              60
Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
65              70              75              80
Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr
          85              90              95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
          100             105             110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
          115             120             125
Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys
          130             135             140
Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln
          145             150             155             160
Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
          165             170             175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val
          180             185             190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser
          195             200             205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys
          210             215             220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val
          225             230             235             240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val
          245             250             255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile
          260             265             270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp
          275             280             285

```

Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His
 290 295 300
 Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 305 310 315 320
 Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile
 405 410 415
 Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430
 Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 188

<211> 1401

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 188

atgggatgga gctggacctt tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggtac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgcccc 480
 actaactcca tggatgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780

atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaagtc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 189

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 189

Gln	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1			5					10					15		
Asp	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile
			20					25				30			
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Arg	Ser	Trp	Ile	Tyr
		35					40				45				
Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Gly	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
		50				55				60					
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu
65				70					75				80		
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asp	Pro	Leu	Thr
			85					90				95			
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro
		100					105				110				
Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly
		115					120				125				
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Asn
		130				135				140					
Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn
145				150					155				160		
Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser
			165				170				175				
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr
		180				185				190					
Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe
		195				200				205					

Asn Arg Asn Glu Cys

210

<210> 190

<211> 642

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 190

```

caaattgttc tctccagtc tccagcattc ctgtctgtat ctccagggga taaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtttcagca gaagccagga 120
tctctcccca gatcctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgggtcg 180
ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacia tcagcagagt ggaggctgag 240
gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cgggtgctgg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt ccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggagtgaaac gacaaaatgg cgtcctgaac 480
agttggactg atcaggacag caaagacagc acctacagca tgagcagcac cctcacgttg 540
accaaggacg agtatgaacg acataacagc tatacctgtg agggcactca caagacatca 600
acttcaccca ttgtcaagag cttcaacagg aatgagtgtt ag 642

```

<210> 191

<211> 235

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 191

```

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
  1             5             10             15
Val Ile Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Phe
          20             25             30
Leu Ser Val Ser Pro Gly Asp Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
          35             40             45
Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser
          50             55             60
Pro Arg Ser Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
          65             70             75             80
Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
          85             90             95
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
          100            105            110
Ser Ser Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
          115            120            125
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
          130            135            140

```

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
 165 170 175
 Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
 195 200 205
 Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
 210 215 220
 Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 192

<211> 708

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 192

atggattttc aagtcagat tttcagcttc ctgctaatca gtgcttcagt cataatgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcattcctgt ctgtatctcc aggggataag 120
 gtcacaatga cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactgggt tcagcagaag 180
 ccaggatcct cccccagatc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
 ggtcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagagtggag 300
 gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgacccact caggttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccocaaag acatcaatgt caagtggaaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708

<210> 193

<211> 445

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 193

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

50	55	60
Pro Gly Lys Ala Thr Phe Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Leu Arg Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Gly Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser		
115	120	125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val		
130	135	140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro		
195	200	205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly		
210	215	220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys		
245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln		
260	265	270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu		
290	295	300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg		
305	310	315
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro		
340	345	350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr		
355	360	365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly		
385	390	395
		400

Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 405 410 415
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 420 425 430
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 194

<211> 1338

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 194

gaagttcagc tgcaacagtc tggggcagac cttgtgcagc caggggcctc agtcaaggcg 60
 tctctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
 cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgacccg acaatgggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tccccggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggg cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctgggc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcatgact gtccctccca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgcca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcataatg acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
 tcccccccaa agcccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaaggc cactgtgtgt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccgag gtccagttca gctgggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gagggagcag tcaacagcac ttcccgctca 900
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcgga gaactacaag aacctcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctctctg gtaaatga 1338

<210> 195

<211> 464

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 195

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15

Val	Asn	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Asp	Leu	Val	Gln	
			20						25			30				
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Asp	Ile	
			35						40			45				
Lys	Asp	Tyr	Tyr	Ile	His	Trp	Met	Lys	Gln	Arg	Pro	Asp	Gln	Gly	Leu	
			50						55			60				
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Val	Asp	Pro	Asp	Asn	Gly	Glu	Thr	Glu	Phe	Ala	
			65						70			75			80	
Pro	Lys	Phe	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Phe	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	
			85						90			95				
Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Leu	Arg	Gly	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	
			100						105			110				
Tyr	Tyr	Cys	Gly	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asp	Gly	Thr	Tyr	Thr	Trp	Phe	Pro	
			115						120			125				
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	
			130						135			140				
Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	
			145						150			155			160	
Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	
			165						170			175				
Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	
			180						185			190				
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	
			195						200			205				
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	
			210						215			220				
Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	
			225						230			235			240	
Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	
			245						250			255				
Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	
			260						265			270				
Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	
			275						280			285				
Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	
			290						295			300				
Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	
			305						310			315			320	
Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	
			325						330			335				
Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
			340						345			350				
Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	

355	360	365
Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys		
370	375	380
Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp		
385	390	395
Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp		400
405	410	415
Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser		
420	425	430
Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly		
435	440	445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	460

<210> 196

<211> 1395

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 196

```

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagaa 60
gttcagctgc aacagtctgg gccagacctt gtgcagccag gggcctcagt caagggtgcc 120
tgcacagctt ctggcttcga cattaaggac tactatatac actggatgaa acagaggcct 180
gaccagggcc tggagtggat tggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
ccgaagttcc cgggcaaggc cacttttaca acagacacat cctccaacac agcctaccta 300
caactcagag gcctgacatc tgaggacact gccatctatt actgtgggag agaagactac 360
gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
gccaaaaaga cacccccata tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc caaaactaac 480
tccatggtga ccttgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttggtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagagtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtgg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac 1380
tctcctggta aatga                                     1395

```

<210> 197

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 197

Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln
 65 70 75 80
 Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
 100 105 110
 Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
 115 120 125
 Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
 130 135 140
 Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
 145 150 155 160
 Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210

<210> 198

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 198

gatctccaga tgacacagac tacttcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 180

aggttcagtg gcagtggggc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 240
 gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caactctac 420
 cccaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 645

<210> 199

<211> 234

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 199

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Ser Arg Cys Asp Leu Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60
 Lys Leu Leu Ile Phe Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Ser Leu Thr Ile Thr
 85 90 95
 Asn Leu Glu Gln Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
 100 105 110
 Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225

230

<210> 200

<211> 705

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 200

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctggtgtctt gttttcaagg ttccagatgt 60
gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
agggttcagt gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg 540
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gtttag 705

```

<210> 201

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 201

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1              5              10              15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20              25              30
Asn Met His Trp Met Lys Gln Asn Gln Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
      35              40              45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
 50              55              60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
      100             105             110
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
      115             120             125
Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser
      130             135             140

```

Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr
 180 185 190
 Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala
 195 200 205
 His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp
 210 215 220
 Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr
 245 250 255
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln
 275 280 285
 Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser
 290 295 300
 Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys
 305 310 315 320
 Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 340 345 350
 Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
 355 360 365
 Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn
 405 410 415
 Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu
 420 425 430
 His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 202

<211> 1344

<212> DHK

<213> Mus musculus

<400> 202

gaggtccagt tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctcttgata cacattcact gactacaaca tgactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagagt gataggagag attaatccta acagtgggtg ttctgggttac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtc acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgtgtgg tagacatcag caaggatgat cccgagggtc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcagggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctctggtaa atga 1344

<210> 203

<211> 466

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 203

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

037044

				100								105								110			
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Glu	Asp	Trp	Tyr								
		115						120					125										
Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys								
	130						135					140											
Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln								
145					150					155					160								
Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro								
				165					170					175									
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val								
			180					185					190										
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser								
	195						200					205											
Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys								
	210						215					220											
Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val								
225					230					235					240								
Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val								
				245					250					255									
Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile								
		260						265					270										
Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp								
	275						280					285											
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His								
	290						295					300											
Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg								
305					310					315					320								
Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys								
				325					330					335									
Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu								
		340						345					350										
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr								
	355						360					365											
Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu								
	370						375					380											
Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp								
385					390					395					400								
Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile								
				405					410					415									
Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln								
	420						425					430											
Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His								
	435						440					445											

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 204

<211> 1401

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 204

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa cttcgggtgt cctctctgag 60
 gtccagttgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtgggtc tgggttacaac 240
 cagaagttca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggggtac 360
 tatggtaact acgaggactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctctgcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccac 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttccctga gccagtgaca 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctctgag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt tgtagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcaatg tgacctgat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 205

<211> 215

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 205

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser

	20		25		30										
Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Leu	Trp
	35				40				45						
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser
	50				55				60						
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Glu
65				70					75					80	
Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Phe	Phe	Pro
			85					90				95			
Ser	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala
		100					105					110			
Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser
		115					120					125			
Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp
	130					135					140				
Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val
145				150					155					160	
Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met
			165					170				175			
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser
		180					185					190			
Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys
		195					200					205			
Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys									
	210				215										

<210> 206

<211> 645

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 206

```

cagattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
atgacctgca gggccagctc aagtgttaact tccagttact tgaactggta ccagcagaag 120
ccaggatctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtccca 180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

```

<210> 207

<211> 237

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 207

```

Met Asp Ser Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Leu
 1             5             10             15
Val Lys Met Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
      20             25             30
Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
      35             40             45
Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
      50             55             60
Ser Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65             70             75             80
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
      85             90             95
Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
      100            105            110
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
      115            120            125
Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
      130            135            140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145            150            155            160
Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser
      165            170            175
Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys
      180            185            190
Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu
      195            200            205
Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser
      210            215            220
Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225            230            235

```

<210> 208

<211> 711

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 208

```

atggattctc aagtgcagat ttccagcttc cttctaataca gtgccttagt caaaatgtcc 60
agaggacaga ttgttctcac ccagctctcca gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag 120

```

