

(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. (ВЕ); 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
Вэньяннь, 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 CGPARLLPNAIGRGKWWRPSPGPDFRC (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, РТН (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, РТН (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 концентрациях 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 концентрациях 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 концентрациях 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 варибельной области антитела, указанного в данном описании. Домен варибельной 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 варибельной (V) области может иметь любую подходящую структуру варибельных 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 варибельными доменами, либо через линкер, например, пептидный линкер, с образованием одноцепочечного F_V (scF_V).

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

Домен варибельной области может быть ковалентно связан C-концевой аминокислотой по меньшей мере с одним другим доменом антитела или его фрагментом. Таким образом, например V_H -домен, который присутствует в домене варибельной 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 C-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 amino-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-домене 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); Pickles 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 мыши, 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, P3X63 -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 HAT (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., *Int. 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 гетерогрибидомы. 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 вариабельные 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 ВІАсоге. 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 ВІАсоге 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 AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SYVCFLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSERQNGVL 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 CAACTTATT CTGTCTACAA CATAGTTATC TCCCGTACAC GTTCGGAGGG
301 GGGACCAAGC TGGAATAAAA ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
351 CTTCACCAAC TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCTCG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
501 CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCTCAGC 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 PSRFSGSRYG TDFTLTISSL
 101 EDEDLATYFC LQHSYLPYTF GGGTKLEIKR ADAAPTYSIF PPSSEQLTSG
 151 GASVVCFLNN FYPKDIVKW KIDGSRQNG VLNSWTDQDS KDSTYSMSST
 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 ACAGATTCA CTCTACCAT CAGCAGCTG
 301 GAGGATGAAG ATCTGGCAAC TTATTTCTGT CTACAACATA GTTATCTCCC
 351 GTACACGTTT GGAGGGGGGA CCAAGCTGGA AATAAACCGG GCTGATGCTG
 401 CACCAACTGT ATCCATCTTC CCACCATCCA GTGAGCAGTT AACATCTGGA
 451 GGTGCCTCAG TCGTGTGCTT CTTGAACAAC TTCTACCCCA AAGACATCAA
 501 TGTCAAGTGG AAGATTGATG GCAGTGAACG ACAAATGGC GTCCTGAACA
 551 GTTGGACTGA 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 QGTLTVSAA KTPPSVYPL APGSAQTNS MVTLGCLVK
 151 YFPEPVTVTW NSGLSSGVH TFPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT
 201 CNV AHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
 251 LTPKVT CVVV DISKDDPEVQ FSWVVDDEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS
 301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
 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 TACCACATA
 101 TGAGTGGGT GAAGCAGAGT CATGGAAAAA GCCTTGAGTG GATTGGAGAT
 151 ATTAATCCCT ATTCTGGTGA AACTACCTAC AACCAGAAAGT TCAAGGGCAC
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCTTCCAG TATAGCCTAC ATGGAGATCC
 251 GCGGCCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATACTGTGC AAGAGATGAT
 301 TACGACGCCT CTCCGTTTGC TTA CTGGGGC CAAGGGACTC TGGTCACTGT
 351 CTCTGCAGCC AAAACGACAC CCCCATCTGT CTATCCACTG GCCCCTGGAT
 401 CTGCTGCCCC AACTAACTCC ATGGTGACCC TGGGATGCCT GTTCAAGGGC
 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 AGGTACAGTG TGTGTGGTA GACATCAGCA AGGATGATCC
 801 CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA TGTGGAGGTG CACACAGCTC
 851 AGACGCAACC CCGGGAGGAG CAGTTCAACA GCACTTTCCG CTCAGTCAGT
 901 GAACTTCCCA TCATGCACCA GGA CTGGCTC AATGGCAAGG AGTTCAAATG
 951 CAGGGTCAAC AGTCCAGCTT TCCCTGCCCC CATCGAGAAA ACCATCTCCA
 1001 AAACCAAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG TGTACACCAT TCCACCTCCC
 1051 AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT CTGACCTGCA TGATAACAGA
 1101 CTTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG GCAGTGGAAAT GGGCAGCCAG
 1151 CGGAGAACTA CAAGAACACT CAGCCCATCA TGGACACAGA TGGCTCTTAC
 1201 TTCACTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG AGCAACTGGG AGGCAGGAAA
 1251 TACTTTTACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG CCTGCACAAC CACCATACTG
 1301 AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT 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 PGSAQAQNSM VTLGCLVKGY FPEPVTVTVN SGLSSGVHT FPAVLQSDLY
 201 TLSSSVTVPS STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP
 251 EVSSVFIIPP 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 ACCTGAAC TGACGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATATCT TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTGAC
 151 CACTACATGA 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 ACACATTCC
 1101 ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA
 1151 TAACAGACTT CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG
 1201 CAGCCAGCGG AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG
 1251 CTCTTACTTC ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAAGAGC AACTGGGAGG
 1301 CAGGAAATAC TTCACTGC TCTGTGTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC
 1351 CATACTGAGA AGAGCTCTC CCACTCTCCT GGTAATGA (SEQ ID NO:14)

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в варибельной 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 варибельной 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 ISCKASQSVYD YDGD SYMNWY QQKPGQPPKL
 51 LIYAAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVVEEDAVTY YCQSNEDPW
 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 AAGTGTGAT 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 AAGTGAAGA 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 PVEEEDAVTY 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 AAGTGTGAT
 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 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACCTCT ACCCCAAAGA
 501 CATCAATGTC AAGTGAAGA 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 EVQLQQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKSLEWIGD
 51 INPFGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSD SAVYYCARSH
 101 YYFDGRVPWD AMDYWGQTS VTVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
 151 GCLVKGYPPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELPI MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPTPKQK 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 CTTCTGGATA CACATTCACT GACTGTCTACA
 101 TGAACCTGGT 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 CTTCCAGCT GTCCTGCAGT
 551 CTGACCTCTA CACTCTGAGC AGCTCAGTGA CTGTCCCCTC CAGCACCTGG
 601 CCCAGCGAGA CCGTCACCTG CAACGTTGCC CACCCGGCCA GCAGACCCAA
 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 TAACCATTC CACCTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
 1151 AGTGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CATCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
 1251 TAECTGGAG 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 MDYWVGQTSV TVSSAKTTPP
 151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNHSGSL SSGVHTFPV
 201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAN PASSTKVDKK IVPRDCGCKP
 251 CICTYPEVSS VFIFPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFVWFV
 301 DDVEVHTAQT QPREEQFNST FRVSSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAPP
 351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TIPPKEQMA 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 TCTCTTCCTC TTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CTACTCTGAG GTCCAGCTGC AACAATCTGG ACCTGAGCTG GTGAAGCCTG
 101 GGACTTCAGT GAAGATGTCC TGTAAGGCTT CTGGATACAC ATTCACTGAC
 151 TGCTACATGA ACTGGGTGAA GCAGAGCCAT GGGAAGAGCC TGAATGGAT
 201 TGGAGATATT AATCCTTTCA ACGGTGGTAC TACCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATG
 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 GACCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACCT TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCACTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGAAGT TCCCCTCCAG
 651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCC GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCGAGG 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 TCACTCTGAC 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 варибельной 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 ВIАcore для Ab-A показана на фиг. 15.

Легкая цепь Ab-A.

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

1 AQVLTQTPAS VSAAVGGTVT 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 GAGTGTATTAT GATAACAAC
101 GGTTAGCCTG GTTTCAGCAG AAACCAAGGC AGCCTCCCAA GCTCCTGATT
151 TATGATGCAT CCGATCTGGC ATCTGGGGTC CCATCGCGGT TCAGTGGCAG
201 TGGATCTGGG ACACAGTTCA CTCTCACCAT CAGCGGCGTG CAGTGTGCCG
251 ATGTGCCAC 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 GCGCTCTGA 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 YCQAYNDVI 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 TGGCAGTGGA TCTGGGACAC AGTTCATCT CACCATCAGC
301 GCGGTGCAGT GTGCCGATGC TGCCACTTAC TACTGTCAAG GCGCTTATAA
351 TGATGTTATT TATGCTTTCG GCGGAGGGAC CGAGGTGGTG GTCAAACGTA
401 CGGATGCTGC ACCAACTGTA TCCATCTTCC CACCATCCAG TGAGCAGTTA
451 ACATCTGGAG GTGCCTCAGT CGTGTGCTTC TTGAACAACT TCTACCCCAA
501 AGACATCAAT GTCAAGTGGA AGATTGATGG CAGTGAACGA CAAAATGGCG
551 TCCTGAACAG TTGGACTGAT CAGGACAGCA AAGACAGCAC CTACAGCATG
601 AGCAGCACCC TCACGTTGAC CAAGGACGAG TATGAACGAC ATAACAGCTA
651 TACCTGTGAG GCACTCACA AGACATCAAC TTCACCCATT GTCAAGAGCT
701 TCAACAGGAA TGAGTGTTAG (SEQ ID NO:26)

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

1 QSLEESGRL VTPGTPLTLT CTASGFSLS YWMN~~W~~VRQAP GEGLEWIGTI
51 DSGGRD~~Y~~AS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
101 QGTLVTVSSA **STKGPSVYPL APGSAAQTNM MVTLGCLVKG YFPEPVTVTW**
151 NVGSLSSGVH TPAVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
201 KYDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCTVV
251 DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQTPREE QFNSTFRSVS ELPIMHQDWL
301 NGKEFKCRVN SAAFPAPIEK TISKTGRPK APQVYTIPPP 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 TGAATGGAT 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 CTGCTGCCA AACTAACTCC ATGGTGACCC
401 TGGGATGCCT GGTCAGGGC TATTTCCCTG AGCCAGTGAC AGTGACCTGG
451 AACTCTGGAT CCCTGTCCAG CGGTGTGCAC ACCTTCCAG CTGTCCTGCA
501 GTCTGACCTC TACACTCTGA GCAGCTCAGT GACTGTCCCC TCCAGCACCT
551 GGCCCGACA GACCGTCACC TGCAACGTTG CCCACCCGGC CAGCAGCACC
601 AAGGTGGACA AGAAAATTGT GCCCAGGGAT TGTGGTTGTA AGCCTTGCAT
651 ATGTACAGTC CCAGAAGTAT CATCTGTCTT CATCTTCCCC CCAAAGCCCA
701 AGGATGTGCT CACCATTA CTGACTCCTA AGGTCACGTG TGTTGTGGTA
751 GACATCAGCA AGGATGATCC CGAGGTCCAG TTCAGCTGGT TTGTAGATGA
801 TGTGGAGTG CACACAGTC AGACGCAACC CCGGAGGAG CAGTTCAACA
851 GCACTTCCG CTCAGTCAGT GAACTTCCCA TCATGCACCA GGACTGGCTC
901 AATGGCAAGG AGTTCAAATG CAGGGTCAAC AGTGCAGCTT TCCCTGCCCC
951 CATCGAGAAA ACCATCTCCA AAACCAAGG CAGACCGAAG GCTCCACAGG
1001 TGTACACCAT TCCACCTCCC AAGGAGCAGA TGGCCAAGGA TAAAGTCAGT
1051 CTGACCTGCA TGATAACAGA CTCTTCCCT GAAGACATTA CTGTGGAGTG
1101 GCAGTGGAAT GGGCAGCCAG CGGAGAACTA CAAGAACA CT CAGCCCATCA
1151 TGGACACAGA TGGCTCTTAC TTCGTCTACA GCAAGCTCAA TGTGCAGAAG
1201 AGCAACTGGG AGGCAGGAAA TACTTTCACC TGCTCTGTGT TACATGAGGG
1251 CCTGCACAAC CACCATACTG AGAAGAGCCT CTCCCACTCT CCTGGTAAAT
1301 GA (SEQ ID NO:28)

```

Аминокислотная последовательность HC Ab-A, включая сигнальный пептид:

```

1 METGLRWLL VAVLKGVHC SLEESGGRLV TPGTPLTLT TASGFSLSY
51 WMNWVRQAPG EGLEWIGTID SGGRTDYASW AKGRFTISRT STTMDLKMTS
101 LTTGDTARYF CARNWNLWGQ GTLTVVSSAS TKGPSVYPLA PGSAAQNSM
151 VTLGCLVKGY FPEPVTVWN SGLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS
201 STWPSETVTC NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
251 LTPKDVLTITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPRREQ
301 FNSTFRSVSE LPIMHQDWNL GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTGKRPKA
351 PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ
401 PIMNTNGSYF VYSKLVNQS NWEAGNTFTC SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP
451 GK (SEQ ID NO:29)

```

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

```

1 ATGGAGACTG GGCTGCGCTG GCTTCTCCTG GTCGCTGTGC TCAAAGGTGT
51 CCACTGTCAG TCGCTGGAGG AGTCCGGGGG TCGCCTGGTC ACGCCTGGGA
101 CACCCCTGAC ACTCACCTGC ACAGCCTCTG GATTCTCCCT CAGTAGTTAT
151 TGGATGAACT GGGTCCGCCA GGCTCCAGGG GAGGGGCTGG AATGGATCGG
201 AACCATTGAT TCTGGTGGTA GGACGACTA CGCGAGCTGG GCAAAAGGCC
251 GATTACCAT CTCCAGAACC TCGACTACGA TGGATCTGAA AATGACCAGT
301 CTGACGACCG GGGACACGGC CCGTTATTTT TGTGCCAGAA ATTGGAACCT
351 CTGGGGCCAA GGCACCTCG TCACCGTCTC GAGCGCTTCT ACAAAGGCC
401 CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG CTGCCCCAAC TAACTCCATG
451 GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT TTCCCTGAGC CAGTGACAGT
501 GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCAGCGG TGTGCACACC TTCCAGCTG
551 TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA GCTCAGTGAC TGTCCTCC
601 AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC AACGTTGCCC ACCCGGCCAG
651 CAGACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC CAGGGATTGT GGTGTAAAGC
701 CTTGCATATG TACAGTCCCA GAAGTATCAT CTGTCTTCAT CTCCCCCA
751 AAGCCCAAGG ATGTGCTCAC CATTACTCTG ACTCCTAAGG TCACGTGTGT
801 TGTGGTAGAT ATCAGCAAGG ATGATCCCGA GGTCCAGTTC AGTGTTGTG
851 TAGATGATGT GGAGGTGCAC ACAGCTCAGA CGCAACCCCG GGAGGAGCAG
901 TTCAACAGCA CTTCCGCTC AGTCAGTGAA CTTCCCATCA TGCACCAGGA
951 CTGGCTCAAT GGCAAGGAGT TCAAATGCAG GGTCAACAGT GCAGCTTTC
1001 CTGCCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT
1051 CCACAGGTGT ACACCATTC ACCTCCCAAG GAGCAGATGG CCAAGGATAA
1101 AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT CTCCCTGAA GACATTA CTG
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:

ATGGACACGAGGGCCCCCTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGT
GCCACATTTGCTCAAGTTCTGACCCAGAGTCCAAGCAGTCTCTCCGCCAGCGTAGGC
GATCGTGTGACTATTACCTGTCAATCTAGTCAGAGCGTGTATGATAACAATTGGCTG
GCGTGGTACCAGCAAAAACCGGGCAAAGCCCCGAAGCTGCTCATCTATGACGCGTC
CGATCTGGCTAGCGGTGTGCCAAGCCGTTTCAGTGGCAGTGGCAGCGGCTACTGACT
TTACCCCTCACAATTTCTGCTCTCCAGCCGGAAGATTTCCGCACTTACTATTGTCAAG
GTGCTTACAACGATGTGATTTATGCCTTCGGTCAGGGCACTAAAGTAGAAATCAAA
CGT (SEQ ID NO:74)

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

MDTRAPTQLLGLLLLWLPGATFAQVLTQSPSSLSASVGRVTITCQSSQSVYDNNWLA
WYQQKPGKAPKLLIYDASDLASGVPSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQGAYN
DVIYAFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:75)

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

ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGGTGTCCACTGT
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGAGGCGGGCTTGTCCAGCCTGGAGGGAGCCTGCG
TCTCTCTTGTGCAGCAAGCGGCTTCAGCTTATCTCTTACTGGATGAATTGGGTGCG
GCAGGCACCTGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGGCACCATTGATTCCGGAGGCCGTA
CAGACTACGCGTCTTGGGCAAAGGGCCGTTTACCATTTCCTCGCACAACCTCCAAA
AATACCATGTACCTCCAGATGAACCTCTCTCCGCGCAGAGGACACAGCACGTTATTA
CTGTGCACGCAACTGGAATCTGTGGGGTCAAGGTACTCTTGTAACAGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:76)

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

METGLRWLLLVAVLKGVHCFVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFSLSYWMNWVR
QAPGKLEWVGTTIDSGGRDYSWAKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTARYYC
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 мышцы, 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 FVDWFQQKPG TSPKRWIYRT
51 \$NLGFGVPAR FSGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYYCQQR STYPPTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYF 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 AAGTGTAACT TTCGTGGACT
 101 GGTTCACGCA GAAGCCAGGC ACTTCTCCCA AACGCTGGAT TTACAGAACA
 151 TCCAACCTGG GTTTGGAGT 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 VSFVDWFQK PGTSPKRWIY RTSNLGFGVP ARFSGGSGT SHSLTISRME
 101 AEDAATYYCQ QRSTYPPTFG AGTKLELKRA DAAPTYSIFP PSSEQLTSGG
 151 ASVVCFLNNF YPKDINVKWK IDGSRQNGV LNSWTDQDSK DSTYSMSSTL
 201 TLTQDEYERH NSYTCEATHK TSTSPIVKSF NRNEC (SEQ ID NO:33)

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

1 ATGCATTTTC AAGTGCAGAT TTTCAGCTTC CTGCTAATCA GTGCCTCAGT
 51 CATAGTGTCC AGAGGGCAAA TTGTTCTCAC CCAGTCTCCA ACAATCGTGT
 101 CTGCATCTCC AGGGGAGAAG GTCACCCTAA TCTGCAGTGC CAGTTCAAGT
 151 GTAAGTTTCG TGGACTGGTT CCAGCAGAAG CCAGGCACTT CTCCCAAACG
 201 CTGGATTTC AGAACATCCA ACCTGGGTTT TGGAGTCCCT GCTCGCTTCA
 251 GTGGCGGTGG ATCTGGGACC TCTCACTCTC TCACAATCAG CCGAATGGAG
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAAAGGAGTA CTTACCCACC
 351 CACGTTCCGT GCTGGGACCA AGCTGGAAGT 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 CAGCACCTC
 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 YNPVLKSLRT ISKDTNSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
 101 EDFDYDEEYY AMDYWGQTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTLL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLL SSVTVPSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
 301 TFRSVSELP I MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TKGRPKAPQV
 351 YTIPTPKQIM 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 ACTTGTCTCT TCTCTGGGTT TTCCTGAGC ACTTCTGGTA
101 TGGGTGTAGG CTGGATTCTG CACCCATCAG GGAAGAATCT GGAGTGGCTG
151 GCACACATTT GGTGGGATGA TGTCAAGCGC TATAACCCAG TCCTGAAGAG
201 CCGACTGACT ATCTCCAAGG ATACCTCCAA CAGCCAGGTA TTCCTCAAGA
251 TCGCCAATGT GGACACTGCA GATACTGCCA CATACTACTG TGCTCGAATA
301 GAGGACTTTG ATTACGACGA GGAGTATTAT GCTATGGACT ACTGGGGTCA
351 AGGAACCTCA GTCATCGTCT CCTCAGCCAA AACGACACCC CCATCTGTCT
401 ATCCACTGGC CCTTGGATCT GCTGCCAAA CTAATCCAT GGTGACCTGT
451 GGATGCCTGG TCAAGGGCTA TTCCCTGAG CCAGTGACAG TGACCTGGAA
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 CCTGCCCCCA
1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
1051 TACACCATTC CACTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGGC
1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACACTCA GCCCATCATG
1201 GACACAGATG GCTCTTACTT CGTCTACAGC AAGCTCAATG TGCAGAAGAG
1251 CAACTGGGAG GCAGGAAATA CTTTCACCTG CTCTGTGTTA CATGAGGGCC
1301 TGCACAACCA CCATACTGAG AAGAGCCTCT CCCACTCTCC TGGTAAATGA

```

(SEQ ID NO:36)

Аминокислотная последовательность HC Ab-B, включая сигнальный пептид:

```

1 MGRLTSSFLL LIVPAYVLSQ VTLKESGPGI LQPSQTLSTL CSFSGFSLST
51 SGMGVGWIRH PSGKNLEWLA HIWDDVKRY NPVLKSRLTI SKDTSNSQVF
101 LKIANVDAD TATYYCARIE DFDYDEEYFA MDYWGQGSV IVSSAKTTTP
151 SVYPLAPGSA AQTNSMVTLG CLVKGYFPEP VVTWNSSGL SSGVHTFPVAV
201 LQSDLYTLSS SVTVPSSTWP SETVTCNVAH PASSTKVDK IVPKDCGCKP
251 CICTVPEVSS VFIFPPKPKD VLTITLTPKV TCVVVDISKD DPEVQFSWFV
301 DDVEVHTAQT QPREQFNST FRSVSELPIM HQDWLNGKEF KCRVNSAAPP
351 APIEKTISKI KGRPKAPQVY TTPPPKEQMA KDKVSLTCMI TDFFPEDITV
401 EWQWNGQPAE NYKNTQPIMD TDGSYFVYSK LNVQKSNWEA GNTFTCSVLH
451 EGLNHNHTEK 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 TGTCTTTTCT CTGGGTTTTT ACTGAGCACT
151 TCTGTATATG GTGTAGCTG 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 GACACCCCA
451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAATA ACTCCATGGT
501 GACCTTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
551 CCTGGAATC TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGACACCTT CCCAGCTGTC
601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCCTCCAG
651 CACCTGGCCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCCAC CCGGCCAGCA
701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCA GGGATTGTG TTGTAAGCCT
751 TGCAATATGA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTAATCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTTG
851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTTCA CTGGTTTGTA
901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAT TCCCATCATG CACCAAGACT
1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
1151 TCAGTCTGAC TGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACCTAGCC
1251 CATCATGGAC ACAGATGGCT CTTACTTCGT CTACAGCAAG CTCATGTGTC
1301 AGAAGAGCAA CTGGGAGGCA GGAAATACTT TCACCTGCTC TGTGTACAT
1351 GAGGGCCTGC ACAACCACCA TACTGAGAAG AGCCTCTCCC ACTCTCTG
1401 TAAATGA (SEQ ID NO:38)

```

Последовательности CDR (определяющей комплементарность области) в варибельной 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 SSPKPWYAT
51 SNLASGVPR FSGSGSGTSY SLTITRVEAE DAATYYCQW SSDPLTFGAG
101 TKLELKRA **DAPTVSIFPPS** **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 GGTAACAGCA GAAGCCAGGA TCCTCCCCCA AACCTGGAT TTATGCCACA
151 TCCAACCTGG CTTCTGGAGT CCCTGTTGCG TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
201 GACCTCTTAC TCTCTCACA TCACCAGAGT GGAGGCTGAA GATGCTGCCA
251 CTTATTACTG CCAGCAGTGG AGTAGTGACC CACTCACGTT CGGTGCTGGG
301 ACCAAGCTGG AGCTGAAACG GGCTGATGCT GCACCAACTG TATCCATCTT
351 CCCACCATCC AGTGAGCAGT TAACATCTGG AGGTGCCTCA GTCGTGTGCT
401 TCTTGAACAA CTTCTACCCC AAAGACATCA ATGTCAAGTG GAAGATTGAT
451 GGCAGTGAAC GACAAAATGG CGTCCTGAAC AGTTGGACTG ATCAGGACAG
501 CAAAGACAGC ACCTACAGCA TGAGCAGCAC CCTCACGTTG ACCAAGGACG
551 AGTATGAACG ACATAACAGC TATACCTGTG AGGCCACTCA CAAGACATCA
601 ACTTCACCCA TTGTCAAGAG CTTCAACAGG AATGAGTGTT AG (SEQ ID
NO:118)

Аминокислотная последовательность LC Ab-2, включая сигнальный пептид:

1 MDFVQVIFSF LLISASVIMS RGQIVLSQSP AILSTSPGEK VTMTCRASSS
51 VYYMHWYQQK PGSSPKWYI ATSNLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTITRVE
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 TGCACGGTA CCAGCAGAAAG CCAGGATCCT CCCCCAAACC
 201 CTGGATTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAC CAGAGTGGAG
 301 GCTGAAGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGAAG 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 YDGYTFFPY WGQGLTVTVS AAKTTPPSVY PLAPGSAQT NSMVTLGCLV
 151 KGYFPEPVTW TNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSSET
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVLV
 251 IITLPKVTVC VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNKEFKCR VNSAAPPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHTEKSLH HSPGK (SEQ ID
 NO:121)

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

1 GAGGTTTCAGG TGCAGCAGTC TGGGCCAGAA CTTGTGAAGC CAGGGGCCCTC
 51 AGTCAAGTTG TCCTGCACAG CTCTGGCTT CAACATTAAG GACTACTTTA
 101 TACACTGGGT GAAGCAGAGG CCTGAACAGG GCCTGGAGTG GATTGGAAGG
 151 CTTGATCCTG 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 TGCCCAAACT AACTCCATGG TGACCCCTGGG ATGCCTGGTC
 451 AAGGGCTATT TCCCTGAGCC AGTGACAGTG ACCTGGAAGT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGAAG GTCCCTCCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCA CCCGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC TTGCATATGT ACAGTCCCAG
 701 AAGTATCATC TGCTTCATC TTCCCCCAA AGCCCAAGGA TGTGCTCACC
 751 ATTACTCTGA CTCCTAAGGT CAGTGTGTT GTGGTAGACA TCAGCAAGGA
 801 TTATCCCAGG GTCCAGTTCA GCTGGTTGT AGATGATGTG GAGGTGCACA
 851 CAGCTCAGAC GCAACCCCGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC TTTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTTCA
 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 CACTCTCTCT 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 LQLRSLTSED TAIYYCEREDY DGYTFFPYW GQGLTVTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTW TNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSSET VTCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFI FPPKPKDVLTI IITLPKVTVCV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNKKEFKCRV NSAAPAPIE
 351 KTISKTKGR KAPQVYTIP PPKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYK NTQPIMDTGS YFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGLH
 451 HNHTEKSLH 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 CACCCCCATC 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 TTGCCACCCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 TCCCCAGAAG TATCATCTGT CTTCATCTTC CCCCCAAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTTTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCAG CTTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC 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 CCTCTCCCAC 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 MAASPGEKVT ITCVSSTIS:SNHLHWFQKQK SDTSPKPWY
 51 GTSNHLASGVP VRFSGSGSGT SYSLTISSME AEDAATYYCQ QWSSYPLTFG
 101 AGTKLELRRA **DAAPT~~V~~SI~~FP~~ 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 ATCACCCTGCA GTGTCAGTTC AACTATAAGT TCCAAACCACT
 101 TGCAGTGGTT CCAGCAGAAG TCAGACACCT CCCCCAAACC CTGGATTAT
 151 GGCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GTTCGCTTCA GTGGCAGTGG
 201 ATCTGGGACC TCTTATTCTC TCACAATCAG CAGCATGGAG GCTGAGGATG
 251 CTGCCACTTA TTAAGTGTAA CAGTGGAGTA GTTACCCACT CACGTTCGGC
 301 GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAGACGGGCT GATGCTGCAC CAACTGTATC
 351 CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT GCCTAGTCG
 401 TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT CAAGTGGAAG
 451 ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT GGAAGTATCA
 501 GGACAGCAAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCCCT ACGTTGACCA
 551 AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC CACTCACAAG
 601 ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG AGTGTTAG (SEQ
 ID NO:126)

Аминокислотная последовательность LC Ab-3, включая сигнальный пептид:

1 MDFHVQIFSF MLISVTIVLS SGEIVLTQSP ALMAASPGEK VTITCSVSST
 51 ISSNHLHWFQ QKSDTSPKPW IYGTNLSG VPVRFSGSGS GTSYSLTISS
 101 MEAEDAATYY CQWSSYPLT FGAGTKLELR RADAAPT~~V~~SI 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 ATAAGTTCCA ACCACTTGCA CTGGTTCCAG CAGAAGTAG 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 TTCCCACCAT CCAGTGAGCA GTTAACATCT
 451 GGAGGTGCCT CAGTCGTGTG CTCTTGAAC AACTTCTACC CCAAAGACAT
 501 CAATGTCAAAG TGGAAGATTG ATGGCAGTGA ACGACAAAAT GCGTCTCTGA
 551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC
 601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG
 651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATTGTCAAG AGCTTCAACA
 701 GGAATGAGTG TTAG (SEQ ID NO:128)

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 AAQNSMVTLL
 151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTLS SSVTPSSSTW
 201 PSETVTCNVA HPASSTKVYDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
 251 DVLITLTPK 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 AGTCAAAGTG 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 CACCCGCCA 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 TGCAGCTTTC CCTGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAC CATCTCCAAA ACCAAAGGCA GACCGAAGGC TCCACAGGTG
 1051 TACACCATTC CACTCCCAA GGAGCAGATG GCCAAGGATA AAGTCAGTCT
 1101 GACCTGCATG ATAACAGACT TCTTCCCTGA AGACATTACT GTGGAGTGCC
 1151 AGTGGAATGG GCAGCCAGCG GAGAACTACA AGAACTCA GCCCATCATG
 1201 GACACAGATG GCTCTTACTT 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 AQINSMTVLG CLVKGYFPEP VVTWNSGSL SSGVHTFPAV
 201 LQSDLYTLSS SVTPSSSTWP SETVTCNVA HPASSTKVDKK IPRDCGCKP
 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 TATTTCCACG ATGGTACCTC TACTGGTAC TTCGATGTCT
 401 GGGGCGCAGG GACCACAATC ACCGTCTCCT CAGCCAAAAC GACACCCCA
 451 TCTGTCTATC CACTGGCCCC TGGATCTGCT GCCCAAACTA ACTCCATGGT
 501 GACCCTGGGA TGCCTGGTCA AGGGCTATTT CCCTGAGCCA GTGACAGTGA
 551 CCTGGAACCT TGGATCCCTG TCCAGCGGTG TGCACACCTT CCCAGCTGTC
 601 CTGCAGTCTG ACCTCTACAC TCTGAGCAGC TCAGTGACTG TCCCTCCAG
 651 CACTGGGCC AGCGAGACCG TCACCTGCAA CGTTGCCAC CCGGCCAGCA
 701 GCACCAAGGT GGACAAGAAA ATTGTGCCCA GGGATTGTGG TTGTAAGCCT
 751 TGCATATGTA CAGTCCCAGA AGTATCATCT GTCTTCATCT TCCCCCAAA
 801 GCCCAAGGAT GTGCTACCA TTA CTCTGAC TCCTAAGGTC ACGTGTGTG
 851 TGGTAGACAT CAGCAAGGAT GATCCCGAGG TCCAGTTCAG CTGGTTTGA
 901 GATGATGTGG AGGTGCACAC AGCTCAGACG CAACCCCGGG AGGAGCAGTT
 951 CAACAGCACT TTCCGCTCAG TCAGTGAAC TCCCATCATG CACCAAGGACT
 1001 GGCTCAATGG CAAGGAGTTC AAATGCAGGG TCAACAGTGC AGCTTTCCCT
 1051 GCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGCAGAC CGAAGGCTCC
 1101 ACAGGTGTAC ACCATTCCAC CTCCCAAGGA GCAGATGGCC AAGGATAAAG
 1151 TCAGTCTGAC CTGCATGATA ACAGACTTCT TCCCTGAAGA CATTACTGTG
 1201 GAGTGGCAGT GGAATGGGCA GCCAGCGGAG AACTACAAGA ACACTCAGCC
 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 NYLNWYQQKP DGTFLKLLIFY
 51 TSRLLSGVPS RFGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLLNIFY PKDINVWKWI
 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 AGGTTCAGTG 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 GCTTCTGAA 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 LLLCFQGTRC DIQMTQITSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
 51 NYLNWYQQKP DGTFLKLLIFY TSRLLSGVPS RFGSGSGTD YSLTIYNLEQ
 101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLLNIFY PKDINVWKWI 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 CTTCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
 451 TCAGTCGTGT GCTTCTGAA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCTCG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAGAC AGCACCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAG
 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 QGKILEWIGE
 51 INPNSGGAGY NQKFKGKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSA QTNMVTLGCL
 151 LVKGYFPEPV TVTWNLSGLS SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSTWPS
 201 ETVTENVVHP ASSTKVDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAPP APEKTISKTK 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 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 GCTATTTCCT TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT 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 CTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATA TGAAGAAGAG CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:138)

Аминокислотная последовательность HC Ab-4, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFTD
 51 YNMHWVKQNQ GKILEWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTPPSV
 151 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPV TVTWNLSGLS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPE TVTCNVHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQFSWFVD
 301 VEVHTAQTQP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD 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 GTCCAACCTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA 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 GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCAACGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT ACACCTGTAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTCACTT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGACATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO:140)

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 GDTLPYTFGG
 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT 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 AAAAAACCC GGCAAAGCAC CTAACCTCCT CATTTACTAT
 151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
 201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCCTC CCTCCAACCA GAAGATTTTG
 251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GGCATAACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
 301 GGCACAAAAG TTGAAATTAA ACGTACGGTG GCTGCACCAT CTGTCTTCAT
 351 CTTCCCGCCA TCTGATGAGC AGTTGAAATC TGGAAGTCC TCTGTTGTGT
 401 GCCTGCTGAA TAACTTCTAT CCCAGAGAGG CCAAAGTACA GTGGAAGGTG
 451 GATAACGCCC TCCAATCGGG TAACTCCCAG GAGAGTGTCA CAGAGCAGGA
 501 CAGCAAGGAC AGCACCTACA GCCTCAGCAG CACCCTGACG 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 QQGDTLPYTF GGGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
 151 TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSST
 201 LTLISKADYEK 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 ATTTCCAAC TTTGAATTG GTACCAACAA AAACCCGGCA AAGCACCTAA
 201 ACTCCTCATT TACTATACAT CAAGACTCCT CTCCGGCGTT CCATCACGAT
 251 TCTCAGGCTC CGGCTCCGGC ACAGATTTC CACTCACTAT TTCCTCCCTC
 301 CAACCAGAAG ATTTTGCAAC CTATTACTGT CAACAAGGCG ATACACTCCC
 351 ATACACATTC GCGCGCGGCA 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 NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVH HEALHNHYTQ 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 NQKFKGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARLG
 101 YDDIYDDWYF DVWGQGTIVT VSSASTKGPS VFPLAPCSRS TSESTAALGC
 151 LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSNFG
 201 TQTYTCNVDH KPSNTKVDKT VERKCCVECP PCPAPPVAGP SVFLFPPKPK
 251 DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS
 301 TFRVVSVLTV VHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PAPIEKTISK TKGQPREPQV
 351 YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPML
 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVH HEALHNHYTQ 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 TACATTACA 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 CTGGTATTTC GATGTTTGGG GCCAGGGAAC
 351 AACAGTTACC GTCTCTAGTG CCTCCACCAA GGGCCCATCG GTCTCCCCC
 401 TGGCGCCCTG CTCCAGGAGC ACCTCCGAGA GCACAGCGGC CCTGGGCTGC
 451 CTGGTCAAGG ACTACTTCCC CGAACCGGTG ACGGTGTCGT GGAACCTCAG
 501 CGCTCTGACC AGCGGCGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCCTA CAGTCCTAG
 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 ACAAAGCCAC GGGAGGAGCA GTTCAACAGC
 901 ACGTTCCTGT TGGTCAGCGT CCTCACCGTT GTGCACCAGG ACTGGCTGAA
 951 CGGCAAGGAG TACAAGTGCA AGGTCTCAA CAAAGGCCTC CCAGCCCCCA
 1001 TCGAGAAAAA CATCTCCAAA ACCAAAGGGC AGCCCCGAGA ACCACAGGTG
 1051 TACACCCTGC CCCCATCCCG GGAGGAGATG ACCAAGAACC AGGTCAGCCT
 1101 GACCTGCTGT GTCAAAGGCT TCTACCCAG CGACATCGCC GTGGAGTGCG
 1151 AGAGCAATGG GCAGCCGGAG AACAATAACA AGACCACACC TCCCATGCTG
 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 DDIYDDWYFD VWGQGTTVTV SSASTKGPSV
151 FLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ
201 SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDPK PSNTKVDKTV ERKCCVECP
251 CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV
301 DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP
351 APIEKTISKKT KGQPREPVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
401 EWESNGQPEN NYKTPPMLD 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 GAACCTGCGAT CACTTAGAAG CGACGATACA GCTGTATACT ATTGCGCAGC
351 ACTTGGGTAT GATGATATAT ATGATGACTG GTATTTTCGAT GTTTGGGGCC
401 AGGGAACAAC AGTTACCGTC TCTAGTGCCT CCACCAAGGG CCCATCGGTC
451 TTCCCCCTGG CGCCCTGCTC CAGGAGCACC TCCGAGAGCA CAGCGGCCCT
501 GGCTGCCTG GTCAAGGACT ACTTCCCGCA ACCGGTGACG GTGTCGTGGA
551 ACTCAGGCGC TGTGACCAGC GCGGTGCACA CCTTCCAGC GTCTCTACAG
601 TCCTCAGGAC TCTACTCCCT CAGCAGCGTG GTGACCGTGC CCTCCAGCAA
651 CTTCGGCACC CAGACCTACA CCTGCAACGT AGATCACAAG CCCAGCAACA
701 CCAAGGTGGA CAAGACAGTT GAGCGCAAAT GTTGTGTCGA GTGCCACCG
751 TGCCAGCAC CACCTGTGGC AGGACCGTCA GTCTTCTCT TCCCCCAAA
801 ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGAC CCCTGAGGTC ACGTGCCTGG
851 TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCGAGG TCCAGTTCAA CTGATACGTG
901 GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCACGGG AGGAGCAGTT
951 CAACAGCACG TTCCGTGTGG TCAGCGTCTT CACCGTTGTG CACCAGGACT
1001 GGCTGAACGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGGCCTCCCA
1051 GCCCCCATCG AGAAAAACCAT CTCCAAAACC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
1101 ACAGGTGTAC ACCCTGCCCT CATCCCGGGA GGAGATGACC AAGAACCAGG
1151 TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ACCCCAGCGA CATCGCCGTG
1201 GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGAGAAAC AACTACAAGA CCACACCTCC
1251 CATGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCT CTACAGCAAG CTCACCTGG
1301 ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1351 GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG 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 CTAAGCTCCT CATTTACTAT
151 ACATCAAGAC TCCTCTCCGG CGTTCCATCA CGATTCTCAG GCTCCGGCTC
201 CGGCACAGAT TTCACACTCA CTATTTCTCT CCTCCAACCA GAAGATTTTG
251 CAACCTATTA CTGTCAACAA GCGGATACAC TCCCATACAC ATTCGGCGGC
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 MELRSLRSDT TAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGQGTIVT 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: QQGDTPPYT (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 NYLNWFQQKP DGTLLKLLIFY
 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFNNFY PKDINVWKI
 151 DGSERQNGVL 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 AATTATTAA
 101 ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT GATCTTCTAC
 151 ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCATCA AGGTTCAAGT GCAGTGGGTC
 201 TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA GAAGATATTG
 251 CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC GTTCGGGGGG
 301 GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA CTGTATCCAT
 351 CTCCCAACCA 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 NYLNWFQQKP DGTLLKLLIFY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD YSLTISNLEQ
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIRRAD APTVSIFPP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFNNFY PKDINVWKI DGSERQNGVL 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 AATTATTAA ACTGGTTTCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT
 201 GATCTTCTAC ACATCAAGAT TACACTCAGG AGTCCATCA AGGTTCAAGT
 251 GCAGTGGGTC TGGAACAGAT TATTCTCTCA CCATTAGCAA CCTGGAGCAA
 301 GAAGATATTG CCACTTACTT TTGCCAACAG GGTGATACGC TTCCGTACAC
 351 GTTCGGGGGG GGGACCAAGC TGGAAATAAG ACGGGCTGAT GCTGCACCAA
 401 CTGTATCCAT CTCCCAACCA 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 VTPSSTWPS
 201 ETVTCNV AHP ASSTKVDDKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTP PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPA PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKEQMAK 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 TGGCCCCCTG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CTTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCT TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTCT CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCGAGC
 601 GAGCCGTCA CTTGCAACGT 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 AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACCTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGCAGACCGA AGGCTCCACA GGTGTACACC
 1051 ATTCCACCTC CCAAGGAGCA GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCTCGGTAA 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 YPLAPGSAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT TVTWNSSLS SGVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TTPSSTWPS TVTCNV AHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSV FIFPPKPKDV LTITLTPKVT CVVVDISKDD EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAFPA
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAK DKVSLTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAEN YKNTQPMIDT DGSYFIYSKL NVQKSNWEAGN 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 CTTCTCTGAG GTCCAGCTGC AACAGTCTGG ACCTGAAC TAAGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCATGAC
 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 GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCCA ACTAACTCCA TGGTGACCTG
 501 GGGATGGCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCCAGC TGTCCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCTT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTTC ATCTTCCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCTTAA GGTACAGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGATAGTAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCGCG TCAGTCACTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCC

1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO: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 APTVSIFFP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY 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 AGGTTCACTG 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 GCTTCTTGA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA GTGGAAGATT
 451 GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA CTGATCAGGA