```

gtcaccatga cctgcagggc cagctcaagt gtaacttcca gttacttgaa ctggtaccag 180
cagaagccag gatcttcccc caaactctgg atttatagca catccaacct ggcttcagga 240
gtcccagctc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt 300
gtggaggctg aggatgctgc cacttattac tgccagcagt atgatttttt cccatcgacg 360
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaag cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc 420
ttcccaccat ccagtgaagc gttaacatct ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac 480
aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag tggaagattg atggcagtga acgacaaaat 540
ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac agcaaagaca gcacctacag catgagcagc 600
accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa cgacataaca gctatacctg tgaggccact 660
cacaagacat caacttcacc catcgtcaag agcttcaaca ggaatgagtg t          711

```

<210> 209

<211> 445

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 209

```

Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1             5             10            15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20             25             30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
        35             40             45
Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
      50             55             60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65             70             75             80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85             90             95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
        100            105            110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
        115            120            125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
        130            135            140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145            150            155            160
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
          165            170            175
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
        180            185            190
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
        195            200            205
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly

```



```

      210              215              220
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
225              230              235              240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
      245              250              255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
      260              265              270
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
      275              280              285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
      290              295              300
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305              310              315              320
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
      325              330              335
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
      340              345              350
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
      355              360              365
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
      370              375              380
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385              390              395              400
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
      405              410              415
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
      420              425              430
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
      435              440              445

```

<210> 210

<211> 1335

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 210

```

gagggtccagc tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
catggagaga gccttgagtg gattggagat attaatcctt acaacgatga tactacctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagacg 300
gccgttatta ctacgaatgc tatggactac tgggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat cactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg 480

```

acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
 tcccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccaaagg cactgtgtgt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gagagcagt tcaacagcac tttccgctca 900
 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg 960
 gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga 1020
 ccgaaggctc cacaggtgta caccattcca cctcccaagg agcagatggc caaggataaa 1080
 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
 tggaatgggc agccagcga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
 tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
 ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc 1320
 cactctcctg gtaaa 1335

<210> 211

<211> 464

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 211

Met	Gly	Trp	Asn	Trp	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Leu	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly
1				5					10					15	
Val	Tyr	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
		35					40				45				
Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Glu	Ser	Leu
	50				55					60					
Glu	Trp	Ile	Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn
65				70					75					80	
His	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn
			85						90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val
		100					105						110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Thr	Ala	Val	Ile	Thr	Thr	Asn	Ala	Met	Asp
		115					120					125			
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr
	130				135					140					
Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn
145					150					155				160	
Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
			165						170					175	

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
 180 185 190
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300
 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365
 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430
 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly
 435 440 445
 Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 212

<211> 1392

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 212

atgggatgga actggatctt tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtgt ctactctgag 60

gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
 ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
 cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
 cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc 360
 gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctctca 420
 gccaaaacga caccgccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
 tccatgggtga cctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
 ctctacatc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgcccaccg ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
 ccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgtgtg 840
 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
 gtgcacacag ctcagacgca acccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
 tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320
 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
 tctctggta aa 1392

<210> 213

<211> 215

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 213

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

Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 214

<211> 645

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 214

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttccgcat ccgttggtga ccgagtaaca 60
atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttacc ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatata atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgcaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 215

<211> 237

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 215

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
20 25 30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45
Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
85 90 95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
100 105 110
Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 216

<211> 711

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 216

atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagctgac ccagagcccc agcttccttt ccgcatccgt tggtgaccga 120
gtaacaatca catgccgcgc ctcattcttca gttacatctt cttatcttaa ttggatcaa 180
caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaattc cgcatacagg 240
gttcctctc gattttcagg atctggatca ggcacagaat ttacacttac tatatcatca 300

ctccaaccag aagacttcgc cacttattac tgccaacaat acgatttttt tccaagcaca 360
 ttcggaggag gtacaaaagt agaaatcaag cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
 ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttggtg cctgctgaat 480
 aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgccct ccaatcgggt 540
 aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
 accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
 catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711

<210> 217

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 217

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn	His	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Thr	Ala	Val	Ile	Thr	Thr	Asn	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150					155				160		
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
			165					170					175		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180					185					190			
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
	195						200				205				
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
	210					215					220				

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 218

<211> 1341

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 218

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaaccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcac aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggccaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agtgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccttggcgc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagtgc ccaccggtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcctgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag 1140
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gacgcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 219

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 219

Met	Asp	Trp	Thr	Trp	Arg	Ile	Leu	Phe	Leu	Val	Ala	Ala	Ala	Thr	Gly
1				5					10					15	
Ala	His	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
		35					40					45			
Thr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu
	50				55					60					
Glu	Trp	Met	Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Thr	Thr	Tyr	Asn
65				70				75						80	
His	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ala	Ser
			85					90					95		
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Thr	Ala	Val	Ile	Thr	Thr	Asn	Ala	Met	Asp
		115						120				125			
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
		130					135					140			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu

```

145              150              155              160
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
              165              170              175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
              180              185              190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
              195              200              205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
              210              215              220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
225              230              235              240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
              245              250              255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
              260              265              270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
              275              280              285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
              290              295              300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
305              310              315              320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
              325              330              335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
              340              345              350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
              355              360              365
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
              370              375              380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385              390              395              400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
              405              410              415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
              420              425              430
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
              435              440              445
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
              450              455              460
Gly Lys
465

```

<210> 220

<211> 1398

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 220

```

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtc aagaaacctg gagcaagcgt aaaggttagt 120
tgcaaagcat ctggatacac atttaccgac tactacatga attgggtacg acaagcccct 180
ggacaagac ttgaatggat gggagacatt aacccttata acgacgacac tacatacaat 240
cataaattta aaggaagagt tacaattaca agagatacat ccgcatcaac cgcctatatg 300
gaactttcct cattgagatc tgaagacact gctgtttatt actgtgcaag agaaactgcc 360
gttattacta ctaacgctat ggattactgg ggtcaaggaa ccactgttac cgtctctagt 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 540
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
aatgttgtg tcgagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
gtggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
gtggagggtg ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggcttcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaaggg 1080
cagcccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggctagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccc gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
tcctgtctc cgggtaaa

```

<210> 221

<211> 215

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 221

```

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

```

```

      35              40              45
Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
      50              55              60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
      65              70              75              80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro
      85              90              95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
      100             105             110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
      115             120             125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
      130             135             140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
      145             150             155             160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
      165             170             175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
      180             185             190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
      195             200             205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210             215

```

<210> 222

<211> 645

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 222

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatcatc ttcattgggtt ccaacagaaa 120
cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa atctcgcac aggcgttcct 180
tcaagatttt caggctctgg ctcaggcacc gactttactc ttacaatata ctccctccaa 240
cccgaagact tcgcaaccta ttactgtcaa caatgggtcct catatccact cacatttggc 300
ggcggcacaa aagtagaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaaag acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

```

<210> 223

<211> 237

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 223

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1           5           10           15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
          20           25           30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
          35           40           45
Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
          50           55           60
Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65           70           75           80
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
          85           90           95
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
          100          105          110
Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
          115          120          125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
          130          135          140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145          150          155          160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
          165          170          175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
          180          185          190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
          195          200          205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
          210          215          220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225          230          235

```

<210> 224

<211> 711

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 224

```
atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctgggt ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tctccctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttggttccaa 180
cagaaacccg gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcacacaggc 240
gttccttcaa gattttcagg ctctgggtca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300
ctccaacccg aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcttcata tccactcaca 360
tttgggcgcg gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcatc 420
ttccccccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcaggggc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t 711
```

<210> 225

<211> 451

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 225

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
  1           5           10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Phe Asn Ile Lys Asp Phe
      20           25           30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35           40           45
Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe
      50           55           60
Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
      100          105          110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115          120          125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
      130          135          140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
      145          150          155          160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
```

```

      165      170      175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180      185      190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
      195      200      205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
      210      215      220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225      230      235      240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
      245      250      255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
      260      265      270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
      275      280      285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
      290      295      300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305      310      315      320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
      325      330      335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
      340      345      350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
      355      360      365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
      370      375      380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385      390      395      400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
      405      410      415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
      420      425      430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
      435      440      445
Pro Gly Lys
      450

```

<210> 226

<211> 1353

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 226

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgacctg agaatgggtg tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggtcacatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtag ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
 gtcaccgtct ctagtgctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420
 aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgacgg tgctcgtgaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
 gtcctacagt ctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
 ttcggcacc cagacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
 aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720
 ggaccgtcag tcttctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780
 cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 900
 aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
 tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1080
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtc aaggcttcta cccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1200
 atgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcctgctcc gtgatgcatg aggtctctgca caaccactac 1320
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 227

<211> 470

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 227

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

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr
 115 120 125
 Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

```

          420              425              430
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
          435              440              445
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
          450              455              460
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465              470

```

```
<210> 228
<211> 1410
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 228
```

atggactgga	cctggaggat	cctcttcttg	gtggcagcag	ccacaggagc	ccactccgag	60
gtgcagctgg	tgcagtctgg	ggctgaggtg	aagaagcctg	gggcctcagt	gaaggtctcc	120
tgcaaggcct	ctgacttcaa	cattaaagac	ttctatctac	actgggtgcg	acaggcccct	180
ggacaagggc	ttgagtggat	tggaaggatt	gacctgaga	atggtgatac	tttatatgac	240
ccgaagtacc	aggacaaggt	caccatgacc	acagacacgt	ccaccagcac	agcctacatg	300
gagctgagga	gcctgagatc	tgacgacacg	gccgtgtatt	actgtgcgag	agaggcggat	360
tatttccacg	atggtacctc	ctactggtac	ttcgatgtct	ggggccgtgg	cacctggtc	420
accgtctcta	gtgcctccac	caagggccca	tcggtcttcc	ccctggcgcc	ctgctccagg	480
agcacctccg	agagcacagc	ggccctgggc	tgcttggtca	aggactactt	ccccgaaccg	540
gtgacggtgt	cgtggaactc	aggcgtctcg	accagcggcg	tgcacacctt	cccagctgtc	600
ctacagtcct	caggactcta	ctccctcagc	agcgtggtga	ccgtgccctc	cagcaacttc	660
ggcaccacga	cctacacctg	caacgtagat	cacaagccca	gcaacaccaa	ggtggacaag	720
acagttgagc	gcaaatgttg	tgtcgagtgc	ccaccgtgcc	cagcaccacc	tgtggcagga	780
ccgtcagttc	tcctcttccc	cccaaaaccc	aaggacaccc	tcgatgatct	ccggaccctc	840
gaggtcacgt	gcgtggtggt	ggacgtgagc	cacgaagacc	ccgaggtcca	gttcaactgg	900
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc	aagacaaagc	cacgggagga	gcagttcaac	960
agcacgttcc	gtgtggtcag	cgtcctcacc	gttgtgcacc	aggactggct	gaacggcaag	1020
gagtacaagt	gcaaggcttc	caacaaaggc	ctcccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	1080
aaaaccaaag	ggcagccccg	agaaccacag	gtgtacaccc	tgcccccatc	ccgggaggag	1140
atgaccaaga	accagggtcag	cctgacctgc	ctggtcaaag	gttcttacct	cagcgacatc	1200
gccgtggagt	gggagagcaa	tgggcagccg	gagaacaact	acaagaccac	acctcccatg	1260
ctggactccg	acggctcctt	cttctctctc	agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	1320
cagcagggga	acgtcttctc	atgctccgtg	atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacg	1380
caaaagagcc	tctccctgtc	tccqqqtaaa				1410

<210> 229
<211> 213
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 229

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1             5             10             15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile
          20             25             30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
      35             40             45
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
      50             55             60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65             70             75             80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr
          85             90             95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
      100             105             110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
      115             120             125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
      130             135             140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145             150             155             160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
          165             170             175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
          180             185             190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
          195             200             205
Asn Arg Gly Glu Cys
      210

```

<210> 230

<211> 639

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 230

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180

```

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
 gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggagg 300
 accaagggtg agatcaaacy tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
 agagaggcca aagtacagtg gaagggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
 agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 231

<211> 235

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 231

Met	Asp	Met	Arg	Val	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp
1				5				10						15	
Leu	Pro	Gly	Ala	Arg	Cys	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe
			20					25					30		
Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
	50					55					60				
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
65					70					75				80	
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
			85					90					95		
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp
		100						105				110			
Ser	Ser	Asp	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		115					120					125			
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
	130						135					140			
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
145					150					155				160	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
			165					170					175		
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
		180						185				190			
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
		195					200					205			
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser

210 215 220
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 232
<211> 705
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 232
atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgtgaca tccagttgac ccagttctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggtccca 240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtgaggta gtgacctact cactgttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatccagag aggccaaagt acagtgaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 233
<211> 447
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 233
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
50 55 60
Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435

440

445

<210> 234

<211> 1341

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 234

```

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgacctg acaatgggtg gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
agtgcctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgagggtc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcggtggag tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtc ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctgggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

```

<210> 235

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 235

```

Met Asp Trp Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly
  1             5             10             15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

```

037044

20	25	30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile		
35	40	45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu		
50	55	60
Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala		
65	70	75
Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser		
85	90	95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro		
115	120	125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
130	135	140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
145	150	155
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
165	170	175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
180	185	190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
195	200	205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn		
210	215	220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg		
225	230	235
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly		
245	250	255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
260	265	270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
290	295	300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg		
305	310	315
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
325	330	335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
340	345	350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
355	360	365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 236

<211> 1398

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 236

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
 tgcaaggcct ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
 ccgaagttcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
 gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag agaagactac 360
 gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
 ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttggtg tcgagtggcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 900
 gtggagggtg ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggctctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380
 tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 237
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 237
 Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 238
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 238
 Gln Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr
 1 5

<210> 239
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 239
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 240
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 240
 Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
 1 5

<210> 241
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 241
 Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 1 5

<210> 242
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 242
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 243
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 243
 Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5

<210> 244
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 244
 Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 245
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 245
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 246
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 246
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 247

<211> 14

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 247

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 248

<211> 5

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 248

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 249

<211> 17

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 249

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 250

<211> 14

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 250

Leu Val Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 251

<211> 5

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 251

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 252

<211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 252
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Gln Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 253
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 253
 Leu Gly Tyr Val Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 254
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 254
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 255
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 255
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 256
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 256
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 257
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 257
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 258
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 258
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 259
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 259
 Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 260
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 260
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 261
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 261
 Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 262

<211> 14

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 262

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 263

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 263

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 264

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 264

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 265

<211> 14

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 265

Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 266

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 266

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 267
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 267
 Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 268
 <211> 13
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 268
 Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
 1 5 10

<210> 269
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 269
 Asp Tyr Ile Met His
 1 5

<210> 270
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 270
 Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 271
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 271
 Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 272
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 272
 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5

<210> 273
 <211> 17
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 273
 Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 274
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 274
 Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr
 1 5 10

<210> 275
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 275
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Tyr Tyr Met His
 1 5 10

<210> 276
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 276
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

<210> 277

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 277

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 278

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 278

Ser Val Ser Ser Thr Ile Ser Ser Asn His Leu His

1 5 10

<210> 279

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 279

Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 280

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 280

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 281

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 281

Arg Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 282

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 282

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 283

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 283

Gln Gln Trp Ser Ser Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 284

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 284

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 285

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 285

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 286

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 286

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr

1 5

<210> 287

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 287

Asp Tyr Phe Ile His

1 5

<210> 288

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 288

Arg Leu Asp Pro Glu Asp Gly Glu Ser Asp Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 289

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 289

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Phe Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 290

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 290

Asp Phe Tyr Leu His

1 5

<210> 291

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 291

Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Leu Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 292

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 292

Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10 15

<210> 293

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 294

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 294

Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe Pro

1 5 10 15

Gly

<210> 295

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 295

Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 296

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 296

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 297

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 297

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys

037044

1 5 10 15
Gly

<210> 298

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 298

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp

1 5 10

<210> 299

<211> 130

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 299

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Met Leu Ile Ser Val Thr

1 5 10 15

Val Ile Leu Ser Ser Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu

20 25 30

Met Ala Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Ser Gln Gln Lys Ser Gly

50 55 60

Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly

65 70 75 80

Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu

85 90 95

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln

100 105 110

Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu

115 120 125

Lys Arg

130

<210> 300

<211> 390

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 300

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60

agtggagaaa ttgtgctcac ccagtcctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120

gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtcccag 180
 cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacgttc 360
 ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 301

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 301

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Ile
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Gly Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

<210> 302

<211> 423

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 302

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
 gtgcagttgc ggcagtctgg ggcagacctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120
 tgcacagctt ctggcttcaa cattaagac tactatatac actgggtgaa gcagagcct 180
 gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgata atggtgaaag tacatatgtc 240
 ccgaagtcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctaccta 300
 caactcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgggag agaggggctc 360
 gactatggtg actactatgc tgtggactac tggggtaag gaacctcggc cacagtctcg 420
 agc 423

<210> 303
 <211> 130
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Последовательность гуманизированного антитела
 <400> 303
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe
 20 25 30
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
 85 90 95
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110
 Gln Trp Thr Thr Thr Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125
 Lys Arg
 130

<210> 304
 <211> 390
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Последовательность гуманизированного антитела
 <400> 304
 atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gccgggcgcg 60
 cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
 gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
 cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
 gtgccgagcc gcttttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
 ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360
 ggccagggca ccaaactgga aattaaactg 390

<210> 305

<211> 141

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 305

```

Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
 1           5           10          15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
           20           25           30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
           35           40           45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
           50           55           60
Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Asp Asn Gly Glu Ser Thr Tyr Val
65           70           75           80
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
           85           90           95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
           100          105          110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Leu Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Ala Val
           115          120          125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           130          135          140

```

<210> 306

<211> 423

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 306

```

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
gtgcagctgg tgcaagcgcg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
tgcaaagcga gcggctttaa cattaaagat tattatattc attgggtgcg ccaggcgccg 180
ggccagggcc tggaatggat gggccgcatt gatccggata acggcgaaaag cacctatgtg 240
ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgaaggcctg 360
gattatggcg attattatgc ggtggattat tggggccagg gcaccctggt gaccgtctcg 420
agc                                         423

```

<210> 307

<211> 127

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 307

```

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

```

<210> 308

<211> 381

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 308

```

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cgggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t                                     381

```

<210> 309

<211> 139

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 309

```

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

```

```

          35              40              45
Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu
 50              55              60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
65              70              75              80
Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser
          85              90              95
Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val
          100              105              110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
          115              120              125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          130              135

```

<210> 310

<211> 417

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 310

```

atggaatgga tctggatatt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcagggtg ccactctgag 60
gtccagctgc agcagtcctgg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaataacaat 240
gagaagttca aaggcaaggc cacactgact tcagacaaat cctccagcac agcctacatg 300
gatctcagca gtctgacctc tgagggtctc gcggtctatt actgtgcaag atcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

<210> 311

<211> 127

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 311

```

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

```

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

```
<210> 312
<211> 381
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 312
```

atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttgggtctc	ctgttgctct	gttttcaagg	taccagatgt	60
gatatccaga	tgaccagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggtga	ccgtgtcacc	120
atcacttgcc	gcgcaagtc	ggatattagc	agctatttaa	attggtatca	gcagaaacca	180
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctattct	acttcccgtt	tgaatagtgg	ggccccatca	240
cgcttcagtg	gcagtggctc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	tctgcaacct	300
gaagattttg	caacttacta	ctgtcaacag	gatattaaac	accctacgtt	cgggtcaaggc	360
accaagqqtqg	aqatcaaacg	t				381

<210> 313
<211> 139
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Последовательность гуманизированного антитела
<400> 313

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

100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 314

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 314

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

<210> 315

<211> 128

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 315

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

Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser
 100 105 110
 Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

<210> 316

<211> 381

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 316

atgaagtcac agaccaggt ctttgatatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctgggtatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 360
 gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210> 317

<211> 138

<212> БЕЛКО

<213> Mus musculus

<400> 317

Met Gly Trp Asn Trp Ile Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
 1 5 10 15
 Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
 20 25 30
 Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
 65 70 75 80
 Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Ser Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
 115 120 125
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 318

<211> 411

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 318