 501 CAGCAAAAGC AGCACCCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGC 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 LLLCFQGRTR DIQMTQTSS LSASLGDRVT ICCRASQVIT
 51 NYLYWYQQKP DGTFKLLIYY TSRLHSGVPS RFGSGSGTD YSLTISNLEQ
 101 EDIATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD APTVSIFFP SSEQLTSGGA
 151 SVVCFLNNFY 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 AGGTTCACTG
 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 GCTTCTTGA CAACTTCTAC CCCAAAGACA TCAATGTCAA
 501 GTGGAAGATT GATGGCAGTG AACGACAAAA TGGCGTCCTG AACAGTTGGA
 551 CTGATCAGGA CAGCAAAAGC AGCACCCTACA GCATGAGCAG CACCCTCAGC
 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 MELRLTSED SAVYVCARLG
 101 YVGNIEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLCG
 151 LVKGYFPEPV TVTWNHSGSL SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPPSSTWPS
 201 ETVTCNVVHP ASSTKYDKKI VPRDCGCKPC ICTVPEYSSV 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 CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTCTGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCGAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTTCCCTGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC 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 CTCTGGTAA A (SEQ ID
 NO:162)

Аминокислотная последовательность HC Ab-7, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYTFD
 51 YNMHWMKQNN GKSLWIGEI NPNSGGAGYN QQFKGKATLT VDKSSRTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY VGNVEDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTPPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTGLCL VKGYFPEPVT VTWNSGLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVAHPA SSTKVDDKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTPQ REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPIMDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHNTKSL 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 ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 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 GGTACCCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCT
 501 GGGATGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTTGC CCACCCGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGACAAA GAAATTTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTC ATCTTCCCC CAAAGCCCCA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGACTCTAA GTTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT GTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCAGAGAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTGTGTGT 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 DGTFLKLIY
51 TSRLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPT~~VSIFPP~~ **SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI**
151 DGSERQNGVL 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 AATTATTTAA
101 ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT TATCTCTAC
151 ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCACTG GCAGTGGGTC
201 TGGAAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA CCTGGAGCAA GAAGATTTG
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 DGTFLKLIY TSRLSGVPS RFSGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPT~~VSIFPP~~ **SSEQLTSGGA**
151 SVVCFLNNFY PKDINVKWKI DGSERQNGVL 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 CCTTGGTCTC CTGTTGCTCT GTTTTCAAGG
51 TACCAGATGT GATATCCAGA TGACACAGAC TACATCCTCC CTGTCTGCCT
101 CTCTGGGAGA CAGGGTCTCC ATCAGTTGCA GGGCAAGTCA AGACATTAGC
151 AATTATTTAA ACTGGTATCA GCAGAAACCA GATGGAACCT TAAACTCCT
201 TATCTTCTAC ACATCAAGAT TACTCTCAGG AGTCCCATCA AGGTTCACTG
251 GCACTGGGTC TGGAAACAGAT TATTCTCTCA CCATTTACAA 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 NQKFKGKATL TVDKSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGT~~TVT~~ **VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLCG**
151 LVKGYFPEPV TVTWN~~SGSL~~SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
201 ETVT~~CNV~~AHP ASSTKV~~DKKI~~ VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQ~~TQ~~ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSA~~AFPA~~ PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK 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 GTCTCTCAG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT CCATGGTGAC CCTGGGATGC
 451 CTGGTCAAGG GCTATTTCCC TGAGCCAGTG ACAGTGACCT GGAACCTGGG
 501 ATCCCTGTCC AGCGGTGTGC ACACCTTCCC AGCTGTCTTG CAGTCTGACC
 551 TCTACACTCT GAGCAGCTCA GTGACTGTCC CCTCCAGCAC CTGGCCAGC
 601 GAGACCGTCA CCTGCAACGT TGCCACCCG GCCAGCAGCA CCAAGGTGGA
 651 CAAGAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCGGAGGTCC 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 GATGGCCAAG GATAAAGTCA GTCTGACCTG
 1101 CATGATAACA GACTTCTTCC CTGAAGACAT TACTGTGGAG TGGCAGTGGA
 1151 ATGGGCAGCC AGCGGAGAAC TACAAGAACA CTCAGCCCAT CATGGACACA
 1201 GATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 1251 GGAGGCAGGA AATACTTCA CCTGCTCTGT GTTACATGAG GGCCTGCACA
 1301 ACCACCATAC TGAGAAGAGC CTCTCCCACT CTCCTGGTAA ATGA (SEQ ID
 NO:170)

Аминокислотная последовательность HC Ab-8, включая сигнальный пептид:

1 MGWSWTFLL LSGTAGVLSE VQLQQSGPEL MKPGASVKMS CKASGYFTD
 51 YNMHWVKQNG KTLTDWIGEI NPNSGGAGYN QKFKGKATLT VDKSSTTAYM
 101 ELRLTSEDS AVYYCARLGY DDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTTPSV
 151 YPLAPGSAAQ TNSMVTLGCL VKGYFPEPVT VTWNSGSLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVHPA SSTKVDDKIV 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 GGAAAGAGCC 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 GGTCACCGTC 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 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTGC CCACCCGGCC AGCAGCACC
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTT ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGAATCTTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TGTAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCAAT CCACCTCCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGTACAGTCC GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACAATC AGCCCATCAT
 1251 GGACACAGAT GGCTCTTACT TCATCTACAG CAAGCTCAAT GTGCAGAAGA
 1301 GCAACTGGGA GGCAGGAAAT ACTTTCACCT GCTCTGTGTT ACATGAGGGC
 1351 CTGCACAACC ACCATACTGA GAAGAGCCTC TCCCACTCTC CTGGTAAATG
 1401 A (SEQ ID NO: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 NYLNNWYQQKP 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 CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC TCAGTCGTGT
401 GCTTCTTGAA CACTTCTAC 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 NYLNNWYQQKP 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 CTTCCACCA TCCAGTGAGC AGTTAACATC TGGAGGTGCC
451 TCAGTCGTGT GCTTCTTGAA CACTTCTAC 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 EVQLQQSGPE LMKPGTSVKM SCKASGYTFT DYNMH~~WVKQT~~ QGKTLIEWIG~~E~~
51 INPNSGGAGY NQKF~~KG~~KATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCAKLG
101 YDDIYDDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTAPS VYPLAPVCGD TTGSSVTLGC
151 LVKGYFPEPV TLTWNSGSLSDVHTFPALL QSGLYTLSSS VTVTTWPSQT
201 ITCNV~~AHPAS~~ STKV~~DKKIEP~~ RGSPTHKPCP PCPAPNLLGG PSVFIFPPKI
251 KDVL~~MISLSP~~ MVT~~CVVVDVS~~ EDDPDVHVSFV FVNNVEVHTA QTQTHREDYN
301 STIRVVSALP IQHQDWMSGK EFKCKVNNKA LPAPIERTIS KPGKPVRAPO
351 VYVLPPEEE MTKKQVTLTC MITDFMPEDI YVEWTNNGQT ELNYKNTEPV
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 TGCATGGGT GAAGCAGACC CAAGGAAAGA CCCTAGAGTG GATAGGAGAA
 151 ATTAATCCTA ACAGTGGTGG TGCTGGCTAC AACCAGAAGT TCAAGGGCAA
 201 GGCCACATTG ACTGTAGACA AGTCCTCCAC CACAGCCTAC ATGGAGCTCC
 251 GCAGCTGAC ATCTGAGGAC TCTGCAGTCT ATTACTGTGC AAAATTGGGC
 301 TACGATGATA TCTACGACGA CTGGTATTTG GATGTCTGGG GCGCAGGGAC
 351 CACGGTCACC GTCTCCTCAG CAAAAACAAC AGCCCCATCG GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCGTG 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 CCATGCCACG
 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 VDKSSTTAYM
 101 ELRSLTSEDS AVYYCAKLG YDDIYDDWYFD VWGAGTTVTV SSAKTTAPSV
 151 YPLAPVCGDT TGSSVTLGCL VKGYFPEPVT LTWNSGSLSS DVHTFPALLQ
 201 SGLTYLSSSV TVTTWPSQTI TCNVAPHPASS TKVDKKIEPR GSPTHKPCPP
 251 CPAPNLLGGP SVFIFPPKIK DVLMI LSPM 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 GTCCAAGTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGAATTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCACTGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGACCCAA GGAAAGACCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAAAAT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAA
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTATTTGATG GTCTGGGGCG
 401 CAGGACCAC GGTACCGGTC TCCTCAGCCA AAACAACAGC CCCATCGGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGTGTG TGGAGATACA ACTGGCTCCT CGGTGACTCT
 501 AGGATGCCTG GTCAAGGGTT ATTTCCCTGA GCCAGTGACC TTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGT GATGTGCACA CCTTCCAGC TCTCTGCAG
 601 TCTGGCCTCT ACACCTCAG CAGCTCAGTG ACTGTAACCA CTGGGCCAG
 651 CCAGACCATC ACCTGCAATG TGGCCCAACC GGCAAGCAGC ACCAAAGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGAGCCCAAG GGGTCCCCAA CACATAAACC CTGTCTCCA
 751 TGCCAGCTC CTAACCTCTT GGGTGGACCA TCCGTCTTCA TCTTCCCTCC
 801 AAAGATCAAG GATGACTCA TGATCTCCT GAGCCCCATG GTCACGTGTG
 851 TGGTGGTGA 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 GTGGAGTGA CCAACAACGG GCAAACAGAG CTAACACTACA AGAACAAGTGA
 1251 ACCAGTCTCT 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 NYLWYQKP DGTFKLLIFY
51 TSRLLSGVPS RFGSGSGTD YSLTIYNLEQ EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY 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 TTAACCTCCT 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 CACCCTCAGC 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 LLLCFQGTRC DIQMTQTSS LSASLGDRVS ISCRASQDIS
51 NYLWYQKP DGTFKLLIFY TSRLLSGVPS RFGSGSGTD YSLTIYNLEQ
101 EDFATYFCQQ GDTLPYTFGG GTKLEIKRAD AAPTVSIFPL SSEQLTSGGA
151 SVVCFLNNFY 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 TTAACCTCCT
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 CACCCTCAGC
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 QTNMVTILGC
151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTPSSWTWPS
201 ETVTCNV AHP ASSTKV DKKI VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
251 LITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQTQ PREEQFNSTF
301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAFAPIEKTISKTK GRPKAPQVYT
351 IPPPKEQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQIMDT
401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLNHHHTEKS 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 CAAACTAACT 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 CAAGAAAAATT GTGCCAGGG ATTGTGGTTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAGT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCC CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTACAG TGTGTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACTTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAAA TGCAGGTGCA ACAGTGACGC 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 CATGGCTCTT ACTTCATCTA CAGCAAGCTC AATGTGCAGA AGAGCAACTG
 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 SSAKITPPSV
 151 YPLAPGSAQA TNSMVTGLCL VKGYFPEPVT VTWNSGLSS GVHTFPAVLQ
 201 SDLYTLSSSV TVPSSTWPSE TVTCNVHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVT VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVS LTCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPMIDTD GSYFIYSKLN VQKSNWEAGN TFTCSVLHEG
 451 LHNHNTKSL SHSPGK (SEQ ID NO:187)

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

1 ATGGGATGGA GCTGGACCTT TCTCTCCTC CTGTCAGGAA CTGCAGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAACTGC AACAGTCTGG ACCTGAACTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATATAC ATTCATGAC
 151 TACAACATGC ACTGGGTGAA GCAGAACCAA GGAAAGACCC TAGAATGGAT
 201 AGGAGAAAATT AATCCTAACA GTGGTGGTGC TGGCTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AGGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCACCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC GATGATATCT ACGACGACTG GTACTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTCACCGTC TCCTCAGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCTT
 501 GGGGAGCCTG GTCAAGGGCT ATTTCCCTGA GCCAGTGACA GTGACCTGGA
 551 ACTCTGGATC CCTGTCCAGC GGTGTGCACA CCTTCCAGC TGTCTGCAG
 601 TCTGACCTCT AACTCTGAG CAGCTCAGTG ACTGTCCCCT CCAGCACCTG
 651 GCCCAGCGAG ACCGTACCT GCAACGTTGC CCACCCGGCC AGCAGCACCA
 701 AGGTGGACAA GAAAATTGTG CCCAGGGATT GTGGTTGTAA GCCTTGCATA
 751 TGTACAGTCC CAGAAGTATC ATCTGTCTT ATCTTCCCC CAAAGCCCAA
 801 GGATGTGCTC ACCATTACTC TGA CTCTCTAA GGTCACGTGT GTTGTGGTAG
 851 ACATCAGCAA GGATGATCCC GAGGTCCAGT TCAGCTGGTT TG TAGATGAT
 901 GTGGAGGTGC ACACAGCTCA GACGCAACCC CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACTTCCGC TCAGTCAGTG AACTTCCAT CATGCACCAG GACTGGCTCA
 1001 ATGGCAAGGA GTTCAAAATGC AGGGTCAACA GTGCAGCTTT CCCTGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCAA AACCAAAGGC AGACCGAAGG CTCCACAGGT
 1101 GTACACCATT CCACCTCCA AGGAGCAGAT GGCCAAGGAT AAAGTCAGTC
 1151 TGACCTGCAT GATAACAGAC TTCTTCCCTG AAGACATTAC TGTGGAGTGG
 1201 CAGTGGAATG GGCAGCCAGC GGAGAACTAC AAGAACA CTG 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 MTCRASSIS YIHWFQOKPG SSPRSWIYAT
 51 SNLASGVPGR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYYCQW SSDPLTFGAG
 101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP 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 CAAATTGTTCTCTCCAGTC 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 GACAAATGG 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 DAAPTVSIFP 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 TCAGCAGAAAG CCAGGATCCT CCCCAGATC
 201 CTGGATTTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGAGTCCCT GGTGCTTCA
 251 GTGGCAGTGG GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGAGTGGAG
 301 GCTGAGGATG CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
 351 CACGTTCCGT GCTGGGACCA AGCTGGAGCT GAAACGGGCT GATGCTGCAC
 401 CAACTGTATC CATCTTCCCA CCATCCAGTG AGCAGTTAAC ATCTGGAGGT
 451 GCCTCAGTCG TGTGCTTCTT GAACAACCTC TACCCCAAAG ACATCAATGT
 501 CAAGTGGAAG ATTGATGGCA GTGAACGACA AAATGGCGTC CTGAACAGTT
 551 GGAAGTATCA GGACAGCAA GACAGCACCT ACAGCATGAG CAGCACCTC
 601 ACGTTGACCA AGGACGAGTA TGAACGACAT AACAGCTATA CCTGTGAGGC
 651 CACTCACAAG ACATCAACTT CACCCATTGT CAAGAGCTTC AACAGGAATG
 701 AGTGTTAG (SEQ ID NO:192)

Тяжелая цепь Ab-11.

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

11:

1 EVQLQQSGAD LVQPGASVKV SCTASGFEDIK DYYIHWKQR PDQGLEWIGR
 51 VDPDNGETEF APKFPGKATF TTDTSNTAY LQLRGLTSED TAIYYCGRED
 101 YDGTYYWEPY WGQGLVTVS AAKTTPPSVY PLAPGSAQT NSMVTLGCLV
 151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPGSE
 201 VTCNVAHPAS STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL
 251 ILLTPKVTCV VDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQTQPR EEQFNSTFRS
 301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSAAPPAPI EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
 351 PPKEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPIMDTDG
 401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTKSLS HSPGK (SEQ ID
 NO:193)

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

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

601 GTCACCTGCA TCGTTGCCCA CCCGGCCAGC AGCACCAAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAGCC 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 TTCCGCTCA
 901 GTCAGTGAAC TTCCATCAT GCACCAGGAC TGGCTCAATG GCAAGGAGTT
 951 CAAATGCAGG GTCAACAGTG CAGCTTTCCC TGCCCCATC GAGAAAACCA
 1001 TCTCCAAAAC CAAAGGCAGA CCGAAGGCTC CACAGGTGTA CACCATTCCA
 1051 CCTCCAAGG 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 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 GQGTLLTVSA AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLTPKVTCVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTPRE EQFNSTFRSV SELPMHQDW LNGKEFKCRV NSAAPPAIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPMDDTGS YFIYKLVNQ KSNWEAGNTF TCSVLHEGLH
 451 NHTTEKSLSH 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 GGGCTCAGT 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 TCCTATTGG GGCCAAGGGA
 401 CTCTGGTCAC TGTCTCTGCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCTG GATCTGCTGC CCAAACCTAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAATCTG
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT GAGTCTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAGCCTTG CATATGTACA
 751 GTCCCAAGAG TATCATCTGT CTTATCTTTC CCCCCAAGC CCAAGGATGT
 801 GCTCACCATT ACTCTGACTC CTAAGGTCAC GTGTGTTGTG GTAGACATCA
 851 GCAAGGATGA TCCGAGGTC CAGTTCAGCT GGTGTGTAGA TGATGTGGAG
 901 GTGCACACAG CTCAGACGCA ACCCCGGGAG GAGCAGTTCA ACAGCACTTT
 951 CCGCTCAGTC AGTGAACCTC CCATCATGCA CCAGGACTGG CTCAATGGCA
 1001 AGGAGTTCAA ATGCAGGGTC AACAGTGCA GCTTCCCTGC CCCCATCGAG
 1051 AAAACCATCT CCAAAACCAA AGGCAGACCG AAGGCTCCAC AGGTGTACAC
 1101 CATTCCACCT CCAAGGAGC AGATGGCCAA GGATAAAGTC AGTCTGACCT
 1151 GCATGATAAC AGACTTCTC CTGAAGACA TTAATGTGGA 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 LSASLGDRV ISCRASQDIS NYLNWYQKP DGTVKLLIFY
 51 TSTLQSGVPS RFSGSGSGTN YSLTITNLEQ DDAATYFCQQ GDTLPYTFGG
 101 GTKLEIKRAD AAPTYSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
 151 DGSEKQNGVL NSWTDQDSKD 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 AGGTTCAGTG GCAGTGGGTC
 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 AGGTTCAGTG
 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 EVQLQSGGPE LMKPGASVKM SCKASGYTFT DYNMHWMKQN QGKSLEWIGE
 51 INPN~~SGGSGY~~ NQKF~~KGKATL~~ TVDKSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARLG
 101 YYGNYEDWYF DVWGAGTTVT VSSAKTTPPS VYPLAPGSAA QTNSMVTLCG
 151 LVKGYFPEPV TVTWNSGSLG SGVHTFPAVL QSDLYTLSSS VTVPSSTWPS
 201 ETVTCNVAHP ASSTKV~~DKKI~~ VPRDCGCKPC ICTVPEVSSV FIFPPKPKDV
 251 LTITLTPKVT CVVVDISKDD PEVQFSWFVD DVEVHTAQEQ PREEQFNSTF
 301 RSVSELPIMH QDWLNGKEFK CRVNSAAFPV PIEKTISKTK GRPKAPQVYT
 351 IPPPKQMAK DKVSLTCMIT DFFPEDITVE WQWNGQPAEN YKNTQIMDT
 401 DGSYFIYSKL NVQKSNWEAG NTFTCSVLHE GLHNHHTEKS 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 CTCTGGATA CACATTCACT GACTACAACA
 101 TGCACCTGGAT 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 GTCTCTCTG CCAAAACGAC ACCCCCATCT GTCTATCCAC
 401 TGGCCCCTGG ATCTGCTGCC CAACTAACT 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 ATTGTGGTGTG TAAGCCTTGC ATATGTACAG
 701 TCCCAGAAAT ATCATCTGTC TTCATCTTCC CCCCAGGCA CAAGGATGTG
 751 CTCACCATTA CTCTGACTCC TAAGGTCACG TGTGTTGTGG TAGACATCAG
 801 CAAGGATGAT CCCGAGGTCC AGTTCAGCTG GTTGTTAGAT GATGTGGAGG
 851 TGCACACAGC TCAGACGCAA CCCCAGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACTTTC
 901 CGCTCAGTCA GTGAACCTCC CATCATGCAC CAGGACTGGC TCAATGGCAA
 951 GGAGTTCAA TGCAGGGTCA ACAGTGCAGC TTCCCTGCC 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 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 TVPSTWPE TVTCNVHPA SSTKVDKKIV PRDCGCKPCI
 251 CTVPEVSSVF IFPPKPKDVL TITLTPKVTC VVVDISKDDP EVQFSWFVDD
 301 VEVHTAQTP REEQFNSTFR SVSELPIMHQ DWLNGKEFKC RVNSAAPPAP
 351 IEKTISKTKG RPKAPQVYTI PPPKEQMAKD KVSITCMITD FFPEDITVEW
 401 QWNGQPAENY KNTQPMIDTD 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 CTTCGGGTGT
 51 CCTCTCTGAG GTCCAGTTGC AACAGTCTGG ACCTGAACCTA ATGAAGCCTG
 101 GGGCTTCAGT GAAGATGTCC TGCAAGGCTT CTGGATACAC ATTCAGTAC
 151 TACAACATGC ACTGGATGAA GCAGAACCAA GGAAAGAGCC TAGAGTGGAT
 201 AGGAGAGATT AATCCTAACA GTGGTGGTTC TGGTTACAAC CAGAAGTTCA
 251 AAGGCAAGGC CACATTGACT GTAGACAAGT CCTCCAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGTCCGCA GCCTGACATC TGAGGACTCT GCAGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATTGGGCTAC TATGGTAACT ACGAGGACTG GTATTTTCGAT GTCTGGGGCG
 401 CAGGGACCAC GGTACCGTC TCCTCTGCCA AAACGACACC CCCATCTGTC
 451 TATCCACTGG CCCCTGGATC TGCTGCCCAA ACTAACTCCA TGGTGACCT
 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 TGACTCCTAA 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 GTGCAGAAAG
 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 SYSLTISSVE AEDAATYYCQ QYDFFPSTFG
101 GGTKLEIKRA DAAPT~~VSIFP~~ PSSEQLTSGG ASVVCFLNNF YPKDINVKWK
151 IDGSE~~RQNGV~~ 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 TGAACCTGGTA CCAGCAGAAG CCAGGATCTT CCCCCTAACT CTGGATTAT
151 AGCACATCCA ACCTGGCTTC AGGAGTCCCA GCTCGCTTCA GTGGCAGTGG
201 GTCTGGGACC TCTTACTCTC TCACAATCAG CAGTGTGGAG GCTGAGGATG
251 CTGCCACTTA TTAAGTCCAG CAGTATGATT TTTTCCCATC GACGTTCCGGT
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 CAGCACCCCTC 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 MDSQVQIFS LLISALVKMS RGQIVLTQSP AIMSASPGK VTMTCRASS
51 VTSSYLNWYQ QKPGSSPKLW IYSTSNLASG VPARFSGSGS GTSYSLTISS
101 VEAEDAATYY CQYDFFPST FGGGKLEIK RADAAPT~~VSIFP~~ PSSEQLTS
151 GGASVVCFLN NFYPKDINVK WKIDGSE~~RQN~~ 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 GGCCTCCTGA
551 ACAGTTGGAC TGATCAGGAC AGCAAAGACA GCACCTACAG CATGAGCAGC
601 ACCCTCACGT TGACCAAGGA CGAGTATGAA CGACATAACA GCTATACCTG
651 TGAGGCCACT CACAAGACAT CAACTTCACC CATCGTCAAG AGCTCAACA
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 WGQGTSTVVS SAKTTPPSVY PLAPGSA~~AQT~~ NSMVTLGCLV
151 KGYFPEPVTV TWNSGSLSSG VHTFPAVLQS DLYTLSSSVT VPSSTWPSSET
201 VTCNV~~AHPAS~~ STKVDKKIVP RDCGCKPCIC TVPEVSSVFI FPPKPKDVL
251 IITLPKVT~~CV~~ VVDISKDDPE VQFSWFVDDV EVHTAQ~~TQPR~~ EEQFNSTFRS
301 VSELPIMHQD WLNGKEFKCR VNSA~~AFPAP~~ EKTISKTKGR PKAPQVYTIP
351 SPYEQMAKDK VSLTCMITDF FPEDITVEWQ WNGQPAENYK NTQPMIDTDG
401 SYFIYSKLVN QKSNWEAGNT FTCSVLHEGL HNHHTKSL~~S~~ 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 ACCTGGAACCT CTGGATCCCT
 501 GTCCAGCGGT GTGCACACCT TCCCAGCTGT CCTGCAGTCT GACCTCTACA