```

atgggatgga actggatcat cttcttcctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagtctgg ggctgagctt gtgaggccag gggccttagt caagttgtcc 120
tgcaaagctt ctggcttcaa tattaagac tactatatgc actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatat tatatatgac 240
ccgaagttcc agggcaaggc cagtataaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagctcagca gcctgacgtc tgaggacact gccgtctatt actgtgctta cgatgctggg 360
gaccccgctt ggtttactta ctggggccaa gggactctgg tcaccgtctc g          411

```

<210> 319

<211> 130

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 319

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
  1              5              10              15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
              20              25              30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
              35              40              45
Gln Asp Val Phe Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
              50              55              60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
              65              70              75              80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
              85              90              95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
              100             105             110
Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
              115             120             125
Lys Arg
              130

```

<210> 320

<211> 390

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 320

```
atggatatgc gcgtgccggc gcagctgctg ggccctgctgc tgctgtggct gcgcgggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cgggtggcgtg gtatcagcag 180
aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcga gcacccgccca taccggcgtg 240
ccgagtcgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgaccat tagcagcctg 300
cagccggaag attttgcgac ctattattgc cagcagtata gcagctatcc gctgaccttt 360
ggcggcggca ccaaagtgga aattaaacgt 390
```

<210> 321

<211> 138

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 321

```
Met Asp Trp Thr Trp Ser Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Pro Thr Gly
1           5           10           15
Ala His Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20           25           30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35           40           45
Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50           55           60
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Ile Ile Tyr Asp
65           70           75           80
Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85           90           95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100          105          110
Tyr Tyr Cys Ala Tyr Asp Ala Gly Asp Pro Ala Trp Phe Thr Tyr Trp
115          120          125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130          135
```

<210> 322

<211> 414

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 322

atggattgga cctggagcat tctgtttctg gtggcggcgc cgaccggcgc gcatagcgaa 60
 gtgcagctgg tgcagagcgg cgcggaagtg aaaaaaccgg gcgcgagcgt gaaagtgagc 120
 tgcaaagcga gcggctttaa cattaagat tattatatgc attgggtgcg ccaggcgcgcg 180
 ggccagggcc tggaatggat cggccgcatt gatccggaac acggcgatat tatttatgat 240
 ccgaaatttc agggccgcgt gaccatgacc accgatacca gcaccagcac cgcgtatatg 300
 gaactgcgca gcctgcgcag cgatgatacc gcggtgtatt attgcgcgta tgatgcgggc 360
 gatccggcgt ggtttaccta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtctc gagg 414

<210> 323

<211> 106

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 323

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

<210> 324

<211> 324

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 324

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

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320
 Ser Pro Gly Lys

<210> 325

<211> 106

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 325

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

037044

```

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

```

<210> 326

<211> 327

<212> BEJHOK

<213> Homo sapiens

<400> 326

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
  1              5              10              15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20              25              30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35              40              45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50              55              60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
      65              70              75              80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85              90              95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100              105              110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115              120              125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130              135              140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
      145              150              155              160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165              170              175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180              185              190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195              200              205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210              215              220

```

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 327

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 327

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

<210> 328

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 328

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

037044

```

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

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

```

<210> 329

<211> 120

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 329

```

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

```

<210> 330

<211> 226

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 330

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Gly Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 130 135 140
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 145 150 155 160
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 165 170 175
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 180 185 190
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 195 200 205
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 210 215 220
 Glu Cys
 225

<210> 331

<211> 447

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 331

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

037044

385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 332

<211> 107

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 332

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

<210> 333

<211> 324

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 333

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

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 85 90 95
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 100 105 110
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 115 120 125
 Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
 130 135 140
 Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
 145 150 155 160
 Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 165 170 175
 Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
 180 185 190
 Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
 195 200 205
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
 210 215 220
 Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
 225 230 235 240
 Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
 245 250 255
 Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
 260 265 270
 Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn
 275 280 285
 Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
 290 295 300
 Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 305 310 315 320
 Ser Pro Gly Lys

<210> 334

<211> 213

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 334

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

```

      35              40              45
Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50              55              60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Ala Gln
  65              70              75              80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
      85              90              95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro
      100             105             110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
      115             120             125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
      130             135             140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
  145             150             155             160
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
      165             170             175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
      180             185             190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
      195             200             205
Asn Arg Asn Glu Cys
      210

```

<210> 335

<211> 444

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 335

```

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

```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 115 120 125
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
 210 215 220
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
 225 230 235 240
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe
 260 265 270
 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
 275 280 285
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 290 295 300
 Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 305 310 315 320
 Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
 325 330 335
 Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 340 345 350
 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 355 360 365
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
 405 410 415
 Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 420 425 430
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 336

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 336

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

<210> 337

<211> 324

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 337

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgca gcggtgggca tcgctgacc 60
 attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataaccg cgtgccgagt 180
 cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
 gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
 ggcaccaaag tggaattaa acgt 324

<210> 338

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 338

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

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

<210> 339

<211> 357

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 339

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagt 60
 agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatcgccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaaat ttcagggcgc cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcacc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 340

<211> 1395

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 340

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagctcgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
 tgcaaggcct ctggttttac cttcacgcac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggaactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac 660
 acctgcaacg tagatcacia gccacgcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc 780
 tccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt caggtgcgtg 840
 gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcgaag 1020
 gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccgagg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tacccagcgg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
 tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1380
 ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 341

<211> 213

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 341

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Thr	Ser	Arg	Leu	Asn	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asp	Ile	Lys	His	Pro	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro
			100					105					110		
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr
		115					120					125			
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys
		130				135						140			
Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu
145				150					155					160	
Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
				165					170					175	
Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala
			180					185					190		
Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe
		195					200					205			
Asn	Arg	Gly	Glu	Cys											
			210												

<210> 342

<211> 639

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 342

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gcgcaagtc ggaattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 300
accaagggtg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagt gaaagtggt aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgtg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

```

<210> 343

<211> 235

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 343

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
  1              5              10             15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
      20              25             30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
      35              40             45
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
      50              55             60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val
      65              70             75             80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
      85              90             95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
      100             105            110
Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      115             120            125
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
      130             135            140
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
      145             150            155            160

```

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 165 170 175
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 195 200 205
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 210 215 220
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 344

<211> 705

<212> DHK

<213> Mus musculus

<400> 344

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
 gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tattctactt cccgtttgaa tagtgggggc 240
 ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctcg 300
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacaggata ttaaaccacc tacgttcggt 360
 caaggcacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345

<211> 446

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 345

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

65		70		75		80									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90						95	
Ala	Arg	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Pro	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln
		100						105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115						120					125		
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala
		130					135						140		
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
			165						170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
		180							185					190	
Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys
		195						200					205		
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val
		210					215						220		
Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
			245						250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
		260							265					270	
Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275						280						285	
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val
		290					295					300			
Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
			325						330					335	
Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
		340							345					350	
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355						360					365		
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
		370					375					380			
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390					395					400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
			405						410					415	

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 346

<211> 1338

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 346

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggttt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
 tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
 tggaactcag gcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttgty tgcagtgccc accgtgcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagcttcc 720
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggagggtc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag caggttccgt 900
 gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaaggga gtacaagtgc 960
 aaggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccattctcaa aaccaaaggg 1020
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tcctgtctc cggtgaaa 1338

<210> 347

<211> 465

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 347

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

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn
 65 70 75 80
 Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 225 230 235 240
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 245 250 255
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 260 265 270
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 275 280 285
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 290 295 300
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 305 310 315 320
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 325 330 335
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 340 345 350
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 355 360 365
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

370 375 380
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395 400
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 405 410 415
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 420 425 430
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 435 440 445
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450 455 460
 Lys
 465

<210> 348

<211> 1395

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 348

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggg gaagggtctcc 120
 tgcaaggcct ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggt ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgcctc ttaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggaactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcgcctgct ccaggagcac ctccgagagc 480
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 540
 aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 600
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
 acctgcaacg tagatcacaa gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttgtgtcg agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
 ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg 840
 gtgggtggac tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 900
 gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 960
 gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcagg 1020
 gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccattcccgg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
 tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1320
 ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gacccctctc 1380
 ctgtctccgg gtaaa 1395

<210> 349

<211> 417

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 349

atggaatgga tctggatatt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtg ccactctgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggcgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caaggggactc tggtcacagt ctcgagc 417

<210> 350

<211> 218

<212> БЕЛЖОК

<213> Mus musculus

<400> 350

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Glu Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 115 120 125
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 195 200 205
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 210 215

<210> 351
 <211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 351

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

<210> 352
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 352

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 353
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Mus musculus
 <400> 353

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr
 1 5

<210> 354
 <211> 657
 <212> ДНК
 <213> Mus musculus
 <400> 354

gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcattatg ctgcatccaa tctagaatct 180
 gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 300
 acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
 aatggcgctcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540

agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgtag 657

<210> 355

<211> 238

<212> БЕМОК

<213> Mus musculus

<400> 355

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ala Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45
Val Asp Tyr Asp Gly Thr Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80
Glu Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ile Thr Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
165 170 175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
180 185 190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
195 200 205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
210 215 220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230 235

<210> 356

<211> 717

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 356

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ctccactggt 60
gacattgtgt tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 120
atcgctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac 180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcattatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag gggggaccaa gttggaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 357

<211> 442

<212> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 357

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 215 220
 Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255
 Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 265 270
 Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 280 285
 Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 290 295 300
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 305 310 315 320
 Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 325 330 335
 Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
 340 345 350
 Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 355 360 365
 Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 370 375 380
 Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 390 395 400
 Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 410 415
 Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
 420 425 430
 Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 358

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn

1

5

<210> 359

<211> 17

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 359

Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 360

<211> 9

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 360

Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr

1 5

<210> 361

<211> 1329

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 361

cagggtccaac tacagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tctgtgaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcaccctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg 420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggttat ttccctgagc cagtgcagtg gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gtcagtgac tgtccctccc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
gggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcac cttcccccca 720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctgggttg tagatgatgt ggaggtgcac 840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaattgcag ggtcaacagt 960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtcctg 1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 1200
atctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac ttccacctgc 1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1320

ggtaaatga

1329

<210> 362

<211> 461

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 362

```

Met Gly Trp Ser Ser Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1              5              10              15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg
              20              25              30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
              35              40              45
Thr Thr Tyr Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
 50              55              60
Glu Trp Ile Gly Met Ile His Pro Ser Ala Ser Glu Ile Arg Leu Asp
65              70              75              80
Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Lys Ser Ser Ser
              85              90              95
Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Gly Pro Thr Ser Val Asp Ser Ala Val
              100              105              110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Glu Trp Gly Ser Met Asp Tyr Trp Gly
              115              120              125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
              130              135              140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val
145              150              155              160
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
              165              170              175
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
              180              185              190
Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro
              195              200              205
Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro
              210              215              220
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly
225              230              235              240
Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile
              245              250              255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys
              260              265              270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln
              275              280              285

```

Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
 290 295 300
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu
 305 310 315 320
 Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
 325 330 335
 Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 340 345 350
 Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
 355 360 365
 Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
 370 375 380
 Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
 385 390 395 400
 Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
 405 410 415
 Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
 420 425 430
 Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
 435 440 445
 His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 363

<211> 1386

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 363

atgggatgga gctctatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccaactccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagtgtgcc 120
 tgtaaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttggat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 cacctcagcg gcccacatc tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatgggtg 480
 accctgggat gcctgggtcaa gggctatttc cctgagccag tgacagtgc ctggaactct 540
 ggatccctgt ccagcgggtg gcacaccttc ccagctgtcc tgcagtctga cctctacact 600
 ctgagcagct cagtgactgt cccctccagc acctggccca gcgagaccgt cacctgcaac 660
 gttgcccacc cggccagcag caccaagggt gacaagaaaa ttgtgcccag ggattgtggt 720
 tgtaagcctt gcatatgtac agtcccagaa gtatcatctg tcttcatctt ccccccaaag 780
 cccaaggatg tgctcaccat tactctgact cctaagggtc cgtgtgttgt ggtagacatc 840
 agcaaggatg atcccagggt ccagttcagc tggttttag atgatgtgga ggtgcacaca 900

gctcagacgc aaccccgga ggagcagttc aacagcactt tccgctcagt cagtgaactt 960
 cccatcatgc accaggactg gctcaatggc aaggagttca aatgcagggt caacagtgc 1020
 gctttccctg ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aaggcagacc gaaggctcca 1080
 cagggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
 tgcattgataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac 1260
 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgctct 1320
 gtgttacatg agggcctgca caaccacat actgagaaga gcctctccca ctctcctggt 1380
 aatga 1386

<210> 364

<211> 106

<212> БЕМОК

<213> Mus musculus

<400> 364

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

<210> 365

<211> 318

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 365

gacatccaga tgaccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggatga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttccggtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
 cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cggatcaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 366

<211> 120

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 366

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

<210> 367

<211> 360

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 367

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tctctgcaagg cttctgggtt taccttcacc gactatatta tgcactgggt gcgtcaggcc 120
 cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggctat atcaaccctt ataatgatga caccgaatac 180
 aacgagaagt tcaagggccg tgtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg ctctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgttcgatt 300
 tattactacg atgccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctgggtcac cgtctctagt 360

<210> 368

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 368

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

```

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

```

<210> 369

<211> 324

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 369

```

gatatccaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgaga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtgggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt                                     324

```

<210> 370

<211> 119

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 370

```

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

```

<210> 371

<211> 357

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 371

```

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
agctgcaaag cgagcggctt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
ccgggccagg gcctggaatg gatcggccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
gatccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
ggcgatccgg cgtgggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

```

<210> 372

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 372

```

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

```

<210> 373

<211> 324

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 373

```

gatattcagc tgaccagag cccgagcttt ctgagcgcgga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca gcgtgagcag cagcattagc agcagcaacc tgcattggta tcagcagaaa 120
ccgggcaaag cgccgaaact gctgatttat ggcaccagca acctggcgag cggcgtgccg 180
agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gaattttacc tgaccattag cagcctgcag 240
ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300

```


ggcaccaaaac tggaaattaa acgt

324

<210> 374

<211> 122

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 374

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

<210> 375

<211> 366

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 375

gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaaag cgagcggcctt taacattaaa gattattata ttcattgggt gcgccaggcg 120
 ccggggccagg gcctggaatg gatgggccgc attgatccgg ataacggcga aagcacctat 180
 gtgccgaaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaaggc 300
 ctggattatg gcgattatta tgcggtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtc 360
 tcgagc 366

<210> 376

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 376

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

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

```

<210> 377

<211> 321

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 377

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctccgcat ccgtaggcga ccgcgtaacc 60
ataacatgta gagcatctca agatatttcc aactatttga attggtacca aaaaaaacc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cggtccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa a                                     321

```

<210> 378

<211> 123

<212> БЕЛОР

<213> Mus musculus

<400> 378

```

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

```

Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 379

<211> 369

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 379

gaggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgag gtaaaaaaac caggagcaag cggttaaagtt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggcgaa attaaccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccaggaac aacagttacc 360
 gtctctagt 369

<210> 380

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 380

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

<210> 381

<211> 324

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 381

gacatccagc tgacccagag cccagcttc ctttcgcat cgttggtga ccgagtaaca 60
 atcacatgcc gcgcctcatc ttcagttaca tcttcttatac ttaattggta tcaacaaaaa 120
 ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagtcccc 180
 tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatac atcactccaa 240
 ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
 ggaggtacaa aagtagaat caag 324

<210> 382

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 382

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

<210> 383

<211> 363

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 383

gaggtgcagc tggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacccctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtaag gaaccactgt taccgtctct 360
 agt 363

<210> 384

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 384

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

<210> 385

<211> 324

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 385

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctctcagcat ccgtaggcga tagagttaca 60
 ataacatgca gcgtatcatc aactatatca tcaaatacatc ttcatgggtt ccaacagaaa 120
 cccggcacaag cacctaaatc acttatatac ggacacatcaa atctcgcac aggcgttcct 180
 tcaagatttt caggctctgg ctccaggcacc gactttactc ttacaatatc ctccctccaa 240
 cccgaagact tcgcaacctt ttactgtcaa caatggctct catatccact cacatttggc 300
 ggcggcacaa aagtagaaat taaa 324

<210> 386

<211> 125

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 386

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

50 55 60
 Gln Asp Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Phe His Asp Gly Thr Ser Tyr Trp Tyr Phe
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 387

<211> 375

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 387

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgactt caacattaaa gacttctatc tacactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gattggaagg attgacctg agaatgggtga tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtag ctctactagg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
 gtcaccgtct ctagt 375

<210> 388

<211> 106

<212> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 388

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

<210> 389

<211> 318

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 389

```

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gggccagctc aagtataagt tacatacact ggtatcagca aaaaccaggg 120
aaagccccta agtcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggt cccatcaagg 180
ttcagcggga gtggatctgg gacagaattc actctcaca tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaagggtgg agatcaaa                                     318

```

<210> 390

<211> 121

<212> БЕЛОК

<213> Mus musculus

<400> 390

```

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

```

<210> 391

<211> 363

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 391

```

gaggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcgggaag gttgatecctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tcccgggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

```

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt caccgtctct 360
 agt 363

<210> 392

<211> 448

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 392

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20						25					30	
Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Asp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Asp	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
		100						105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120						125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
		130				135					140				
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155				160	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
			165						170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
		180						185					190		
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys
	210					215					220				
Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro
225					230					235				240	

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 393

<211> 446

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 393

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

50		55		60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr				
65		70		80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
	85		90	95
Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly				
	100		105	110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser				
	115		120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala				
	130		135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val				
145		150		160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala				
	165		170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val				
	180		185	190
Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His				
	195		200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys				
	210		215	220
Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val				
225		230		240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr				
	245		250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu				
	260		265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
	275		280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser				
	290		295	300
Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys				
305		310		320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile				
	325		330	335
Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro				
	340		345	350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu				
	355		360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn				
	370		375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser				
385		390		400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 394

<211> 450

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

 $\langle 220 \rangle$

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 394

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Phe
			20					25					30		
Tyr	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40				45				
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Glu	Asn	Gly	Asp	Thr	Leu	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Asp	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	His	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr	Trp	Tyr	Phe
			100					105					110		
Asp	Val	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120				125				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser
	130					135				140					
Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			165					170					175		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
		180						185					190		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys
		195					200				205				
Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu

```

      210              215              220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
225              230              235              240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
      245              250              255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
      260              265              270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
      275              280              285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
      290              295              300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305              310              315              320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
      325              330              335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
      340              345              350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
      355              360              365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
      370              375              380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385              390              395              400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
      405              410              415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
      420              425              430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
      435              440              445
Pro Gly
      450

```

<210> 395

<211> 446

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 395

```

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

```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 210 215 220
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

```

      355              360              365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
      370              375              380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385              390              395              400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
      405              410              415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
      420              425              430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435              440              445

```

<210> 396

<211> 445

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 396

```

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
  1              5              10              15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
      20              25              30
Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35              40              45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
      50              55              60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65              70              75              80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
      100             105             110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
      115             120             125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
      130             135             140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
      145             150             155             160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
      165             170             175

```