 551 CTCTGAGCAG CTCAGTGAAT GTCCCCCTCA GCACCTGGCC CAGCGAGACC
 601 GTCACCTGCA ACGTTGCCCC CCCGGCCAGC AGCACCAGG TGGACAAGAA
 651 AATTGTGCCC AGGGATTGTG GTTGTAAAGCC 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 TTCCGCTCA
 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 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 YYMNWVQKSH GESLEWIGDI NPYNDTTYN HKFKGKATLT VDKSSNTAYM
 101 QLNSLTSEDS AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTSVTVSS AKTTPPSVYP
 151 LAPGSAQTN SMVTLGCLVK GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFPAVLQSD
 201 LYTLSSSVTV PSSTWPSETV TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DCGCKPCICT
 251 VPEVSSVFIF PPKPKDVLTI TLPKVTCTVV VDISKDDPEV QFSWFVDDVE
 301 VHTAQTQPRE EQFNSTFRSV SELPIMHQDW LNGKEFKCRV NSAAFPAPIE
 351 KTISKTKGRP KAPQVYTIPP PKEQMAKDKV SLTCMITDFF PEDITVEWQW
 401 NGQPAENYKN TQPMIDTDGS YFIYSKLNQV 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 CTAATCTGAG 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 GCACTCTATT ACTGTGCAAG
 351 AGAGACGGCC GTTATTACTA CGAATGCTAT GGAAGTCTGG GGTCAAGGAA
 401 CCTCAGTCAC CGTCTCCTCA GCCAAAACGA CACCCCATC TGTCTATCCA
 451 CTGGCCCCTG GATCTGCTGC CCAAATAAC TCCATGGTGA CCCTGGGATG
 501 CCTGGTCAAG GGCTATTTCC CTGAGCCAGT GACAGTGACC TGGAACTGTC
 551 GATCCCTGTC CAGCGGTGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT GCACTGTGAC
 601 CTCTACACTC TGAGCAGCTC AGTGACTGTC CCCTCCAGCA CCTGGCCCAG
 651 CGAGACCGTC ACCTGCAACG TTGCCCACCC GGCCAGCAGC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGAAAAT TGTGCCCAGG GATTGTGGTT GTAAAGCCTG 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 CATCTCACCT CCAAGGAGC 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 GTTACATGA 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 LSASVGDRVITCRASSSVT 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 ATCAGATGCC 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 AGTG (SEQ ID
NO:214)

Аминокислотная последовательность LC Ab-14, включая сигнальный пептид:

1 MDMRVPALL GLLLLWLPGRCDIQLTQSP 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 TAAATCTCTT 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 CGAAGTCACC 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 WGQGTIVTVS **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 NVFSCSVMH EALHNHYTQKS 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 KDYFPEPVTW WNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TYPSSNFGTQ
 201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
 251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
 401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV MHE 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 ATTAACCCCTT 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 CCAGCACCA
 701 CTGTGGCAGG ACCGTGAGTC TTCCTCTTCC CCCCCAAACC CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGACCCC TGAGGTCACG TCGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCGTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCAGTTCT
 901 CGTGTGGTCA GCGTCCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAGG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA GGGCAGCCCC GAGAACCACA GGTGTACACC
 1051 CTGCCCCCAT CCCGGGAGGA GATGACCAAG AACCAGGTCA GCCTGACCTG
 1101 CCTGGTCAAA GGCTTCTACC CCAGCGACAT CGCCGTGGAG TGGGAGAGCA
 1151 ATGGGCAGCC GGAGAACAAC TACAAGACCA CACCTCCAT 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 NPYNDDTTYH HKFKGRVTIT RDTSASTAYM
 101 ELSSLRSEDV AVYYCARETA VITTNAMDYW GQGTITVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
 201 GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP
 251 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW
 401 ESNQGPENNY KTTTPMLDSG GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV MHEA
 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 ACAAGCCCTT GGACAAAGAC TTGAATGGAT
 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 CCACTGTAC CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC
 451 CTGGCGCCCT GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG
 501 CCTGGTCAAG GACTACTTCC CCGAACCGGT GACGGTGTCTG TGGAACTCAG
 551 GCGCTCTGAC CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCTCA
 601 GGACTCTACT CCCTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG
 651 CACCCAGACC TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG
 701 TGGACAAGAC AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCC
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
 801 GGACACCCCTC 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 AACCAAGGT
 1101 GTACACCCTG CCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTACGCC
 1151 TGACCTGCCT GTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 1201 GAGCAATG 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: RASSVTSSYLN (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 SRFGSGSGT 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 TCTATATAC
 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 WGQGTTVTVS 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 TTAAGGAAG
 201 AGTTACAATT ACAAGAGATA CATCCGCATC AACCGCCTAT ATGGAACCTT
 251 CCTCATTGAG ATCTGAAGAC ACTGCTGTTT ATTACTGTGC AAGAGAAACT
 301 GCCGTTATTA 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 SNHLHWFQOK PGKAPKSLIY
51 GTSNLSAGVP SRFGSGSGT DFTLTISLQ PEDFATYYCQ QWSSYPLTFG
101 GGTKVEIKRT VAAPSVFIFF PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
151 VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVVACEVTHQ
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 CCGTAGGCCGA
51 TAGAGTTACA ATAACATGCA GCGTATCATC AACTATATCA TCAAATCATC
101 TTCATTGGTT CCAACAGAAA CCCGGCAAAG CACCTAAATC ACTTATATAC
151 GGCACATCAA ATCTCGCATC AGGCGTTCCT TCAAGATTTT CAGGCTCTGG
201 CTCAGGCACC GACTTTACTC 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 GACAGCACCT ACAGCCTCAG CAGCACCTG ACGTGAGCA
551 AAGCAGACTA CGAGAAACAC AAAGTCTACG CCTGCGAAGT CACCCATCAG
601 GGCTGAGCT CGCCGTCAC AAAGAGCTTC AACAGGGGAG AGTGT (SEQ ID
NO:222)

Аминокислотная последовательность LC Ab-15, включая сигнальный пептид:

1 MDMRVPAQLL GLLLLWLRGA RCDIQTQSP SLSASVGDR VTITCSVSST
51 ISSNHLHWFQ QKPGKAPKSL IYGTNLSAG VPSRFGSGS GTDFTLTISS
101 LQPEDFATYY CQWSSYPLT FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS
151 GTASVCLLN NFYPREKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSLSS
201 TLTLKADYE 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 GTTGAAATCT
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 CGAAGTACC 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 DYFHDGTSY WYEDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
151 GCLVKDYFPE PVTYVWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSI 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 DPKEQDKVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREÅ
 101 DYFHDGTSYW YFDVWGRGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL
 151 GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVTVPSN
 201 FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVKRCCKVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK
 251 PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF
 301 NSTFRVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP
 351 QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP
 401 MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS 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 CTTCTGACTT CAACATTAAA GACTTCTATC
 101 TACACTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG GATTGGAAGG
 151 ATTGATCCTG AGAATGGTGA TACTTTATAT GACCCGAAGT TCCAGGACAA
 201 GGTCAACCATG 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 CCGCAGGACT CTACTCCCTC AGCAGCGTGG TGACCGTGCC CTCAGCAAC
 601 TTCGGCACCC AGACCTACAC CTGCAACGTA GATCACAAGC CCAGCAACAC
 651 CAAGGTGGAC AAGACAGTTG AGCGCAAATG TTGTGTCGAG TGCCACCGT
 701 GCCCAGCACC ACCTGTGGCA GGACCGTCAG TCTTCCTCT CCCCCAAAA
 751 CCAAAGGACA CCCTCATGAT CTCCCGGACC CCTGAGGTCA CGTGCGTGGT
 801 GGTGGACGTG AGCCACGAAG ACCCGAGGT CCAAGTCAAC TGGTACGTGG
 851 ACGGCGTGGA GGTGCATAAT GCCAAGACAA AGCCACGGGA GGAGCAGTTC
 901 AACAGCACGT TCCGTGTGGT CAGCGTCCTC ACCGTTGTGC ACCAGGACTG
 951 GCTGAACGGC AAGGAGTACA AGTGCAAGGT CTCCAACAAA GGCCTCCAG
 1001 CCCCATCGA 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 CTTCTTCCTC TACAGCAAGC TCACCGTGGA
 1251 CAAGAGCAGG TGGCAGCAGG GGAACGTCTT CTCATGCTCC GTGATCGATG
 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 FVWGRGTLV TVSSASTKGP
 151 SVFPLAPCSR STSESTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV
 201 LQSSGLYSL SVVTVPSNF GTQTYTCNV DHKPSNTKVDK TVERKCCVEC
 251 PPCAPPVAG PSVFLFPPK KDTLMISRT PEVTCVVVDVS HEDPEVQFNW
 301 YVDGVEVHNA KTKPREEQFN STFRVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG
 351 LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLT CLVKGFYPSDI
 401 AVEWESNGQP ENNYKTTPM LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV
 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 CCATCCCGAG 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 CCACAGCAC 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 GGCCCTGGGC 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 CCCAAAACCC AAGGACACCC TCATGATCTC CCGGACCCCT GAGGTCACGT
 851 GCGTGGTGGT GGACGTGAGC CACGAAGACC CCGAGGTCCA GTTCAACTGG
 901 TACGTGGACG GCGTGGAGGT GCATAATGCC AAGACAAAGC CACGGGAGGA
 951 GCAGTTCAAC AGCACGTTCC GTGTGGTCAG CGTCTCACC GTTGTGCACC
 1001 AGGACTGGCT GAACGGCAAG GAGTACAAAGT GCAAGGTCTC CAACAAAGGC
 1051 TCCCCAGCCC CCATCGAGAA AACCATCTCC AAAACCAAAG GGCAGCCCCG
 1101 ATGAACACAG GTGTACACCC TGCCCCATC CCGGAGGAG ATGACCAAGA
 1151 ACCAGGTCAG CCTGACCTGC CTGGTCAAAG GCTTCTACCC CAGCGACATC
 1201 GCCGTGGAGT GGGAGAGCAA TGGGACGCCG GAGAACAAC ACAAGACCAC
 1251 ACCTCCCATG CTGGACTCCG ACGGCTCCTT CTCCTCTAC 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: EADYFHDGTSYWFYDV (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 GTSNLAAGVP SRFGSGSGT 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 TTAATGTCAA CAATGGTCCT 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 DFYLHWVYRQA 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 TCTGGGGGCCG
 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 TYLSSTLTL 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 AAGTCACCA 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 EFTLTSSLO
101 PEDFATYYCQ QWSSDPLTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT
151 ASVVKLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL
201 TSLKADYEKH KVVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (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 TCCTTCCTGT
101 CTGCATCTGT AGGAGACAGA GTCACCATCA CTTGCAGGGC CAGCTCAAGT
151 ATAAGTTACA TACACTGGTA TCAGCAAAA CCAGGGAAA CCCCTAAGT
201 CCTGATCTAT GCCACATCCA ACCTGGCTTC TGGGGTCCCA TCAAGGTCA
251 GCGGCAGTGG ATCTGGGACA GAATTCACCTC TCACAATCAG CAGCCTGCAG
301 CCTGAAGATT TTGCAACTTA TACTGTGTCAG CAGTGGAGTA GTGACCCACT
351 CACGTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAACGTACG GTGGCTGCAC
401 CATCTGTCTT CATCTCCCG CCATCTGATG AGCAGTTGAA ATCTGGAAC
451 GCCTCTGTG 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 APKFPQKVTM TTDTSISTAY MELSLRSDD TAVYYCARED
101 YDGYTWFPY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
151 KDYFPEPVTY SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVY TYPSSNFGTQ
201 TYTCNVDHKP SNTKVDKTV RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT
251 LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
351 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS
401 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHTQKS 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 TDTSTISAY MELSRLRSDD TAVYYCARE
 101 YDGTWTFPY WGQGLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV
 151 KDYFPEPVTWNSGALTSV HTFPAVLQS SGLYSLSVTVPSNFGTQ
 201 TYTCNVDPKPSNTKVDKTV RKCCVECPPEPAPPVAGPSV FLPPPKPDT
 251 LMISRTPEVT CVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF
 301 RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA IEKTISKTK QPREPQVYT
 351 LPPSREEMTK QVSLTCLVK 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 GTTGATCCTG ACAATGGTGA GACTGAATTT GCCCGAAGT TCCCGGGCAA
 201 GGTCAACATG ACCACAGACA CGTCCATCAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GCAGGCTGAG ATCTGACGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GAGAGAAGAC
 301 TACGATGGTA CCTACACCTG GTTTCCTTAT TGGGGCCAAG GGAATCTGGT
 351 CACCGTCTCT AGTGCTCTCA CCAAGGGGCC ATCGGTCTTC CCCCTGGCGC
 401 CCTGCTCCAG GAGCACCTCC GAGAGCACAG CGGCCCTGGG CTGCCTGGTC
 451 AAGGACTACT TCCCGAACC 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 CCCCCAACC CAAGGACACC
 751 CTCATGATCT CCCGGACCCC TGAGGTCACG TCGTGGTGG TGGACGTGAG
 801 CCACGAAGAC CCCGAGGTCC AGTTCAACTG GTACGTGGAC GGCCTGGAGG
 851 TGCATAATGC CAAGACAAAG CCACGGGAGG AGCAGTTCAA CAGCACGTTT
 901 CGTGTGGTCA GCGTCTCAC CGTTGTGCAC CAGGACTGGC TGAACGGCAA
 951 GGAGTACAAG TGCAAGGTCT CCAACAAAG CCTCCCAGCC CCCATCGAGA
 1001 AAACCATCTC CAAAACCAA 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 AACGTCTCT 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 YYIHWVRQAP GQGLEWIGRV DPNGETEFA PKFPGKVTMT TDTSTISAYM
 101 ELSRLSDDT AVYYCAREDY DGTWTFPYW GQGLVTVSS ASTKGPSVFP
 151 LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSV HTFPAVLQSS
 201 GLYSLSVTV PSNFGTQT YTCNVDPKPSNTKVDKTV RKCCVECPPEP
 251 APPVAGPSVF FLPPPKPDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDPEVQFNWYVDG
 301 VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
 351 IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 401 ESNQGPENNY KTPPMLDSG SFFLYSKLT 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 ACAGGCCCTT 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 GACGGTGTCG 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 ACCGTGCCCC
 751 GCACCACCTG TGGCAGGACC GTCAGTCTTC CTCTTCCCCC CAAAACCCAA
 801 GGACACCCTC ATGATCTCCC GGACCCCTGA GGTCACTGTC GTGGTGGTGG
 851 ACGTGAGCCA CGAAGACCCC GAGGTCCAGT TCAACTGGTA CGTGACGGC
 901 GTGGAGGTGC ATAATGCCAA GACAAAGCCA CGGGAGGAGC AGTTCAACAG
 951 CACGTTCCGT GTGGTCAGCG TCCTCACCGT TGTGCACCA GACTGGCTGA
 1001 ACGGCAAGGA GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC
 1051 ATCGAGAAAA CCATCTCCAA AACCAAAGGG CAGCCCCGAG AACCACAGGT
 1101 GTACACCCTG CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTACGCC
 1151 TGACCTGCCT GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG
 1201 GAGAGCAATG GGCAGCCGGA GAACAACCTAC AAGACCACAC CTCCCATGCT
 1251 GGA CTCCGAC GGCTCTTCT 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: RVDPDNGETEFAPKFPG (SEQ ID NO:294)

CDR-H3: EDYDGYTWFPY (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 AGCTCTGAT 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 SCKASGFDIKDYYIHVWRQA PGQGLEWIGR
 51 YDPDNGETEF APKFPGKVTM TTDTSISTAY MELSLRSDS TAVYYCARER
 101 YDGYTWFPY WGQGTLLTVS 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 CTTGGACAAG 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:

TDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSE^QNGVLNSWTDQD
SKDSTYSMSSTLT^LTKDEYERHNSYTCEATHK^TSTSPIVKSFN^RNEC (SEQ ID NO:323)

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

AKTTPSVYPLAPGSA^AQTN^SMVTLGCLVKGYFPEPV^TVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQS
DLYTLSSSVTPSS^TWPSETVTCNV^AHPASSTKV^DKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIF
PPKPKDVL^TITLTPKVT^CVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRS
VSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSA^AFPAP^IEKTISKTKGRPKAPQVY^TIPPPKEQMAKD
KVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQ^PIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEA
GNTFTCSVLH^EGLHNH^NTEKSLSHSPGK (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:

MDFQVQIFSM^LISV^TVLSSGEIVLTQSPALMAASPGEKVTITCSVSSSSSSNLHWSQQK
SGTSPKLWYGT^SNLASGV^PVRFSGSGSGTSYSLTIS^SMEAE^DAATY^YCQQT^TTYTFG
SGTKLELKR (SEQ ID NO:299)

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

ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCATGCTAATCAGTGTACAGTCAATTTG
TCCAGTGGAGAAATTGTGCTCAGCCAGTCTCCAGCACTCATGGCTGCATCTCCAGGG
GAGAAGGTCAACATCACCTGCAGTGTGAGCTCGAGTATAAGTTCAGCAACTTACA
CTGGTCCCAGCAGAAGTCAGGAACCTCCCCAACTCTGGATTTATGGCACATCCA
ACCTTGCTTCTGGAGTCCCTGTTGCTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACCTCTTATTC
TCTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGTCAACAGT
GGACTACTACGTATACGTTTCGGATCGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID
NO:300)

Аминокислотная последовательность HC Ab-17, включая сигнальный пептид:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLRQSGADLVKPGASVKLSCTASGFN^IKDYY^IHWVK
QRE^QGLEWIGRID^PDN^GESTY^VPKFQGRV^TMTTDTSTAYLQLRSLTSEDTAIY^YCGR
EGLDYGDYYAVDYWGQTSVT^VSS (SEQ ID NO:301)

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

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTCCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
GAGGTGCAGTTGCGGCAGTCTGGGGCAGACCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAA
GTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACTACTATATACACTGGGTGAA
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^RVTITCSVSSSSSSNLH^WYQ
QKPGKAPKLLIYGT^SNLASGV^PSRFSGSGSGTEFTLTIS^SLQPEDFATY^YCQQT^TTYTF
GQGTKLEIKR (SEQ ID NO:303)

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

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCCGGG
CGCGCGCTGCGATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTCTGAGCGCGAGCGTGG
GCGATCGCGTGACCATTA^CCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTG
CATTGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTATGGCACCAG
CAACCTGGCGAGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAAT
TTACCTGACCATTAAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTGCGACCTATTATGGCAGC
AGTGGACCAACCTATACCTTTGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATTAAACGT (SEQ
ID NO:304)

Аминокислотная последовательность HC Ab-18, включая сигнальный пептид:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFN^IKDYY^IHWVR
QAPGQGLEWMGRID^PDN^GESTY^VPKFQGRV^TMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAV^YY
CAREGLDYGDYYAVDYWGQGLTV^VSS (SEQ ID NO:305)

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

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGCATAG
CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGA^AAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAAGATTATTATATTCATTGGGT
GCGCCAGGCGCGGGGCCAGGCCTGGAATGGATGGGCGCATTGATCCGGATAACG
GCGAAAGCACCTATGTCCGAAATTTAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACC
AGCACCAGCACC^GCGTATATGGA^AACTGCGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
GTATTATTGCGCGCGCGAAGGCCTGGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTG
GGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:306)

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

DIQLTQSPSFLSASVGDRTVTTCVSSSSISNLHWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLASGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQWTTTYTFGQGKLEIKR (SEQ ID NO:368)

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

GATATTGAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAGCGCGAGCGTGGGCGATCGCGT
GACCATACCTGCAGCGTGAGCAGCAGCATTAGCAGCAGCAACCTGCATTGGTATC
AGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAACTGCTGATTTATGGCACCAGCAACCTGGCG
AGCGGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAATTTACCTGAC
CATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGTGGACCA
CCACCTATACCTTTGGCCAGGCGACCAAACTGGAATTAACGT (SEQ ID NO:369)

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

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPDNGE
STYVPKFQGRVTMTTDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAREGLDYGDYAVDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO:370)

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

GAAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTGA
AAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTTAACATTAAAGATTATTATTCATTGGGTG
CGCCAGGCGCGCGGCGAGGCGCTGGAATGGATGGGCGCGATTGATCCGGATAACGG
CGAAAGCACCTATGTGCCGAAATTTAGGCGCGCTGACCATGACCACCGATACCA
GCACCAGCACCGCTATATGGAAGTGCAGCGCTGCGCAGCGATGATACCGCGGTG
TATTATTGCGCGCGCAAGGCGCTGATTATGGCGATTATTATGCGGTGGATTATTGG
GGCCAGGGCACCTGGTGACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:371)

Ab-19.

Аминокислотная последовательность LC Ab-19, включая сигнальный пептид:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQTSSLSASLGDRVNISCRA^SQDISS^YLNWYQQK
PDGTVKLLIY^STSRLN^SGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLAQEDIATYFCQQDIKHPTFGGG
TKLELKR (SEQ ID NO:307)

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

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG
TCAACATCAGCTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAACTGGTATCAG
CAGAAACCAGATGGAAGTCTTAACTCCTGATCTACTCCACATCAAGATTAACTC
AGGAGTCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACTAT
TAGCAACCTGGCACAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGATATTAAGC
ATCCGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:308)

Аминокислотная последовательность HC Ab-19, включая сигнальный пептид:

MEWIWIFLLSGTAGVHSEVQLQSGPELVKPGASVKMSCKASGFTFTDYMHWVKQ
KPGQGLEWIGYINPYNDDBEYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMDLSSLTSEGS^{AV}YYCA
RSIYY^YDAFFAYWQGTLVTVSS (SEQ ID NO:309)

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

ATGGAATGGATCTGGATATTTCTCTCCTCCTGTCAGGAAGTGCAGGTGTCCACTCT
GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGGTTACATTCAGTACTACATTATGCACTGGGTGAA
GCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTGGATATTAATCCTTACAATGATG
ATACTGAATACAATGAGAAAGTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATGGATCTCAGCAGTCTGACCTCTGAGGGCTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGATCGATTTATTACTACGATGCCCCGTTTGCTTACTGGGGCCAAGGG
ACTCTGGTCAAGTCTCGAGC (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:

MMSSAQFLGLLLLCFQGTRCDIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRASQDISS^YLNWYQQK
PGKAPKLLIY^STSRLN^SGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQG
TKVEIKR (SEQ ID NO:311)

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

ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGAT
GTGATATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGTGACCGTG
TACCATCACTTGCCGCGCAAGTCAGGATATTAGCAGCTATTTAAATTTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGTCTCTGATCTATTCTACTTCCCGTTTGAATAGTG
GGTCCCATCACGCTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCA
GCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGGATATTAACACC
CTACGTTCCGTCAAGGCACCAAGGTGGAGATCAAACGT (SEQ ID NO:312)

1 EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGFTFT DYIMHWVRQA PGQGLEWMGY
 51 INPYNDDEY NEKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSI
 101 YYVDAPFAYW GQGLTVTVSS **ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK**
151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
201 YTCNVDPKPS NTKVDKVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
251 MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
 301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
 351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTTPLMLDSD
 401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA 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 GQGLTVTVSS **ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK**
151 DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT
201 YTCNVDPKPS NTKVDKVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL
251 MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR
 301 VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
 351 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQOPENNY KTTPLMLDSD
 401 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA 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 TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCACC GACTATATTA
 101 TGCACTGGGT GCGTCAGGCC CCTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTAT
 151 ATCAACCCTT ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCG
 201 TGTCACGATT ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA
 251 GCAGCCTGCG CTCTGAGGAC ACGGCCGTGT ATTACTGTGC GCGTTCGATT
 301 TATTACTACG ATGCCCCGTT TGCTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC
 351 CGTCTCTAGT GCCTCCACCA AGGGCCCATC GGTCTTCCCC CTGGCGCCCT
 401 GCTCCAGGAG CACCTCCGAG AGCACAGCGG CCCTGGGCTG CCTGGTCAAG
 451 GACTACTTCC CCGAACCAGG GACGGTGTCT TGGAACTCAG GCGCTCTGAC
 501 CAGCGGCGTG CACACCTTCC CAGCTGTCTT ACAGTCTCTA GGACTCTACT
 551 CCGTCAGCAG CGTGGTGACC GTGCCCTCCA GCAACTTCGG CACCCAGACC
 601 TACACCTGCA ACGTAGATCA CAAGCCCAGC AACACCAAGG TGGACAAGAC
 651 AGTTGAGCGC AAATGTTGTG TCGAGTGCCC ACCGTGCCCC GACCCACCTG
 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 TGTGCACAG GACTGGCTGA ACGGCAAGGA
 951 GTACAAGTGC AAGGTCTCCA ACAAAGGCCT CCCAGCCCCC ATCGAGAAAA
 1001 CCATCTCCAA AACCAGAGG GAGCCCCGAG AACCACAGGT GTACACCTG
 1051 CCCCCATCCC GGGAGGAGAT GACCAAGAAC CAGGTCAGCC TGACCTGCCT
 1101 GGTCAAAGGC TTCTACCCCA GCGACATCGC CGTGGAGTGG GAGAGCAATG
 1151 GGCAGCCGGA GAACAACCTAC AAGACCACAC CTCCATGCT 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 NPYNDDEYNEKFKGRVTIT ADKSTSTAYM
 101 ELSSLRSEDY AVYYCARSIY YYDAPFAYWG QGLTVTVSSA STKGPSVFP
 151 APCSRSTSES TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVLQSSG
 201 LYSLSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDPKPSN TKVDKVERK CCVECPPCPA
 251 PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV
 301 EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNKEYKCK VSNKGLPAPI
 351 EKTISKTKGQ PREPQVYTL PPSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE
 401 SNGQPENNYK TTPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEHAL
 451 HNHYTQKSL LSPGK (SEQ ID NO:347)

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

1 ATGGA CTGGA CCTCTCTTG GTGGCAGCAG CCACAGGAGC
 51 CCACTCCGAG GTGCAGCTGG TGCAGTCTGG GGCTGAGGTG AAGAAGCCTG
 101 GGTCCTCGGT GAAGGTCTCC TGCAAGGCTT CTGGTTTAC CTTCACCGAC
 151 TATATTATGC ACTGGGTGCG TCAGGCCCTT GGTC AAGGGC TTGAGTGGAT
 201 GGGCTATATC AACCTTATA ATGATGACAC CGAATACAA GAGAAAGTCA
 251 AGGGCCGTGT CACGATTACC GCGGACAAAT CCACGAGCAC AGCCTACATG
 301 GAGCTGAGCA GCCTGCGCTC TGAGGACACG GCCGTGTATT ACTGTGCGCG
 351 TTCGATTAT TACTACGATG CCCCCTTTGC TTA CTGGGGC CAAGGGACTC
 401 TGGTCACCGT CTCTAGTGCC TCCACCAAGG GCCCATCGGT CTTCCCTCTG
 451 GCGCCCTGCT CCAGGAGCAC CTCCGAGAGC ACAGCGGCC TGGGCTGCCT
 501 GGTCAAGGAC TACTTCCCG AACCGGTGAC GGTGTCGTGG AACTCAGGCG
 551 CTCTGACCAG CGGCGTGAC ACCTTCCAG CTGTCCTACA GTCCTCAGGA
 601 CTCTACTCCC TCAGCAGCGT GGTGACCGTG CCCTCCAGCA ACTTCGGCAC
 651 CCAGACCTAC ACCTGCAACG TAGATCACA GCCCAGCAAC ACCAAGGTGG
 701 ACAAGACAGT TGAGCGCAAA TGTGTGTGCG AGTGCCACC GTGCCAGCA
 751 CCACCTGTGG CAGGACCGTC AGTCTTCCTC TCCCCCAA AACCCAAGGA
 801 CACCCTCATG ATCTCCCGGA CCCCTGAGGT CACGTGCGTG GTGGTGGACG
 851 TGAGCCACGA AGACCCCGAG GTCCAGTTCA ACTGGTACGT GGACGGCGTG
 901 GAGGTGCATA ATGCCAAGAC AAAGCCACGG GAGGAGCAGT TCAACAGCAC
 951 GTTCCGTGTG GTCAGCGTCC TCACCGTTGT GCACCAGGAC TGGCTGAACG
 1001 GCAAGGAGTA CAAGTGCAAG GTCTCCAACA AAGGCCTCCC AGCCCCATC
 1051 GAGAAAACCA TCTCCAAAAC CAAAGGGCAG CCCCAGAAC CACAGGTGTA
 1101 CACCCTGCCC CCATCCCGGG AGGAGATGAC CAAGAACCAG GTCAGCCTGA
 1151 CCTGCCTGGT CAAAGGCTTC TACCCAGCG ACATCGCCGT GGAGTGGGAG
 1201 AGCAATGGG AGCCGGAGAA CAACTACAAG ACCACACCTC CCATGCTGGA
 1251 TCCGACGGC TCCTTCTTCC TCTACAGCAA GCTCACCCTG GACAAGAGCA
 1301 GGTGGCAGCA GGGGAACGTC TTCTCATGCT CCGTGATGCA TGAGGCTCTG
 1351 CACAACCACT ACACGCAGAA GAGCCTCTCC CTGTCTCCGG GTAAA (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 SYLNWYQQKPKAPKLLIYS
 TSRLNSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQ 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
 TTCATCTCA 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 GQGTFLTVSS (SEQ ID NO:366)

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

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAA
 GGTC TCCTGCAAGG CTTCTGGTTT TACCTTCAAC GACTATATTATGCACTGGGT
 GCGTCAGGCC CTTGGTCAAG GGCTTGAGTG GATGGGCTATATCAACCCTT
 ATAATGATGA CACCGAATAC AACGAGAAGT TCAAGGGCCGTGTCACGATT
 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:

ATGAAGTCACAGACCCAGGTCTTTGTATACATGTTGCTGTGGTTGTCTGGTGTGAA
 GGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACGTCAGTAGGAGACAG
 GGTCAACATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTCTTTACTGCTGTAGCCTGGTATCA
 ACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCACA
 CTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA
 TTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAACAATATAGCAGCT
 ATCCTCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGTTGGAGCTGAAACGT (SEQ ID NO:316)

Аминокислотная последовательность HC Ab-21, включая сигнальный пептид:

MGWNWIIFFLMAVVTGVNSEVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYMHVW
KQRPEQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQKGASITDTSSNTAYLQLSSLTSED
YDAGDPAWFTYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:317)

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

ATGGGATGGAACCTGGATCATCTTCTTCTGATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCA
 GAGGTTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGCCTTAGTCAA
 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:

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVFTAVAW
YQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSTRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYSSYP
LTFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO:319)

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

ATGGATATGCGCGTGCCGGCGCAGCTGCTGGGCCTGCTGCTGCTGTGGCTGCGCGG
 CGCGCGCTGCGATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGCGTGG
 GCGATCGCGTGACCAATTACCTGCAAAGCGAGCCAGGATGTGTTTACCGCGGTGGCG
 TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCAC
 CCGCCATACCGGCGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTA
 CCCTGACCAATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCACCTATTATTGCCAGCAGT
 ATAGCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGGAATTAACGT (SEQ
 ID NO:320)

Аминокислотная последовательность HC Ab-22, включая сигнальный пептид:

MDWTWSILFLVAAPTGAHSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYMHVW
RQAPGQGLEWIGRIDPENGDIIYDPKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC
AYDAGDPAWFTYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:321)

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

ATGGATTGGACCTGGAGCATTCTGTTTCTGGTGGCGGCGCCGACCGGCGCGATAG
 CGAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCGGGCGCGAGCGTG
 AAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAAGATTATTATATGCAATTGGGT
 GCGCCAGGCGCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGCATTGATCCGGAAC
 GCGCATATTATTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACC
 AGCACCAGCACCGGTATATGGAAGTGCAGCAGCCTGCGCAGCGATGATACCGCGGT
 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
 AGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTGCTGATTTATTGGGCGAGCACCCGCCATACC
 GCGGTGCCGAGTCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGCACCGATTTTACCTGACCAT
 TAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGGCAGCTATTATTGCCAGCAGTATAGCAGCT
 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 переменного домена тяжелой цепи Ab-22 (без сигнальной последовательности):

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAACAAACCGGGCGCGAGCGTGA
AAGTGAGCTGCAAGCGAGCGGCTTAAACATTAAAGATTATTATATGCATTGGGTG
CGCCAGGCGCCGGCCAGGGCCTGGAATGGATCGGCCGATTGATCCGGAACG
GCGATATTATTTATGATCCGAAATTCAGGGCCGCGTGACCATGACCACCGATACCA
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:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVPSSSLGTQKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEFLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS
TYRVVSVLTVHLQDNLNKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK* (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 IACKASQSV DYGTSYMNWY QQKPGQPPKL
51 LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNH PVEEEDITTY YCQSNEDPF
101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
151 KWKIDGSRQ 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 AAGTGTTGAT TATGATGGTA
101 CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC ACCCAAACCT
151 CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCAG CCAGGTTTAG
201 TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCTT CAACATCCAT CCTGTGGAGG
251 AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA GGATCCGTTT
301 ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAAATA AAACGGGCTG ATGCTGCACC
351 AACTGTATCC ATCTTCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA TCTGGAGGTG
401 CCTCAGTCGT GTGCTTCTT ACAAATCTT 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 IACKASQSV D
51 YDGTSYMNWY QQKPGQPPKL LIYAASNLES EIPARFSGTG SGTDFTLNH
101 PVEEEDITTY YCQSNEDPF TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSSEQLT
151 SGGASVVCFL NNFYPKDINV KWKIDGSRQ 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 AAGTGTTGAT
 151 TATGATGGTA CTAGTTATAT GAATTGGTAC CAACAGAAAC CAGGACAGCC
 201 ACCCAAACCTC CTCATCTATG CTGCATCCAA TCTAGAATCT GAGATCCCAG
 251 CCAGGTTTAG TGGCACTGGG TCTGGGACAG ACTTCACCCT CAACATCCAT
 301 CCTGTGGAGG AGGAGGATAT CACAACCTAT TACTGTCAGC AAAGTAATGA
 351 GGATCCGTTT ACGTTCGGAG GGGGGACCAA GTTGGAATA AAACGGGCTG
 401 ATGCTGCACC AACTGTATCC ATCTTCCAC CATCCAGTGA GCAGTTAACA
 451 TCTGGAGGTG CCTCAGTCGT GTGCTTCTTG AACAACCTCT ACCCCAAAGA
 501 CATCAATGTC AAGTGGAAGA TTGATGGCAG TGAACGACAA AATGGCGTCC
 551 TGAACAGTTG GACTGATCAG GACAGCAAAG ACAGCACCTA CAGCATGAGC
 601 AGCACCTCA CGTTGACCAA GGACGAGTAT GAACGACATA ACAGCTATAC
 651 CTGTGAGGCC ACTCACAAGA CATCAACTTC ACCCATTGTC AAGAGCTTCA
 701 ACAGGAATGA GTGTTAG (SEQ ID NO:356)

Тяжелая цепь Ab-24.

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

1 QVQLQQPGTE LVRPGTSVKL SCKASGYIFT TYWMNWVKQR PGQGLEWIGM
 51 IHPASEIRL DQKFKDKATL TLDKSSSTAY MHLSGPTSVD SAVYYCARSG
 101 EWGSM DYWGQ GTSVT VSSAK TTPPSVYPLA PGSAAQ TNSM VTLGCLVKGY
 151 FPEPVTVTWN GSLSSGVHT FPAVLQSDLY TLSSSVTVPS STWPSETVTC
 201 NVAHPASSTK VDKKIVPRDC GCKPCICTVP EVSSVFIFPP KPKDVLITIL
 251 TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE
 301 LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPTPK
 351 EQMAKDKVSL TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF
 401 IYSLNVQKS 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 GATCAGAAAAT TCAAGGACAA
 201 GGCCACATTG ACTCTTGACA AATCCTCCAG CACAGCCTAT ATGCACCTCA
 251 GCGGCCCGAC ATCTGTGGAT TCTGCGGTCT ATTACTGTGC AAGATCAGGG
 301 GAATGGGGGT CTATGGACTA CTGGGGTCAA GGAACCTCAG TCACCGTCTC
 351 CTCAGCCAAA ACGACACCCC CATCTGTCTA TCCACTGGCC CCTGGATCTG
 401 CTGCCCCAAC TAACTCCATG GTGACCCTGG GATGCCTGGT CAAGGGCTAT
 451 TTCCCTGAGC CAGTGACAGT GACCTGGAAC TCTGGATCCC TGTCACGCGG
 501 TGTGCACACC TTCCAGCTG TCCTGCAGTC TGACCTCTAC ACTCTGAGCA
 551 GCTCAGTGAC TGCCCCCTCC AGCACCTGGC CCAGCGAGAC CGTCACCTGC
 601 AACGTTGCCC ACCCGGCCAG CAGCACCAAG GTGGACAAGA AAATTGTGCC
 651 CAGGGATTGT GGTGTGAAGC CTTGCATATG 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 TCAATGCGAG
 951 GTGCAACAGT GCAGCTTTC CTGCCCCAT CGAGAAAACC ATCTCCAAAA
 1001 CCAAAGGCAG ACCGAAGGCT CCACAGGTGT ACACCATTC ACCTCCCAAG
 1051 GAGCAGATGG CCAAGGATAA AGTCAGTCTG ACCTGCATGA TAACAGACTT
 1101 CTTCCCTGAA GACATTACTG TGGAGTGGCA GTGGAATGGG CAGCCAGCGG
 1151 AGAACTACAA GAACACTCAG CCCATCATGG ACACAGATGG CTCTTACTTC
 1201 ATCTACAGCA AGCTCAATGT GCAGAAGAGC AACTGGGAGG CAGGAAATAC
 1251 TTTCACCTGC TCTGTGTTAC ATGAGGGCCT GCACAACCAC CATACTGAGA
 1301 AGAGCCTCTC CCACTCTCCT GGTAAATGA (SEQ ID NO:361)

Аминокислотная последовательность HC Ab-24, включая сигнальный пептид:

1 MGWSSILFL VATATGVHSQ VQLQQPGTEL VRPGTSVKLS CKASGYIFTT
 51 YWMNWVKQR PGQGLEWIGMI HPSASEIRLD QKFKDKATLT LDKSSSTAYM
 101 HLSGPTSVD SAVYYCARSGE WGSMDYWGQG TSVTVSSAKT TTPSVYPLAP
 151 GSAAQTNSMV TLGCLVKGYF PEPVTVTWNS GSLSSGVHTF PAVLQSDLYT
 201 LSSSVTPSS TWPSETVTCN VAHPASSTKV DKKIVPRDCG CKPCICTVPE
 251 VSSVFIFPPK PKDVLITILT PKVTCVVVDI SKDDPEVQFS WFDVDDVEVHT
 301 AQTQPREEQF NSTFRSVSEL PIMHQDWLNG KEFKCRVNSA AAFPAPIEKT
 351 SKTKGRPKAP QVYTIPTPK QMAKDKVSLT CMITDFFPED ITVEWQWNGQ
 401 PAENYKNTQP IMDTDGSYFI YSKLVNQS NWEAGNTFTCS VLHEGLHNH
 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 CTCACCAAC
 151 TACTGGATGA ACTGGGTGAA ACAGAGGCCT GGACAAGGCC TTGAGTGGAT
 201 TGGCATGATT CATCCTTCCG CAAGTGAAT TAGGTTGGAT CAGAAATTC
 251 AGGACAAGGC CACATTGACT CTGACAAAT CCTCCAGCAC AGCCTATATG
 301 CACCTCAGCG GCCCGACATC TGTGGATTCT GCGGTCTATT ACTGTGCAAG
 351 ATCAGGGGAA TGGGGGTCTA TGGACTACTG GGGTCAAGGA ACCTCAGTCA
 401 CCGTCTCCTC AGCCAAAACG ACACCCCAT CTGTCTATCC ACTGGCCCCCT
 451 GGATCTGCTG CCCAACTAA CTCCATGGTG ACCCTGGGAT GCCTGGTCAA
 501 GGGCTATTTC CCTGAGCCAG TGACAGTGAC CTGGAACCTT GGATCCCTGT
 551 CCAGCGGTGT GCACACCTTC CCAGCTGTCC TGCAGTCTGA CCTCTACACT
 601 CTGAGCAGCT CAGTGACTGT CCCCTCCAGC ACCTGGCCCA GCGAGACCGT
 651 CACCTGCAAC GTTGCCCAAC CGGCCAGCAG CACCAAGGTG GACAAGAAAA
 701 TTGTGCCAG GGATTGTGGT TGTAAGCCTT GCATATGTAC AGTCCAGAA
 751 GTATCATCTG TCTTCATCTT CCCCCAAAG CCAAGGATG TGCTCACCAT
 801 TACTCTGACT CTAAGGTCA CGTGTGTGT GGTAGACATC AGCAAGGATG
 851 ATCCGAGGT CCAGTTCAGC TGGTTGTAG ATGATGTGGA GGTGCACACA
 901 ATCCAGACGC 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 ATTACTGTGG AGTGGCAGTG GAATGGGCAG
 1201 CCAGCGGAGA ACTACAAGAA CACTCAGCCC ATCATGGACA CAGATGGCTC
 1251 TTACTTCATC TACAGCAAGC TCAATGTGCA GAAGAGCAAC TGGGAGGCAG
 1301 GAAATACTTT CACCTGCTCT GTGTTACATG AGGGCCTGCA CAACCACCAT
 1351 ACTGAGAAGA GCCTCTCCCA CTCTCTGGT AAATGA (SEQ ID NO:363)

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

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

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

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

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

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

CDR-H2: MIHPASEIRLDQKFKD (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	TIDSGGRDYASWAKG
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	EDFDYDEEYYAMDY
48	Ab-C CDR-L1	KASQSVYDGDSTYMN
49	Ab-C CDR-L2	AASNLES
50	Ab-C CDR-L3	QQSNEPWT
45	Ab-C CDR-H1	DCYMN
46	Ab-C CDR-H2	DINPFGGTTYNQKFKG
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	EINPNSGGAGYNQKFKG
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	EINPNSGGSGYNQKFKG
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	EINPNSGGAGYNQKFKG
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	EINPNSGGAGYNQKFKG
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	EINPNSGGAGYNQKFKG
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	EINPNSGGAGYNQKFKG
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	RVDPDNGETEFAPKFG
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	DINPYNDDTTYNHKFKG
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	RIDPDNGESTYVPKFQG
268	Ab-17 и Ab-18 CDR-H3	EGLDYGYYAVDY
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	YINPYNDDTEYNEKFKG
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	RIDPENGDIYDPKFQG
274	Ab-21 и Ab-22 CDR-H3	DAGDPWFTY
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 вариабельной 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. KY. 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 Biascore "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 планшеты 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 планшеты для ELISA, и Ab-Y является конкурирующим антителом, которое находится в растворе; и
- 2) форма 2: когда Ab-Y является антителом, которым покрывают планшеты 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 нейтрализующим склеростин антителом или его производным или является ли нейтрализующим склеростин 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 связывающих 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 должна 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 изотонического 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 кислотно-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-Heu, 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 паратиреозидной 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 сращении 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 ресуспенсируют в бессывороточной среде DMEM и снова центрифугируют при 2500 об/мин в течение 10 мин при 4°C. После отсасывания раствора для промывки клетки ресуспенсируют 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, рсДНК3.1, рСЕР4, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA), содержащую полную кодирующую область (и стоп-кодон) склеростина с консенсусной последовательностью Козака (например, ССACC) 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 (СМ) 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 (СМ) 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 откывания).

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:

QGWQAFKNDATETPPGLREYPEPP (SEQ ID NO:82)
 TEPPGLREYPEPPQLENN (SEQ ID NO:83)
 PEPPQLENNQTMNRAENG (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)
 KRLTRFHNSQLKDFGPETARPQ (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 белок, 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 отсутствие 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 mM 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 mM 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 стороны 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. РТН(1-34) человека разбавляли в буфера для РТН (0,001N HCl, 0,15 M NaCl, 2% BSA), 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-

блтий, 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) Liquicolor, № 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 (Buttner, 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 внутривенно 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 ВМР.

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 мышей, 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}, мыши, 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 мышей, получавших Т-клетки CD4+ CD45RB^{high} и обработанных Ab-A, чем у мышей, 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 мыши или флуоресцентно Cy5-меченное антитело козы против IgG человека (Jackson Immuno Research, West Grove) для образцов антител мыши 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-крабеедов.

В данном 2-месячном исследовании использовали тридцать три самки макак-крабеедов 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 (P1NP, 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> БЕЛОК

<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> БЕЛОК

<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> БЕЛОК

<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> БЕЛОК

<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> БЕЛОК

<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> БЕЖОК

<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 ctttggggaga 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 tggaggtgcc 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 tttaggtgcc 60
 agatgtgatg tccagatgat tcagtctcca tcctccctgt ctgcatcttt gggagacata 120
 gtcacatga cttgccaggc aagtcagggc actagcatta atttaaactg gtttcagcaa 180
 aaaccaggga aggtcctctaa 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
 gtctctgaaca 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> БЕЛОК

<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