```

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
      180                      185                      190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
      195                      200                      205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
      210                      215                      220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
      225                      230                      235                      240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
      245                      250                      255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
      260                      265                      270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
      275                      280                      285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
      290                      295                      300
Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
      305                      310                      315                      320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
      325                      330                      335
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
      340                      345                      350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
      355                      360                      365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
      370                      375                      380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
      385                      390                      395                      400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
      405                      410                      415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
      420                      425                      430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
      435                      440                      445

```

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, которое связывается с фрагментом склеростина с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, где SEQ ID NO: 2 и 4 соединены дисульфидной связью в аминокислотных положениях 57 и 111 относительно SEQ ID NO: 1, и где SEQ ID NO: 3 и 5 соединены по меньшей мере одной из:

(а) дисульфидной связью в аминокислотных положениях 82 и 142 относительно SEQ ID NO: 1, и

(б) дисульфидной связью в аминокислотных положениях 86 и 144 относительно SEQ ID NO: 1,

где указанное антитело получают с помощью указанного фрагмента склеростина.

2. Антитело по п.1, которое также связывается с эпитопом SEQ ID NO: 6.

3. Антитело по п.1, где фрагмент получен путем расщепления трипсином склеростина человека SEQ ID NO: 1 и сохраняет третичную структуру соответствующей области полипептида склеростина человека.

4. Антитело по любому из пп.1-3, которое перекрестно блокирует связывание Ab-C, Ab-D, Ab-3, Ab-13, Ab-14 со склеростином с SEQ ID NO: 1, и/или связывание которого со склеростином SEQ ID NO: 1 перекрестно заблокировано антителом Ab-C, Ab-D, Ab-3, Ab-13, Ab-14.

5. Антитело по п.4, где способность указанного антитела перекрестно блокировать или быть перекрестно заблокированным определяется анализом Вiasore или анализом ELISA.

6. Антитело по п.1, содержащее CDR последовательности SEQ ID NO: 48, 49 и 50 и CDR последовательности SEQ ID NO: 45, 46 и 47.

7. Антитело по п.1, содержащее CDR последовательности SEQ ID NO: 42, 43 и 44 и CDR последовательности SEQ ID NO: 39, 40 и 41.

8. Антитело по п.1, содержащее CDR последовательности SEQ ID NO: 284, 285 и 286 и CDR после-

довательности SEQ ID NO: 296, 297 и 298.

9. Антитело по п.6, содержащее тяжелую цепь, содержащую полипептид с последовательностью SEQ ID NO: 19, и легкую цепь, содержащую полипептид с последовательностью SEQ ID NO: 15.

10. Антитело по п.7, содержащее тяжелую цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность, представленную SEQ ID NO: 11, и легкую цепь, содержащую полипептид, имеющий последовательность, представленную SEQ ID NO: 7.

11. Антитело по любому из пп.1-10, где указанное антитело может увеличивать по меньшей мере один из параметров: остеогенез, минеральную плотность костей, содержание минеральных веществ в костях, костную массу, качество костей и прочность костей у млекопитающего и/или может блокировать ингибирующее действие склеростина в анализе минерализации, основанном на клетках.

12. Антитело по п.11, где антитело связывается со склеростином при анализе, основанном на резонансе поверхностного плазмона, таким образом, что в ходе анализа в присутствии второго антитела связывание фиксируют в пределах от 80 и 4% от максимально теоретического.

13. Антитело по п.11, где:

(a) антитело в растворе при анализе ELISA вызывает снижение на 60-100% количества склеростина, связанного иммобилизованным вторым антителом, и/или

(b) второе антитело в растворе при анализе ELISA вызывает снижение на 60-100% количества склеростина, связанного иммобилизованным антителом, по сравнению с количеством склеростина, связанного в отсутствие указанного антитела или второго антитела в растворе.

14. Антитело по п.1, которое является иммуноглобулином, содержащим тяжелые цепи и легкие цепи.

15. Антитело по п.14, которое является IgG антителом.

16. Антитело по п.14 или 15, которое является моноклональным антителом.

17. Антитело по любому из пп.14-16, которое является химерным антителом, гуманизированным антителом, антителом человека.

18. Антигенсвязывающий фрагмент антитела по любому из пп.1-17, который связывается с фрагментом склеростина с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 5, где SEQ ID NO: 2 и 4 соединены дисульфидной связью в аминокислотных положениях 57 и 111 относительно SEQ ID NO: 1, и где SEQ ID NO: 3 и 5 соединены по меньшей мере одной из:

(a) дисульфидной связью в аминокислотных положениях 82 и 142 относительно SEQ ID NO: 1, и

(b) дисульфидной связью в аминокислотных положениях 86 и 144 относительно SEQ ID NO: 1.

19. Антитело по п.18, которое содержит переменную область легкой цепи, переменную область тяжелой цепи, F(ab')₂, Fab, Fab', Fv, Fc или Fd-фрагмент.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп.1-17 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, разбавителями или носителями.

21. Применение антитела по любому из пп.1-17 для лечения или профилактики патологического нарушения, которое опосредовано склеростином или которое связано с повышенным уровнем склеростина.

22. Применение фармацевтической композиции по п.20 для лечения или профилактики патологического нарушения, которое опосредовано склеростином или которое связано с повышенным уровнем склеростина.

23. Применение антитела по любому из пп.1-17 для увеличения остеогенеза, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, минеральной плотности костей, качества костей или прочности костей у млекопитающего или лечения связанного с костями нарушения у млекопитающего.

24. Применение фармацевтической композиции по п.21 для увеличения остеогенеза, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, минеральной плотности костей, качества костей или прочности костей у млекопитающего или лечения связанного с костями нарушения у млекопитающего.

25. Применение по п.23 или 24, в котором связанным с костями нарушением является по меньшей мере одно из следующего: ахондроплазия, ключично-черепной дизостоз, экхондроматоз, фиброзная дисплазия, болезнь Гоше, гипопаратиреоидизм, синдром Марфана, множественные наследственные экзостозы, нейрофиброматоз, несовершенный остеогенез, остеопетроз, остеопороз, склеротические повреждения, псевдоартроз, пиогенный остеомиелит, заболевание периодонта, индуцированная противоэpileптическими средствами потеря костной массы, первичный и вторичный гиперпаратиреоидизм, синдромы семейного гиперпаратиреоидизма, индуцированная невесомостью потеря костной массы, остеопороз у мужчин, постклимактерическая потеря костной массы, остеоартрит, нефрогенная остеодистрофия, инфильтративные заболевания костей, потеря массы костей ротовой полости, остеонекроз челюсти, ювенильная форма болезни Педжета, мелореостоз, метаболические заболевания костей, мастоцитоз, серповидноклеточная анемия/заболевание, связанная с трансплантацией органа потеря костной массы, связанная с трансплантацией почки потеря костной массы, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, эпилепсия, поражения кожи у детей ревматического происхождения, талассемия, мукополисахаридозы, болезнь Фабри, синдром Тернера, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, проказа,

болезнь Пертеса, подростковый идиопатический сколиоз, многосистемное воспалительное заболевание у детей, синдром Винчестера, болезнь Менкеса, болезнь Вильсона, ишемическое заболевание костей (такое как болезнь Легга-Кальве-Пертеса, регионарный мигрирующий остеопороз), анемические состояния, состояния, вызванные стероидами, индуцированная глюкокортикоидами потеря массы костей, индуцированная гепарином потеря массы костей, заболевания костного мозга, цинга, недостаточное питание, дефицит кальция, остеопороз, остеопения, алкоголизм, хроническое заболевание печени, постклимактерическое состояние, хронические воспалительные состояния, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, воспалительный колит, болезнь Крона, олигоменорея, аменорея, беременность, сахарный диабет, гипертиреозидизм, расстройства щитовидной железы, расстройства паратиреоидной железы, болезнь Кушинга, акромегалия, гипогонадизм, лишение подвижности или бездействие, синдром симпатической рефлексорной дистрофии, регионарный остеопороз, остеомалация, потеря костной массы, связанная с заменой сустава, связанная с ВИЧ потеря костной массы, потеря костной массы, связанная со снижением уровня гормона роста, потеря костной массы, связанная с кистозным фиброзом, связанная с химиотерапией потеря костной массы, индуцированная опухолью потеря костной массы, связанная со злокачественной опухолью потеря костной массы, потеря костной массы при гормональном разрушении, множественная миелома, индуцированная лекарственными средствами потеря костной массы, нервная анорексия, связанная с заболеванием потеря массы костей лицевой части черепа, связанная с заболеванием потеря массы костей краниальной части черепа, связанная с заболеванием потеря костной массы челюсти, связанная с заболеванием потеря костной массы черепа, потеря костной массы, связанная со старением, потеря массы костей лицевой части черепа, связанная со старением, потеря массы костей краниальной части черепа, связанная со старением, потеря костной массы челюсти, связанная со старением, потеря массы костей черепа, связанная со старением, и потеря костной массы, связанная с полетом в космос.

26. Применение антитела по любому из пп.1-17 для лечения остеопении или остеопороза.

27. Применение фармацевтической композиции по п.20 для лечения остеопении или остеопороза.

28. Применение антитела по любому из пп.1-17 для улучшения исхода лечения вскармливаемого, подвергаемого ортопедической процедуре, процедуре, проводимой на зубах, имплантационной хирургии, замене сустава, костной пластики, косметической хирургии на костях и восстановлению костей.

29. Применение фармацевтической композиции по п.20 для улучшения исхода лечения вскармливаемого, подвергаемого ортопедической процедуре, процедуре, проводимой на зубах, имплантационной хирургии, замене сустава, костной пластики, косметической хирургии на костях и восстановлению костей.

30. Применение по п.28 или 29, где восстановление костей представляет собой срастание переломов, заживление несросшихся переломов, заживление при медленном срастании или реконструкция лица.

31. Применение фрагмента антитела по п.18 или 19 для увеличения остеогенеза, содержания минеральных веществ в костях, костной массы, минеральной плотности костей, качества костей или прочности костей у вскармливаемого или лечения связанного с костями нарушения у вскармливаемого.

A.

```

1  AQVLTQTPAS VSAAVGGTIVT INCQSSQSVY DNNWLAWFQQ KPGQPPKLLI
51  YDASDLASGV PSRFGSGSGG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
101 FGGGTEVVVK RTDAAPTYSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
151 WKIDGSEKQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTRDEYE RHNSYTCEAT
201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

```

B.