```

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgacgc ctggggcttc agtgaagata 60
tcttgtaagg cttctggata cacattcact gaccactaca tgagctgggt gaagcagagt 120
catggaaaaa gccttgagtg gattggagat attaatccct attctggtga aactacctac 180
aaccagaagt tcaagggcac ggccacattg actgtagaca agtcttccag tatagcctac 240
atggagatcc gcggcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagatgat 300
tacgacgcct ctccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctgggat ctgctgcccc aactaactcc 420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgctt cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagcccc aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt 900
gaacttcccc 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

```

<210> 13

<211> 462

<212> БЕЖОК

<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 gcagagtcag 180
ggaaaaagcc ttgagtggat tggagatatt aatccctatt ctggtgaaac tacctacaac 240
cagaagtcca agggcacggc cacattgact gtagacaagt cttccagtat agcctacatg 300
gagatccgcg gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agatgattac 360
gacgcctctc cgtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcagccaaa 420
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg 480
gtgaccctgg gatgcctggg caagggctat tcccctgagc cagtgcagct gacctggaac 540
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc tcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 600
actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc 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 agtcagtga 960
cttcccatca tgcaccagga ctgggtcaat 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 aactgggagg caggaaatac ttccactgc 1320
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 1380
ggtaaatga

```

1389

<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 tatgatgggtg atagttatat gaactggtac 120
 cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180
 gggatcccag ccaggtttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
 atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
 aacaacttct acccaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
 aatggcgtcc 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
atctctctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatat gaactgggtac 180
cagcagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gggatcccag ccagggttag tggcaatggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatgc tgtaacctat tactgtcaac aaagtaatga ggatccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct acccaaaaga catcaatgtc aagtgaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540
aatggcgtcc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgttag 717

<210> 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 attaatcctt tcaacgggtg tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca acagcctgac atctgacgac tctgcagtct attactgtgc aagatcccat 300
tattacttcg atggtagagt cccttgggat gctatggact actggggtca aggaacctca 360
gtcacccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccactgtct atccactggc ccctggatct 420
gctgccccaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcagc tgacctgga ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttccagct 540
gtcctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg 600
cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccgggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
aaaattgtgc ccagggattg tgggtgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgtcga ccattactct gactcctaag 780
gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatcccg aggtccagtt cagctgggtt 840
gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900
actttccgct cagtcagtga acttccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaagtca gggtaacag tgcagcttcc cctgccccca tgcagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacagtg tacaccattc cactcccaa ggagcagatg 1080
gccaaggata 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 tctcttcctc ttgtcaggaa ctgcagggtg ctactctgag 60
gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg ggacttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tgctacatga actgggtgaa gcagagccat 180
gggaagagcc ttgaatggat tggagatatt aatcctttca acgggtggtac 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 gaccttgga tgcttggtca agggctatct 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 cagteccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccgagg tccagttcag ctggtttgta 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caacccgggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgcctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aatgcagggg tcaacagtgc agctttccct gcccctatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaaggcgac cgaaggctcc acagggtgtac 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 tcacctgctc 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 ccagtggagca 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 cccaggtgcc 60
 acatttgcg aagtgtgac ccagactcca gcctccgtgt ctgcagctgt gggaggcaca 120
 gtcaccatca attgccagtc cagtcagagt gtttatgata acaactgggt agcctggttt 180
 cagcagaaac cagggcagcc tccaagctc ctgatttatg atgcatccga tctggcatct 240
 ggggtcccat cgcggttcag tggcagtga 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 gtcaagtga agattgatgg cagtgaacga 540
 caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
 agcagcacc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
 gccactcaca agacatcaac ttcaccatt 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

225 230 235 240
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp
 245 250 255
 Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 260 265 270
 Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 275 280 285
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290 295 300
 Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 305 310 315 320
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr
 325 330 335
 Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr
 340 345 350
 Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln
 355 360 365
 Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
 370 375 380
 Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys
 385 390 395 400
 Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 405 410 415
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
 420 425 430
 Lys

<210> 28

<211> 1302

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Гуманизированное антитело

<400> 28

cagtcgctgg aggagtcggt gggtcgctg gtcacgcctg ggacacccct 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 ttctgtgcca gaaattggaa cttgtggggc 300
 caaggcacc cgcgcaccgt ctcgagcgct tctacaaagg gcccatctgt ctatccactg 360
 gcccctggat ctgctgcccc aactaactcc atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc 420
 tatttcctg agccagtgac agtgacctgg aactctggat cctgtccag cgggtgtgcac 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 cgaggccag 780
ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag 840
cagttcaaca gcactttccg ctcatgctcagt gaacttccca tcatgcacca ggactggctc 900
aatggcaagg agttcaaagt caggggtcaac agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa 960
accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag gctccacagg tgtacacat tccacctccc 1020
aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt ctgacctgca tgataacaga cttcttcct 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 cctggtaa 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 tcaaagggtg ccactgtcag 60
tcgctggagg agtccggggg tcgcctggtc acgcctggga caccctgac actcacctgc 120
acagcctctg gattctccct cagtagttat tggatgaact gggtcgccca ggctccaggg 180
gaggggcttg 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 gatgcctggt caagggtat 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 ggtccagttc 840
agctggtttg tagatgatgt ggagggtcac acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag 900
ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat 960
ggcaaggagt tcaaagtcag 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 tcacccagtc tccaacaatc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60
 ctaatctgca gtgccagttc aagtgttaagt ttcgtggact gggtccagca gaagccaggc 120
 acttctccca aacgctggat ttacagaaca tccaacctgg gttttggagt cctgctcgc 180
 ttcagtggcg gtggatctgg gacctctcac tctctcaca tcagccgaat ggaggctgaa 240
 gatgctgccca 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
 gtcacccataa tctgcagtgc cagttcaagt gtaagtttcg tggactgggt ccagcagaag 180
 ccaggcactt ctcccaaag ctggatttac agaacaacca acctgggttt tggagtcctt 240
 gctcgcttca gtggcgggtg atctgggacc tctcactctc tcacaatcag ccgaatggag 300
 gctgaagatg ctgccactta ttactgccag caaaggagta cttaccacc caggttcggt 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 cacccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag

708

<210> 35

<211> 449

<212> BEJOK

<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 cctcagctctg 60
 acttggttctt tctctggggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 caccatcag ggaagaatct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180
 tataaccag tctgaagag cggactgact atctccaagg atacctcaa cagccaggta 240
 ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300
 gaggactttg attacgacga ggagtattat gctatggact actgggggtca aggaacctca 360
 gtcacgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc ccctggatct 420
 gctgccccaa ctaactccat ggtgaccctg ggatgcctgg tcaagggtca tttccctgag 480
 ccagtgcacg tgacctggaa ctctggatcc ctgtccagcg gtgtgcacac cttcccagct 540
 gtctgcagt ctgacctcta cactctgagc agctcagtga ctgtccctc cagcacctgg 600
 cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc caccggcca gcagaccaa ggtggacaag 660
 aaaattgtgc ccagggattg tggttgtaag ccttgcatat gtacagtccc agaagtatca 720
 tctgtcttca tcttcccccc aaagcccaag gatgtgctca ccattactct gactcctaag 780
 gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag gatgatccc aggtccagtt cagctggttt 840
 gtagatgatg tggaggtgca cacagctcag acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc 900

actttccgct cagtcagtga acttcccatc atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag 960
 ttcaaagtca gggtaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg 1080
 gccaaaggata aagtcagtct gacctgcatg ataacagact tcttccctga agacattact 1140
 gtggagtggc agtggaatgg gcagccagcg gagaactaca agaacactca gcccatcatg 1200
 gacacagatg gctcttactt cgtctacagc aagctcaatg tgcagaagag caactgggag 1260
 gcaggaaata ctttcacctg ctctgtgtta catgaggggc tgcacaacca ccatactgag 1320
 aagagcctct cccactctcc tggtaaata 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 cctgggata ttgcagccct ccagaccct cagtctgact 120
 tggtctttct ctgggttttc actgagcact tctggtatgg gtgtaggctg gattcgtcac 180
 ccatcagga agaactctgga gtggctggca cacatttggg gggatgatgt caagcgctat 240
 aaccagtc tgaagagccg actgactatc tccaaggata cctccaacag ccaggtattc 300
 ctcaagatcg ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaatagag 360

gacttttgatt acgacgagga gtattatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 420
 atcgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaaacta actccatggt gaccttgga tgcttggtca agggctatct cctgagcca 540
 gtgacagtga cctggaactc tggatccctg tccagcgggtg tgcacacctt cccagctgctc 600
 ctgcagtctg acctctacac tctgagcagc tcagtgaactg tccccctccag cacctggccc 660
 agcgagaccg tcacctgcaa cgttgccac ccggccagca gcaccaaggt ggacaagaaa 720
 attgtgcccc gggattgtgg ttgtaagcct tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
 gtcttcatct tcccccaaa gcccaaggat gtgctcacca ttactctgac tcctaaggctc 840
 acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatccccagg tccagttcag ctggtttgta 900
 gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
 ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagtgc 1020
 aaatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccctatcg agaaaacat ctccaaaacc 1080
 aaaggcagac cgaaggctcc acaggtgtac accattccac ctccaagga gcagatggcc 1140
 aaggataaag tcagtctgac ctgcatgata acagacttct tccctgaaga cattactgtg 1200
 gagtggcagt ggaatgggca gccagcggag aactacaaga aactcagcc catcatggac 1260
 acagatggct cttacttctg ctacagcaag ctcaatgtgc agaagagcaa ctgggaggca 1320
 ggaaatactt tcacctgctc tgtgttatcat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
 agcctctccc actctctg 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> БЕЛЮК