```

1  QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLSL YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
51  DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTMDLMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
101 QGTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAQTNM MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW
151 NSGSLSSGVH TFFAVLQSDL YTLSSSVTVF SSTWPSETVT CNVAHPASST
201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTQVVV
251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP KEQMAKDKVS
351 LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMNTNGSY FVYSKLVQK
401 SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HNTKSLSHS PGK

```

Фиг. 1

A.

```

1 QIVLTQSPTI VSASPGEKVT LICSSASSVS FVDWFQQKPG TSPKRWIYRT
51 SNLGFVGPAP FSGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYQCQR STYPTTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC

```

B.

```

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLST TCSFSGFSLT TSGMGVGVWIR HPSGKNLEWL
51 AHIWDDVVKR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
101 EDFDYDEEY AMDYWGQGT VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVVK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELP MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI
401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHT KSLSHSPGK

```

Фиг. 2

A.

```

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSD YDGSYMNWY QQKPGQPPKL
51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVVEEDAVTY YCQSNEDPW
101 TFGGGTKLEI KRADAAPT VIFPPSEQLT SGGASVVCFL NNFYKPDIN
151 KWKIDGSEKQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC

```

B.

```

1 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
51 INPFNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
101 YIFDGRVPWD AMDYWGQGT VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVVK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELP MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI
401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHHT KSLSHSPGK

```

Фиг. 3

A.

```

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTG INLNWFQQKP GKAPKLLIYG
51 SSNLEDGVPS RFSGSRYGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSEQRQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC

```

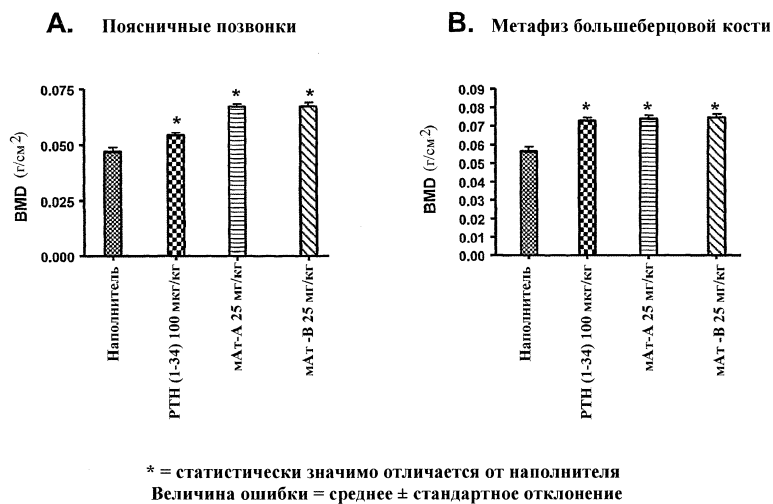
B.

```

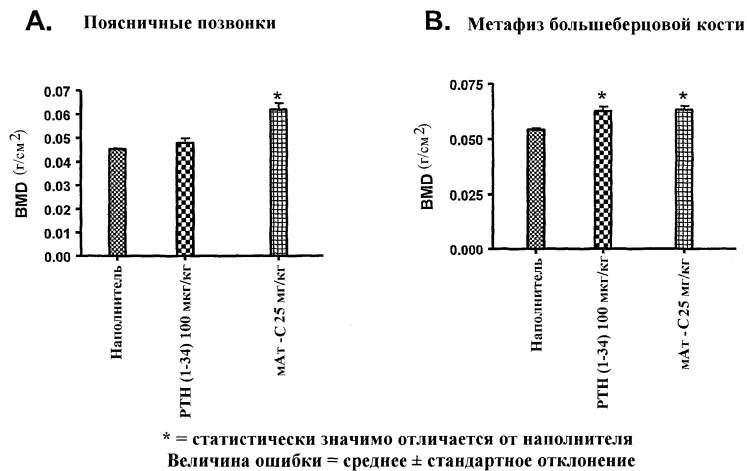
1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVYYCARD
101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTTPSVYPL APGSAAQTNS MVTLCGLVKG
151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPVAVLQSDL YTLSSSVTVF SSTWPESETVT
201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
251 LTPKVTCTVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQQTQFREE QFNSTFRSVS
301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QPIMDTDGSY
401 FIYSKLVNQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK

```

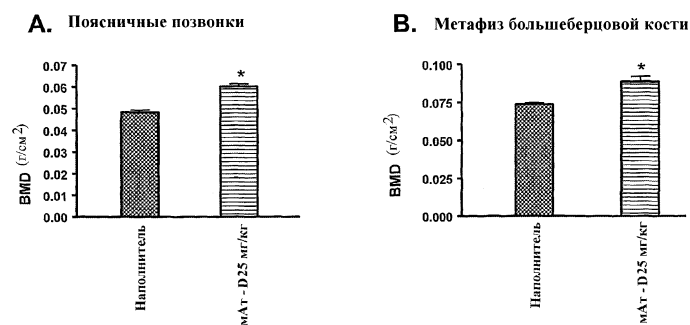
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



* = статистически значимо отличается от наполнителя
 Величина ошибки = среднее $\pm$ стандартное отклонение

Фиг. 7

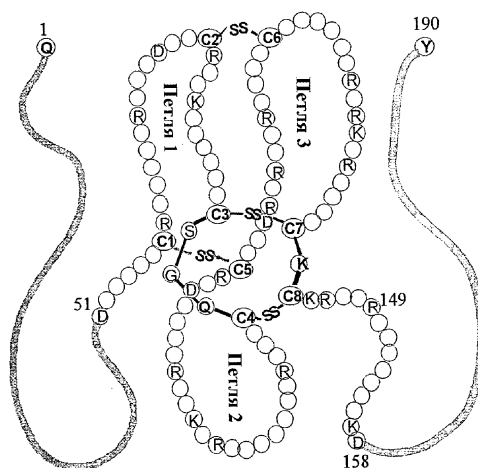
```

1  QGWQAFKNDА TEIIPELGEY PEPPPELENN KTMNRAENG RPPHHPFETK
51  DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR .LLPNAIGRGK
      C1          C2          C3  C4
101 WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
      C5          C6          C7  C8
151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY
  
```

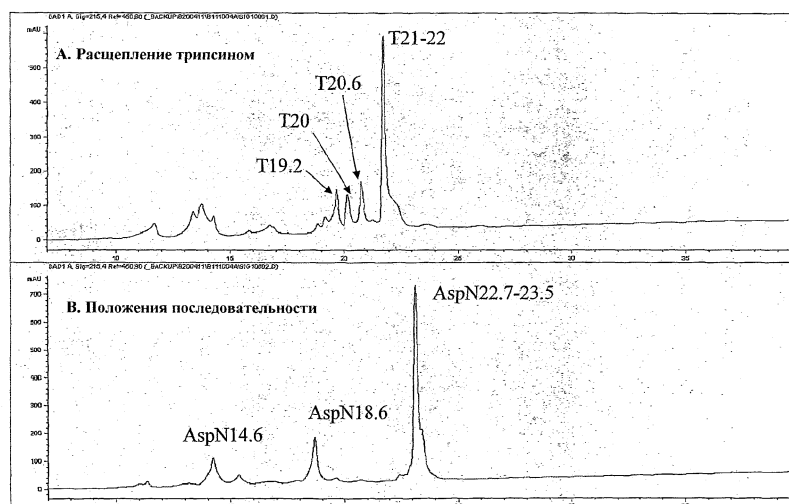
```

1  CAGGGGTGGC AGGCGTTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT
51  CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAC AAGACCATGA
101 ACCGGGCGGA GAACGGAGGG CGGCCCTCCC ACCACCCCTT TGAGACCAAA
151 GACGTGTCCG AGTACAGCTG CCGCGAGCTG CACTTCACCC GCTACGTGAC
201 CGATGGGCGG TGCCGCAGCG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG
251 GCCAGTGCCG CCCGCGCGCG CTGCTGCCCA ACGCCATCGG CCGCGGCAAG
301 TGGTGGCGAC TAGTGGGGCC CGACTTCGGT TGCATCCCCG ACCGCTACCG
351 CGCGCAGCGC GTGCAGCTGC TGTGTCCCGG TGGTGAGGCG CCGCGCGCGC
401 GCAAGGTGCG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCCT CACCGCTTTC
451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGAATTCGGG ACCGAGGCCG CTCGGCCGCA
501 GAAGGGCCGG AAGCCGCGGC CCCGCGCCCG GAGCGCCAAA GCCAACCAGG
551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC
  
```

Фиг. 8



Фиг. 9



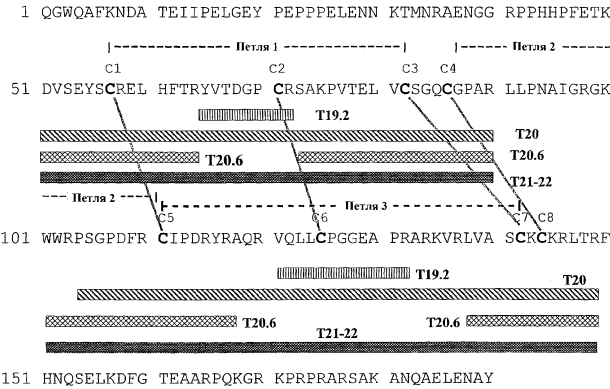
Фиг. 10

Пептиды	Положения последовательности	Наблюдаемая масса	Последовательность
T19.2	65-72 121-132	2146.34 (2145.8)	1. YVTDGP CR (910) C2 2. VQLLCPGGEA PR (1239) C6
T20	51-90 104-149	9620.8 (MALDI); 9638.41 (ESI-MS) (4419.1) (5226.2)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCQGPAP 2. PSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20.6	51-64 101-117 73-90 138-149	7105.7 (MALDI); 7122.0 (ESI-MS) 3944.5 3177.0	1. DVSEYSCREL HFTR (1740.9) C1 2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206.6) C5 3. SAKPVTELVC SGQCQGPAP (1802.2) C3,C4 4. LVASCKCKRL TR (1378.5) C7,C8
T21-22	51-90 101-149	10,147 (MALDI); 10170.3 (ESI-MS) (4419.1) (5754.8)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCQGPAP 2. WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR

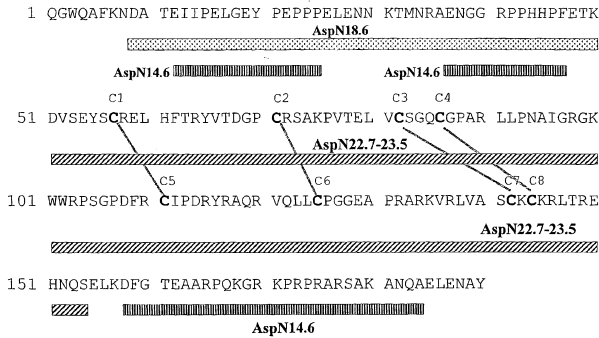
Фиг. 11

Пептиды	Положения последовательности	Наблюдаемая масса	Последовательность
AspN14.6	34-47 12-25 158-184	1245.5 1585.4 2964.5	ENGGRPPHHPF EIIPELGFYP EPPP DFGTEAARFQ KGRKPRPRAR SAKANQA
AspN18.6	9-50		DATEIIEPLG EYEPPEPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHFFE ТК (гликопептид)
AspN22.7-23.5	51-154	11,740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCQGPAP LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

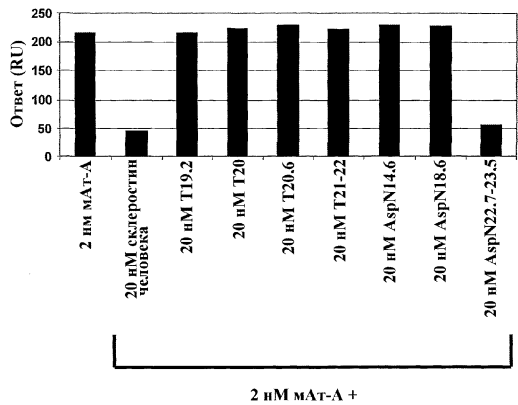
Фиг. 12



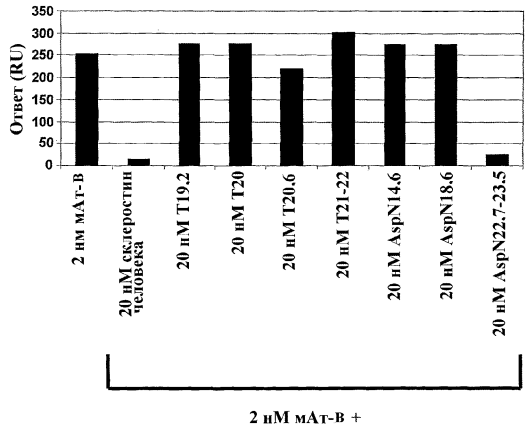
Фиг. 13



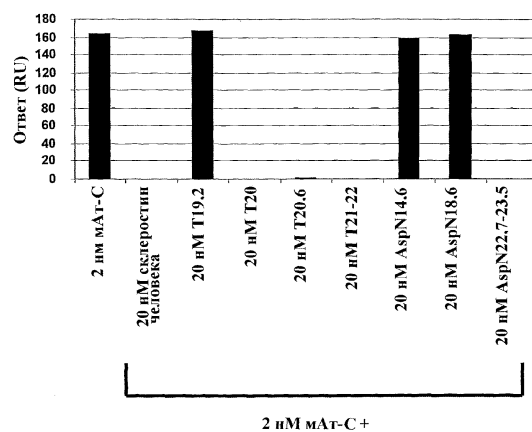
Фиг. 14



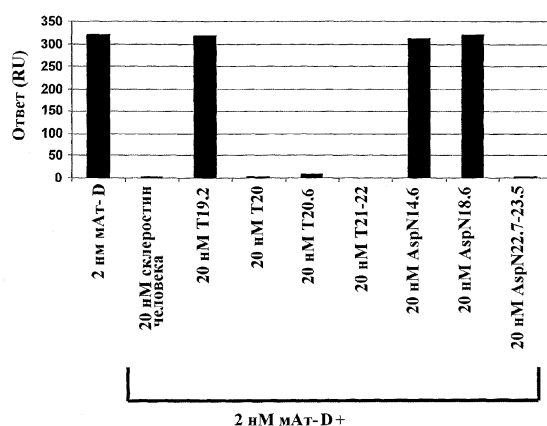
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



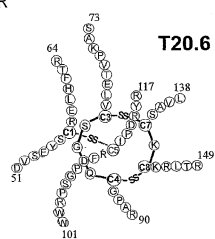
Фиг. 18

А. Эпитоп пептид 2 для mAt-A и mAt-B

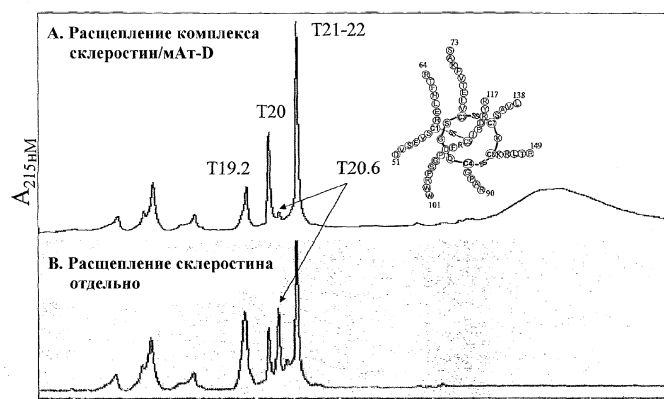
C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

В. Эпитоп T20.6 для mAt-C и mAt-D

DVSEYSC1RELHFTR SAKPVTELVLC3SGQC4GPAR
 WWRPSGPDFRC5IPDRYR LVASC7KC8KRLTR



Фиг. 19

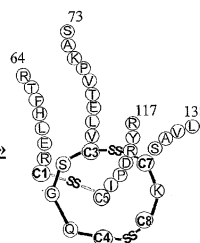


Фиг. 20

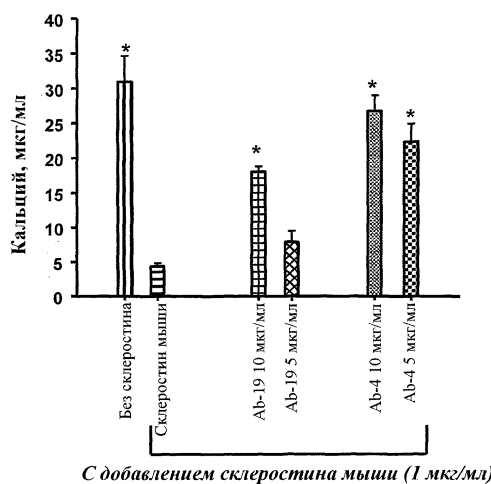
Эпитоп «производный 1 от T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)» для МАТ-D



«Производный 1 от T20.6
(цистиновый узел + 4 плеча)»

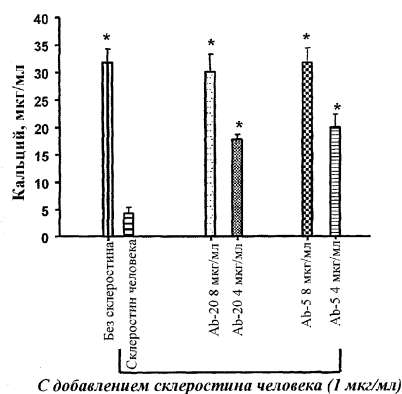


Фиг. 21



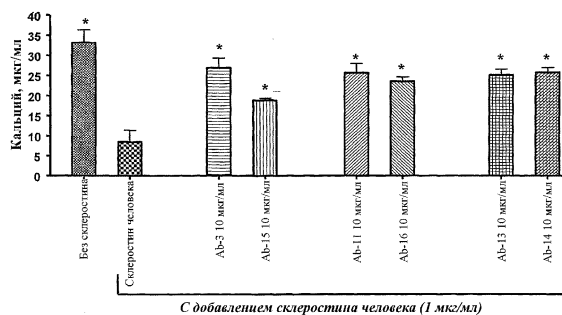
* = статистически значимо отличается от группы, получавшей склеростин мыши
Величина ошибки = среднее $\pm$ стандартное отклонение

Фиг. 22



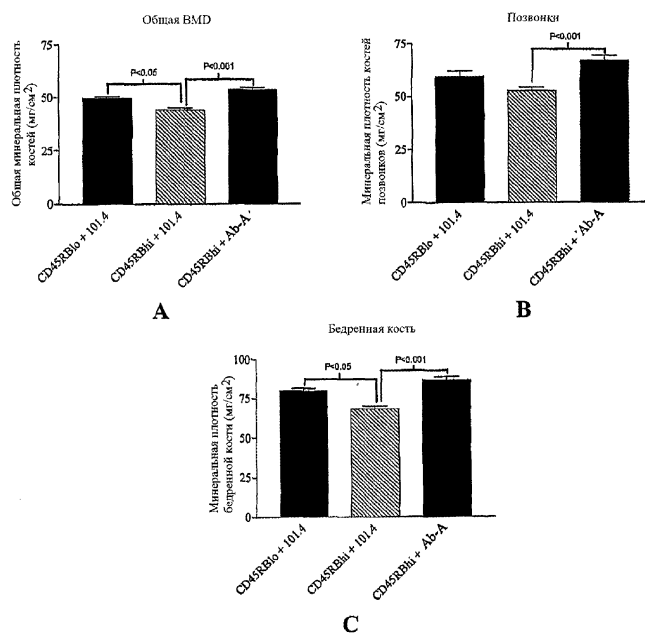
* = статистически значимо отличается от группы, получавшей склеростин
мышь
Величина ошибки = среднее $\pm$ стандартное отклонение

Фиг. 23



* = статистически значимо отличается от группы, получавшей склеростин человека
Величина ошибки = среднее $\pm$ стандартное отклонение

Фиг. 24



Фиг. 25