<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> БЕЛЮК

<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> БЕЛЮК

<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> БЕЛЮК

<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 cgcgcagcgt aggcgatcgt 120
 gtgactatta cctgtcaatc tagtcagagc gtgtatgata acaattggct ggcgtggtac 180
 cagcaaaaac cgggcaaagc cccgaagctg ctcatctatg acgcgtccga tctggctagc 240
 ggtgtgccaa gccgtttcag tggcagtggc agcggtagct actttaccct cacaatttcg 300
 tctctccagc cggaagattt cgccacttac tattgtcaag gtgcttaca cgaatgtgatt 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 ggetgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaagggtg ccactgtgag 60
 gtgcagctgt tggagtctgg aggcgggctt gtccagcctg gagggagcct gcgtctctct 120
 tgtgcagcaa gcggcttcag cttatcctct tactggatga attgggtgcg gcaggcacct 180
 gggaagggcc tggagtgggt gggcaccatt gattccggag gccgtacaga ctacgcgtct 240
 tgggcaaagg gccgtttcac catttccgc 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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<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

caaatgttgc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctacat ctccagggga gaaggtcaca 60
atgacttgca gggccagctc aagtgtatat tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120
tcctccccc aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180
ttcagtgga 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 tttcagcttc ctgctaataca gtgcttcagt cattatgtcc 60
aggggacaaa ttgttctctc ccagtctcca gcaatcctgt ctacatctcc aggggagaag 120
gtcacaaatga cttgcagggc cagctcaagt gtatattaca tgcactggta ccagcagaag 180
ccaggatcct cccccaaacc ctggatttat gccacatcca acctggcttc tggagtccct 240
gttcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcac cagagtggag 300

```

gctgaagatg ctgccactta ttactgccag cagtggagta gtgaccact cacgttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctcaag acatcaatgt caagtggag 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 cttctggctt caacattaaa gactacttta tacactgggt gaagcagagg 120
 cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg cttgatcctg aggatgggtga aagtgattat 180
 gccccgaagt tccaggacaa ggccattatg acagcagaca catcatccaa cacagcctat 240
 cttcagctca gaagcctgac atctgaggac actgccatct attattgtga gagagaggac 300
 tacgatggta cctacacctt ttttccttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660

```

agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctccctaaggt cacgtgtgtt 780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctgggttgt agatgatgtg 840
gagggtgcaca 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 ttcctgaag acattactgt ggagtggcag 1140
tggaatgggc agccagcga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc 1200
tcttacttca tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact 1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa ggcctctcc 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 cattaaagac tacttttatac actgggtgaa gcagaggcct 180
gaacagggcc tggagtggat tggaaggcct gatctgagg atggtgaaag tgattatgcc 240

ccgaagttcc aggacaaggc cattatgaca gcagacacat catccaacac agcctatctt 300
 cagctcagaa gcctgacatc tgaggacact gccatctatt attgtgagag agaggactac 360
 gatggtacct acaccttttt tccttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 420
 gccaaaacga cccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
 tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc cctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
 ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac 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 aaaacatct 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 tccccagtc tccagcactc atggctgcat ctccggggga gaaggtcacc 60
 atcacctgca gtgtcagttc aactataagt tccaaccact tgcactgggt ccagcagaag 120
 tcagacacct cccccaaacc ctggatttat ggacatcca acctggcttc tggagtccct 180
 gttcgcttca gtggcagtg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag cagcatggag 240
 gctgaggatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccact cacttccggc 300
 gctgggacca agctggagct gagacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 360
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 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

037044

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										140	
Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn
145						150									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	atgctaatac	gtgtcacagt	cattttgtcc	60
agtggagaaa	ttgtgctcac	ccagttctcca	gcactcatgg	ctgcatctcc	gggggagaag	120
gtcaccatca	cctgcagtg	cagttcaact	ataagttcca	accacttgca	ctggttccag	180
cagaagtcag	acacctcccc	caaaccctgg	atttatggca	catccaacct	ggcttctgga	240
gtccctgttc	gcttcagtgg	cagtggatct	gggacctctt	attctctcac	aatcagcagc	300
atggaggctg	aggatgtgc	cacttattac	tgtcaacagt	ggagtagtta	ccactcacg	360
ttcggcgctg	ggaccaagct	ggagctgaga	cgggctgatg	ctgcaccaac	tgtatccatc	420
ttcccaccat	ccagtgaagca	gttaacatct	ggagggtgct	cagtcgtgtg	cttcttgaac	480
aacttctacc	ccaaagacat	caatgtcaag	tggagagtgt	atggcagtga	acgacaaaaa	540
ggcgctctga	acagttggac	tgatcaggac	agcaaagaca	gcacctacag	catgagcagc	600
accctcacgt	tgaccaagga	cgagtatgaa	cgacataaca	gctataacct	tgaggccact	660
cacaagacat	caacttcacc	cattgtcaag	aqcttcaaca	ggaatgaagt	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

```

gagggttcagc tgcagcagtc tggggctgaa cttgtgaggc 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 acgatgggtac ctctactggt tacttcgatg tctggggcgc agggaccaca 360
atcacctgtc cctcagccaa aacgacaccc ccactgtctc atccactggc cctcggatct 420
gctgccc aaa ctaactccat ggtgacccctg ggatgcctgg tcaagggcta tttccctgag 480
ccagtgcacag 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 actggctcaa tggcaaggag 960
ttcaaatgca gggtaaacag tgcagcttcc cctgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg 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
 ccgaagtcc aggacaaggc cactcttaca acagacacat cctccaacac agcctacctg 300
 cagctcagcg gctgacatc tgagaccact gccgtctatt actgttctag agaggcggat 360
 tatttccacg atggtagctc ctactggtac ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacaatc 420
 accgtctcct cagccaaaac gacaccccca tctgtctatc cactggcccc tggatctgct 480
 gcccaaaacta actccatggt gaccctggga tgcttggtca agggctatct cctgagacca 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 tgcataatgta cagtcccaga agtatcatct 780
gtcttcatct tcccccaaaa gcccaaggat gtgtcacca ttactctgac tcctaaggtc 840
acgtgtgttg tggtagacat cagcaaggat gatcccagag tccagttcag ctggtttga 900
gatgatgtgg aggtgcacac agctcagacg caaccccggg aggagcagtt caacagcact 960
ttccgctcag tcagtgaact tcccatcatg caccaggact ggctcaatgg caaggagttc 1020
aatgcaggg tcaacagtgc agctttccct gcccctcatg 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
ggaaataact tcacctgtc tgtgttacat gagggcctgc acaaccacca tactgagaag 1380
agcctctccc actctctg taaatga 1407

```

<210> 133

<211> 214

<212> BEJOK

<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 tggaacagat tattctctca ccatttaciaa 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> БЕЛОР

<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 ctggttctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga caggggtctcc 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 tttcggaggg 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> БЕЖОК

<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 ctgggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactggg gaagcagaac 120
 caaggaaaga ccttagagtg gataggagaa attaataccta acagtgggtg tgctgggtac 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 atctgctgcc 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
 ttcactcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taagggtcacg 780
 tgtgtgtgg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcaacacgc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcaacttc 900
 cgctcagtca 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 ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctccact ctcttggtaa 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 attgggttac 360
 gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacctgc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccaa 480
 actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggct atttcctga gccagtga 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccct 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 gacgcaacc cgaggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaagtc 1020
 agggtaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctcca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttcctc 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 ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatcac attcggcggc 300
ggcacaagaag ttgaaattaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaaag 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

 $\langle 220 \rangle$

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 144

atggacatga	gggtccccgc	tcagctcctg	gggtcctctg	tactctggct	ccgaggtgcc	60
agatgtgaca	tccagatgac	ccagctctcca	tctctcctct	ccgcatacgt	aggcgaccgc	120
gtaaccataa	catgtagagc	atctcaagat	atttccaact	atttgaattg	gtaccaacaa	180
aaacccgga	aagcacctaa	actcctcatt	tactatacat	caagactcct	ctccggcggt	240
ccatcacgat	tctcaggctc	cggtccgggc	acagatttca	cactcactat	tctctccttc	300
caaccagaag	attttgcaac	ctattactgt	caacaaggcg	atacactccc	atacacattc	360
ggcggcgga	caaaagttag	aattaaacgt	acggtggctg	caccatctgt	cttcattctc	420
ccgccatctg	atgagcagtt	gaaatctgga	actgcctctg	ttgtgtgcct	gtgtaataac	480
ttctatccca	gagaggccaa	agtacagtgg	aagggtggata	acgccctcca	atcgggtaac	540
tcccaggaga	gtgtcacaga	gcaggacagc	aaggacagca	cctacagcct	cagcagcacc	600
ctgacgctga	gcaaagcaga	ctacgagaaa	cacaaagtct	acgcctgcga	agtcacccat	660
cagggcctga	qctcgcccg	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 cgttaaagtt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatgggagaa attaacccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaggggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctgggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
 gtctctagtgc cctccacca gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
 acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
 acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
 cagtccctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag caacttcggc 600
 acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
 gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca cctgcccag 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 cctcacggt gtgcaccag actgggtgaa 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 gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag 1260
 caggggaacg tctctctatg 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 aaccttaata gtggaggagc aggctacaat 240
 caaaaattca aagggagagt tacaatgaca acagacacaa gcacttcaac agcatatatg 300
 gaactgcgat cacttagaag cgacgataca gctgtatact attgcgcacg acttgggtat 360
 gatgatatat atgatgactg gtatttcgat gtttggggcc aggggaacaac agttaccgtc 420
 tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg 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 cctgaacgt agatcacaag ccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt 720
 gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca 780

gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 840
acgtgcgtgg tggtagacgt gagccacgaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 900
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg 960
ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020
aagtcaagg tctccaacaa aggcctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaaacc 1080
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga 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> БЕЛОК

<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
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 300
 gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt 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 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 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 gatcttctac acatcaagat tacactcagg agttccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300
 gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcgggggg 360
 gggaccaagc tggaaataag acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgaag agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaagaca 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
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
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> 154

<211> 1344

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 154

gagggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctaatgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcaactgggt gaaacagaac 120
 caaggaaaaga gcctagagtg gataggagaa attaatccta acagtgggtg tagtggctac 180
 aacccaaaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattggtc 300
 tacgatggca gctacgagga ctggtacttc gatgtctggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgtctgc 420
 caaactaact ccatggtagc cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg 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 tgacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca 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> 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
tgcaaggcctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa acagaaccaa 180
ggaaagagcc tagagtggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtag tggctacaac 240
caaaagtcca aaggcaaggc cacattgact gtagacaagt cttccagcac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attggtctac 360
gatggcagct acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgctgcccc 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgaca 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca cttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttggtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaattgc 1020
agggtcaaca 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
 tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 157

<211> 214

<212> БЕЖОК

<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> ДНН

<213> Mus musculus

<400> 158

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atctgttgca gggcaagtca ggtcattacc aattatttat actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactt ttaaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 240
gaagatatgt ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaataaaa 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
 gatggaaactt ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggaacag 300
 gaagatatgg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 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 caccctcagc 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 702

<210> 161
 <211> 447
 <212> БЕЛОК
 <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 ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtctcg 540
 cagtctgacc tctacactct gacgagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccaccg gccagcagca ccaagggtgga caagaaaatt 660
 gtgccagggtg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcattcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttggg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagatg 840
 gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
 cgctcagtca gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 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
 ctctcccact ctctcggtta 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

037044

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							
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							
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							
Ser	Val	Ser	Glu	Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys				
325							330					335							
Glu	Phe	Lys	Cys	Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu				
340							345					350							
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr				
355							360					365							
Thr	Ile	Pro	Pro	Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu				
370							375					380							
Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Asp	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp				
385							390					395							
Gln	Trp	Asn	Gly	Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile				
405							410					415							
Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Ile	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln				
420							425					430							

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445
 Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 164

<211> 1398

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 164

```

atgggatgga gctggacctt tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt 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
gttggtaatt acgaggactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcgtcccaa 480
actaactcca tggtgaccct gggatgcctg gtcaagggtt atttcctga gccagtga 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtccctt ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgtc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtgtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggaggtgc acacagctca gacgcaacc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtggaaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 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 tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttacia cctggagcaa 240
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac ttccggaggg 300
 gggaccaaac 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> 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 caggggtctcc 120
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 240
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccatttaciaa cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
 gggaccaaac tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtctgtg gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 705

<210> 169

<211> 447

<212> BEJOK

<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
tcttgcaagg cttctggata tacattcact gactacaaca tgcaactgggt 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
 acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc 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
 cgctcagtc gtgaacttcc catcatgcac caggactggc tcaatggcaa ggagttcaaa 960
 tgcaggggtca acagtgcagc tttccctgcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacccaa 1020
 ggcagaccga aggtccaca ggtgtacacc attccacctc ccaaggagca gatggccaag 1080
 gataaagtca gtctgacctg catgataaca gacttcttcc ctgaagacat tactgtggag 1140
 tggcagtgga atgggcagcc agcggagaac tacaagaaca ctgagcccat catggacaca 1200
 gatggctctt acttcatcta cagcaagctc aatgtgcaga agagcaactg ggaggcagga 1260
 aatactttca cctgctctgt gttacatgag ggcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320
 ctctcccact ctctggttaa atga 1344

<210> 171

<211> 466

<212> БЕЛОК

<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 tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcagggtgt cctctctgag 60
gtccaactgc aacagtcttg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
ggaaagaccc tagactggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
cagaagtcca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggttac 360
gatgatattc acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcacccgc 420
tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgtgcccaca 480
actaactcca tggtagaccct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtgcac 540
gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgtcctgcag 600
tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gcccagcgag 660
accgtcacct gcaacgttgc ccaccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
cccagggtat gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctggtt tgtagatgat 900
gtggagggtg acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
agggtcaaca gtgcagcttt ccttgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
agaccgaagg tccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
aaagtcagtc tgacctgcat gataacagac ttcttccttg aagacattac tgtggagtgg 1200
cagtgggaat ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcttc 1380
tcccactctc 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 cagggtctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactt ttaaactcct tatcttctac acatcaagat tattttcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggaaacagat tattctctca ccatttaca cctggagcaa 240
 gaagattttg ccaacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 300
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 360
 tccagtgcgc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt 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 ccatttacia cctggagcaa 300
 gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggagatacgc ttccgtacac tttcggaggg 360
 gggaccaagg tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 540

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 600
 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 660
 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt 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 attaatecta acagtgggtg tgctggctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaaattgggc 300
 tacgatgata tctacgacga ctggtatttc gatgtctggg gcgcagggac caccgtcacc 360
 gtctcctcag ccaaaacaac agccccatcg gtctatccac tggccccctgt gtgtggagat 420
 acaactggct cctcggtgac tctaggatgc ctggtcaagg gttatttccc tgagccagtg 480
 accttgacct ggaactctgg atccctgtcc agtgatgtgc acaccttccc agctctcctg 540
 cagtctggcc tctacaccct cagcagctca gtgactgtaa ccacctggcc cagccagacc 600
 atcacctgca atgtggccca cccggcaagc agcaccaaag tggacaagaa aattgagccc 660
 agagggtccc caacacataa acctgtcct ccattgccag ctcctaacct cttgggtgga 720
 ccatccgtct 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 attggggtac 360
 gatgatattc acgacgactg gtatttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc tatccactgg cccctgtgtg tggagataca 480
 actggctcct cggtgactct aggatgcctg gtcaagggtt atttccctga gccagtgacc 540
 ttgacctgga actctggatc cctgtccagt gatgtgcaca ccttcccagc tctcctgcag 600
 tctggcctct acaccctcag cagctcagtg actgtaacca cctggcccag ccagaccatc 660
 acctgcaatg tggcccaccc ggcaagcagc accaaagtgg acaagaaaat tgagcccaga 720
 gggcccccaa cacataaacc ctgtcctcca tgcccagctc ctaacctctt ggggtggacca 780
 tccgtcttca tcttccctcc aaagatcaag gatgtactca tgatctccct gagccccatg 840
 gtcacgtgtg tgggtgggga tgtgagcgag gatgaccag atgtccatgt cagctggttc 900
 gtgaacaacg tggaaagtaca cacagctcag acacaaaccc atagagagga ttacaacagt 960
 actatccggg tggtcagtg cctccccatc cagcaccagg actggatgag tggcaaggag 1020
 ttcaaagtca aggtcaacaa caaagccctc ccagcgccca tcgagagaa catctcaaaa 1080
 cccaaagggc cagtaagagc tccacaggta tatgtcttgc ctccaccaga agaagagatg 1140
 actaagaaac aggtcactct gacctgcatg atcacagact tcatgcctga agacatttac 1200
 gtggagtggg ccaacaacgg gcaaacagag ctaaactaca agaactga accagtctg 1260
 gactctgatg gttcttactt catgtacagc aagctgagag tggaaaagaa gaactgggtg 1320
 gaaagaaata gctactctg ttcagtggc cagagggtc 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 cagggctctcc 60
 atcagttgca gggcaagtca agacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaaactt ttaaaactcct tatcttctac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggacacagat tattctctca ccatttatac 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 ctgacagga 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

037044

65	70								75								80			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Tyr					
				85				90				95								
Asn	Leu	Glu	Gln	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp					
				100				105				110								
Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg					
				115				120				125								
Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Leu	Ser	Ser	Glu	Gln					
				130				135				140								
Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr					
145				150				155				160								
Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln					
				165				170				175								
Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr					
				180				185				190								
Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg					
				195				200				205								
His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro					
				210				215				220								
Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys											
225				230																

<210> 184

<211> 705

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 184

atgatgtcct	ctgctcagtt	ccttggtctc	ctgttgctct	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	ccatttcaaa	cctggagcaa	300
gaagattttg	ccacttactt	ttgccaacag	ggagatacgc	ttccgtacac	tttcggaggg	360
gggaccaaac	tggaataaaa	acgggctgat	gctgcaccaa	ctgtatccat	cttcccacta	420
tcagtgagc	agttaacatc	tggaggtgcc	tcagtcgtgt	gcttcttgaa	caacttctac	480
cccaaagaca	tcaatgtcaa	gtggaagatt	gatggcagtg	aacgacaaaa	tggcgtcctg	540
aacagttgga	ctgatcagga	cagcaaagac	agcacctaca	gcatgagcag	caccctcagc	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 attaataccta acagtgggtg tgctgggtac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccac cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
tacgatgata tctacgacga ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggccctggg atctgtctgc 420
caaaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
acagtgacct ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtgc acaccttccc agctgtctctg 540
cagtctgacc tctacactct gacgagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaaggtgga caagaaaatt 660
gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
ttcatcttcc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
tgtgtgtgtg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
gatgtggagg tgcacacagc tcagacgcaa ccccgaggag agcagttcaa cagcactttc 900
cgctcagtca 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 gcctgcaca accaccatac tgagaagagc 1320

```

ctctccact ctcttgtaa atga

1344

<210> 187

<211> 466

<212> БЕЖОК

<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 tctcttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccaactgc aacagtctgg acctgaacta atgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
 tgcaaggctt ctggatatac attcactgac tacaacatgc actgggtgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagaccc tagaatggat aggagaaatt aatcctaaca gtggtggtgc tggctacaac 240
 cagaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaagt cctccaccac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag attgggtac 360
 gatgatctct acgacgactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc 420
 tcctcagcca aaacgacacc cccatctgtc tatccactgg cccctggatc tgcctgccaa 480
 actaactcca tggatgacct gggatgcctg gtcaagggtc atttcctga gccagtga 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca cctccaccagc tgtcctgcag 600
 tctgacctct acactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttataa gccttgacata 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 gttcaaagtgc 1020
 aggggtcaaca gtgcagcttt cctgcccccc atogagaaaa 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 tcattctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc ctggtaaatg a 1401

<210> 189

<211> 213

<212> BEJOK

<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 tctcccagtc 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 cgggtgctggg 300
accaagctgg agctgaaacg ggctgatgct gcaccaactg tatccatctt cccaccatcc 360
agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 420
aaagacatca atgtcaagtg gaagattgat ggcaagtgaac 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 ctgctaataca gtgcttcagt cataatgtcc 60
 agaggacaaa ttgttctctc ccagtcctcca 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 cacttcggt 360
 gctgggacca agctggagct gaaacgggct gatgctgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 540
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 600
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 660
 acatcaactt caccattgt caagagcttc aacaggaatg agtggttag 708

<210> 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 agtcaagggtg 60
 tctctgcacag cttctggctt cgacattaag gactactata tacactggat gaaacagagg 120
 cctgaccagg gcctggagtg gattggaagg gttgacctg acaatggtga gactgaattt 180
 gccccgaagt tccccggcaa ggccactttt acaacagaca catcctccaa cacagcctac 240
 ctacaactca gaggcctgac atctgaggac actgccatct attactgtgg gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360
 gcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact 420
 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtctatt tccctgagcc agtgacagtg 480
 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct 540
 gacctctaca ctctgagcag ctctgtgact gtccctctca gcacctggcc cagcgagacc 600
 gtcacctgca acgttgcca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc 660
 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac 720
 tccccccaa agccaagga tgtgtcacc attactctga ctctaagggt cacgtgtgtt 780
 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctgggtttgt agatgatgtg 840
 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gaggagcagt tcaacagcac ttcccgctca 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 agccagcggg 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		
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 caaggtgtcc 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
gccaaaacga caccoccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatggtga cctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgt cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccaccc gccagcagc 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 aggagttaa 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
tctcctggtg 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 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 gtttag 645

<210> 199

<211> 234

<212> BENOK

<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 ctggttgetct gttttcaagg ttccagatgt 60
gatctccaga tgacacagac tacttctctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaagctcct gatcttctac acatcaacat tacagtcagg agtcccatcg 240
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacaaat tattctctca ccattaccaa cctggagcaa 300
gatgatgctg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtacac gttcggaggg 360
gggaccaagc tggaataaaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctccccacca 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 tgcaactggat gaagcagaac 120
 caaggaaaga gcctagagtg gataggagag attaatccta acagtgggtg ttctgggttac 180
 aaccagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagattgggc 300
 tactatggta actacgagga ctggtatttc gatgtctggg gcgcaggagc cacggtcacc 360
 gtctcctctg ccaaaacgac acccccatct gtctatccac tggcccctgg atctgctgcc 420
 caaactaact ccatgggtgac cctgggatgc ctgggtcaagg gctatttccc tgagccagtg 480
 acagtgcact ggaactctgg atccctgtcc agcgggtgtg acaccttccc agctgtcctg 540
 cagtctgacc tctacactct gagcagctca gtgactgtcc cctccagcac ctggcccagc 600
 gagaccgtca cctgcaacgt tgcccacccg gccagcagca ccaagggtga caagaaaatt 660
 gtgcccaggg attgtggttg taagccttgc atatgtacag tcccagaagt atcatctgtc 720
 ttcactcttc ccccaaagcc caaggatgtg ctcaccatta ctctgactcc taaggtcacg 780
 tgtgttgttg tagacatcag caaggatgat cccgaggtcc agttcagctg gttttagat 840
 gatgtggagg tgcacacagc 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
 tgcaaggcctt ctggatacac attcactgac tacaacatgc actggatgaa gcagaaccaa 180
 ggaaagagcc tagagtggat aggagagatt aatcctaaca gtggtggttc tggttacaac 240
 cagaagtcca 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 tggtgacctt gggatgcctg gtcaagggct atttccctga gccagtgaac 540
 gtgacctgga actctggatc cctgtccagc ggtgtgcaca ccttcccagc tgcctctgag 600
 tctgacctct aactctgag cagctcagtg actgtcccct ccagcacctg gccagcgag 660
 accgtcacct gcaacgttgc ccacccggcc agcagcacca aggtggacaa gaaaattgtg 720
 cccagggatt gtggttgtaa gccttgcata tgtacagtcc cagaagtatc atctgtcttc 780
 atcttcccc caaagcccaa ggatgtgctc accattactc tgactcctaa ggtcacgtgt 840
 gttgtggtag acatcagcaa ggatgatccc gaggtccagt tcagctgggt ttagatgat 900
 gtggaggtgc acacagctca gacgcaaccc cgggaggagc agttcaacag cactttccgc 960
 tcagtcagtg aacttcccat catgcaccag gactggctca atggcaagga gttcaaatgc 1020
 agggtaacaa gtgcagcttt cctgcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggc 1080
 agaccgaagg ctccacaggt gtacaccatt ccacctccca aggagcagat ggccaaggat 1140
 aaagtcaatg tgacctgcat gataacagac ttcttccctg aagacattac tgtggagtgg 1200
 cagtggaatg ggcagccagc ggagaactac aagaacactc agcccatcat ggacacagat 1260
 ggctcttact tcatctacag caagctcaat gtgcagaaga gcaactggga ggcaggaaat 1320
 actttcacct gctctgtgtt acatgagggc ctgcacaacc accatactga gaagagcctc 1380
 tcccactctc 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
 ccaggatcctt cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc aggagtcca 180
 gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagtgtggag 240
 gctgaggatg ctgccactta ttactgccag cagtatgatt ttttcccatc gacgttcggt 300
 ggaggcacca agctggaaat caagcgggct gatgctgcac caactgtatc catcttcca 360
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 420
 taccctaaag acatcaatgt caagtgaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgctc 480
 ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaa gacagcacct acagcatgag cagcaccctc 540
 acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag 600
 acatcaactt caccatcgt caagagcttc aacaggaatg agtgt 645

<210> 207

<211> 237

<212> BEJOK

<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 tttcagcttc 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 ccagtgagca 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> БЕЛОР

<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
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys		240
	245	250
Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln		255
	260	265
Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln		270
	275	280
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu		285
	290	295
Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg		300
305	310	315
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		320
	325	330
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro		335
	340	345
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr		350
	355	360
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln		365
	370	375
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly		380
385	390	395
Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu		400
	405	410
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn		415
	420	425
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		430
	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 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 gagcctctcc 1320
 cactctctctg 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 ctgcaggtgt ctactctgag 60

gtccagctgc aacaatctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgtaaggctt ctggatacac attcactgac tactacatga actgggtgaa gcagagccat 180
ggagagagcc ttgagtggat tggagatatt aatccttaca acgatgatac tacctacaac 240
cacaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacaaat cctccaacac agcctacatg 300
cagctcaaca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt actgtgcaag agagacggcc 360
gttattacta cgaatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 420
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac 480
tccatgggtga cctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc 540
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac 600
ctctacatc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc 660
acctgcaacg ttgcccacc ggccagcagc accaagggtg acaagaaaat tgtgcccagg 720
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtgtgtg 840
gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag 900
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc 960
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080
aaggtccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc 1140
agtctgacct gcatgataac agactctctc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg 1200
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260
tacttcatct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagc aaatactttc 1320
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380
tctcctggta 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 tcttcttatac ttaattggta tcaacaaaaa 120
ccaggaaaag cacctaaact tcttatatac tctacatcta atctcgcatc aggagttccc 180
tctcgatttt caggatctgg atcaggcaca gaatttacac ttactatatac atcactccaa 240
ccagaagact tcgccactta ttactgccaa caatacgatt tttttccaag cacattcgga 300
ggaggtacaa aagtagaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg 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 ttgggtatcaa 180
 caaaaaccag gaaaagcacc taaacttctt atatactcta catctaattc cgcacatcagga 240
 gttccctctc 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 ccaagggcc atcgggtcttc ccctggcgcc cctgctccag gagcacctcc 420

gagagcacag cggccctggg ctgcctgggc 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 ccacccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttccctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcctgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtggtca gcgtccctcac 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 gcagcagggg 1260
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
 ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 219

<211> 466

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизованного 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 cgctatatatg 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
aaatgttggt tgcagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 900
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacttccgt 960
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
aaggctctca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca 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 aggccaaagt 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 ccagttctcca tcttccctct cagcatccgt aggcgataga 120
gttacaataa catgcagcgt atcatcaact atatcatcaa atcatcttca ttgggtccaa 180
cagaaaccgc gcaaagcacc taaatcactt atatacggca catcaaactt cgcacaggc 240
gttcttcaa gattttcagg ctctgggtca ggcaccgact ttactcttac aatatcctcc 300
ctccaaccgc aagacttcgc aacctattac tgtcaacaat ggtcttcata tccactcaca 360
tttggcgggc gcacaaaagt agaaattaaa cgtacgggtg ctgcaccatc tgtcttcac 420
ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat 480
aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaagggtg ataacgcctt ccaatcggtg 540
aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc 600
accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc 660
catcaggggc tgagctcgcc cgtcacaag 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

```

<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 attgatcctg agaatgggtg tactttatat 180
 gacccgaagt tccaggacaa ggtcaccatg accacagaca cgtccaccag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggcg 300
 gattatttcc acgatggtag ctcctactgg tacttcgatg tctggggccg tggcaccctg 360
 gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420
 aggagcacct ccgagagcac agcgggcctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
 ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 540
 gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 600
 ttcggcaccac agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caagggtggac 660
 aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 720
 ggaccgtcag tcttctctct 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 cccccatcga 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 ctcagtctcc 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 cattaagac ttctatctac actgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggat tggaaggatt gatcctgaga atggtgatac ttatatgac 240
 ccgaagtcc aggacaaggt caccatgacc acagacacgt ccaccagcac agcctacatg 300
 gagctgagga gcctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcggat 360
 tatttccacg atggtacctc ctactggtac ttcgatgtct ggggccgtgg caccctggtc 420
 accgtctcta gtgcctccac caagggccca tcgggtcttc ccctggcgcc ctgctccagg 480
 agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgccctgtca aggactactt cccggaaccg 540
 gtgacgggtg cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
 ctacagtcct caggacteta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
 ggcacccaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
 acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
 ccgtcagttc tctcttccc cccaaaaacc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840
 gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
 tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
 agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
 aaaacccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 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 agtcctgat ctatgccaca tccaacctgg cttctggggg cccatcaagg 180

```

ttcagcggca gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgagg agtagtgacc cactcacgtt cggcggagg 300
accaaggtgg agatcaaacy tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360
gatgagcagt tgaatctgg 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 ccagtcctcca tccttcctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgcagggc cagctcaagt ataagttaca tacactggta tcagcaaaaa 180
ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gccacatcca acctggcttc tgggggccca 240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gaattcactc tcacaatcag cagcctgcag 300
cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcag cagtggagta gtgacctact cacgttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctcg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac 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 acaatgggtga 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 atcgggtcttc cccctggcgc cctgctccag gaggacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc 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 ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgagggtc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcggtggagg 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 cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tggggagagc 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

```

	20		25		30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile					
35		40		45	
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu					
50		55		60	
Glu Trp Ile Gly Arg Val Asp Pro Asp Asn Gly Glu Thr Glu Phe Ala					
65		70		75	80
Pro Lys Phe Pro Gly Lys Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Ile Ser					
85		90		95	
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val					
100		105		110	
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Gly Thr Tyr Thr Trp Phe Pro					
115		120		125	
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys					
130		135		140	
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu					
145		150		155	160
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro					
165		170		175	
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr					
180		185		190	
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val					
195		200		205	
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn					
210		215		220	
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg					
225		230		235	240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly					
245		250		255	
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile					
260		265		270	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu					
275		280		285	
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His					
290		295		300	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg					
305		310		315	320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys					
325		330		335	
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu					
340		345		350	
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr					
355		360		365	

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 405 410 415
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 420 425 430
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 435 440 445
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 450 455 460
 Gly Lys
 465

<210> 236

<211> 1398

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Последовательность гуманизированного антитела

<400> 236

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120
 tgcaaggctt ctggattcga cattaaggac tactatatac actgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggc ttgagtggat cggaagggtt gatcctgaca atggtgagac tgaatttgcc 240
 ccgaagttcc cgggcaaggt caccatgacc acagacacgt ccatcagcac agcctacatg 300
 gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaagactac 360
 gatggtacct acacctggtt tccttattgg ggccaaggga ctctggtcac cgtctctagt 420
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480
 agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 540
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 600
 ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttggt tcgagtgtcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtg cgtggacggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggtctcca 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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<213> Mus musculus

<400> 248

Asp Tyr Asn Met His

1 5

<210> 249

<211> 17

<212> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК

<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> БЕЖОК
 <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> БЕЖОК
 <213> Mus musculus
 <400> 263
 Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 264
 <211> 17
 <212> БЕЖОК
 <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> БЕЖОК
 <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> БЕЖОК
 <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> BEJOK

<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> BEJOK

<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> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 290

Asp Phe Tyr Leu His

1 5

<210> 291

<211> 17

<212> BEJOK

<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> BEJOK

<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> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 293

Asp Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 294

<211> 17

<212> BEJOK

<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> BEJOK

<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> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 296

Asp Tyr Tyr Met Asn
 1 5

<210> 297

<211> 17

<212> BEJOK

<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> ДНН

<213> Mus musculus

<400> 300

atggattttc aggtgcagat tttcagcttc atgctaataca gtgtcacagt catattgtcc 60

agtgagagaaa ttgtgctcac ccagtcctcca gcactcatgg ctgcatctcc aggggagaag 120

gtcaccatca cctgcagtgt cagctcgagt ataagttcca gcaacttaca ctgggtccag 180
 cagaagtcag gaacctcccc caaactctgg atttatggca catccaacct tgcttctgga 240
 gtccctgttc gcttcagtgg cagtggatct gggacctctt attctctcac aatcagcagc 300
 atggaggctg aagatgctgc cacttattac tgtcaacagt ggactactac gtatacggtc 360
 ggatcgggga ccaagctgga gctgaaacgt 390

<210> 301

<211> 141

<212> BEJOK

<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 gcagaggcct 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 tgggggtcaag 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 gccggggcgcg 60
cgctgcgata ttcagctgac ccagagcccg agctttctga gcgcgagcgt gggcgatcgc 120
gtgaccatta cctgcagcgt gagcagcagc attagcagca gcaacctgca ttggtatcag 180
cagaaaccgg gcaaagcgcc gaaactgctg atttatggca ccagcaacct ggcgagcggc 240
gtgccgagcc gctttagcgg cagcggcagc ggcaccgaat ttaccctgac cattagcagc 300
ctgcagccgg aagattttgc gacctattat tgccagcagt ggaccaccac ctataccttt 360
ggccagggca ccaaactgga aattaaacgt                               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> BEJOK

<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 ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcaac 120
atcagctgca gggcaagtca ggacattagc agttatttaa actggtatca gcagaaacca 180
gatggaactg ttaaactcct gatctactcc acatcaagat taaactcagg agtcccatca 240
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ctattagcaa cctggcacia 300
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatattaagc atccgacgtt cgggtggaggc 360
accaagttgg agctgaaacg t                                     381

```

<210> 309

<211> 139

<212> BEJOK

<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 cactctgag 60
gtccagctgc agcagtcctg acctgagctg gtaaagcctg gggcttcagt gaagatgtcc 120
tgcaaggcct ctgggttcac attcactgac tacattatgc actgggtgaa gcagaagcct 180
gggcagggcc ttgagtggat tggatatatt aatccttaca atgatgatac tgaatacaat 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 ccttggtctc ctggtgctct gttttcaagg taccagatgt 60
 gatatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggtga ccgtgtcacc 120
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggatatca gcagaaacca 180
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttccggtt tgaatagtgg ggtcccatca 240
 cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 360
 accaaggtgg agatcaaacy 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 cttgtatatac atgttgctgt ggttgctctgg tgttgaagga 60
 gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacgt cagtaggaga cagggtcacc 120
 atcacctgca aggccagtc ggatgtcttt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 180
 ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 240
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 300
 gaagacttgg cagattatct ctgtcaacaa tatagcagct atcctctcac gtccgggtgct 360
 gggaccaagt tggagctgaa a 381

<210> 317

<211> 138

<212> БЕЛОК

<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 atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60
gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt gtgagggccag 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 cgatgctgggt 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 ggcttctgctg tgctgtggct gcgcgggcgcg 60
cgctgcgata tccagatgac ccagagcccg agcagcctga gcgcgagcgt ggcgcgacgc 120
gtgaccatta cctgcaaagc gagccaggat gtgtttaccg cgggtggcgtg gtatcagcag 180
aaaccgggca aagcgccgaa actgctgatt tattgggcga gcacccgcca 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 ccaggcgccg 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> БЕЛОК

<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> БЕЛОК

<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> BEJOK

<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				
					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

 $\langle 211 \rangle$ 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

 $\langle 211 \rangle$ 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> БЕЛКО

<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			
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			
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				325				330			
Ser	Pro	Gly	Lys												

<210> 334

<211> 213

<212> БЕЛОК

<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

037044

```

      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 ctgagcgcga gcgtgggcca tcgctgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataccgg cgtgccgagt 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggeaccgat tttacctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaatttaa 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 cgagcggtt taacattaaa gattattata tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggccagg gcctggaatg gatcgccgc attgatccgg aaaacggcga tattatttat 180
 gatccgaat ttcagggccg cgtgaccatg accaccgata ccagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgcg cagcgatgat accgcggtgt attattgcgc gtatgatgcg 300
 ggcgatccgg cgtggtttac ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt ctcgagc 357

<210> 340

<211> 1395

<212> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 340

atggactgga cctggaggat cctcttcttg gtggcagcag ccacaggagc ccaactccgag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
 tgcaaggcct ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
 ggtcaagggc ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cagcattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc 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 ccctccagca acttcggcac ccagacctac 660
 acctgcaacg tagatcacia gcccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc 780
 ttcccccaa 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 agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1080
 ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccgagg aggagatgac caagaaccag 1140
 gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tacccacagc acatcgccgt ggagtgggag 1200
 agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1260
 tcctttcttc tctacagcaa gctcaccgtg 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 gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccgtt tgaatagtgg ggtcccatca 180
cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacgtt cgggtcaaggc 300
accaagggtg agatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360
gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat 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> БЕЖОК

<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> ДНК

<213> Mus musculus

<400> 344

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcc 60
 agatgtgaca tccagatgac ccagttccca tcctccctgt ctgcatctgt aggtgaccgt 120
 gtcaccatca cttgccgcgc aagtcaggat attagcagct atttaaattg gtatcagcag 180
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgacg tattctactt cccgtttgaa tagtgggggc 240
 ccatcacgct tcagtggcag tggctctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctctg 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
 ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 345

<211> 446

<212> БЕЖОК

<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
 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 ctctggtcac cgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 480
 tggaactcag gcgtcttgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttgty tcgagtgcc accgtgcca gcaccactg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggagggtc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag caggttccgt 900
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcaggggaac 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tcctgtctc cgggtaaa 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 gaaggtctcc 120
 tgcaaggcct ctggttttac ctccaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggccctc 180
 ggtcaagggt ttgagtggat gggctatatc aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
 gagaagttca agggccgtgt cacgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
 gagctgagca gcctgcgctc ttaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
 tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggaactc tggtcaccgt ctctagtgcc 420
 tccaccaagg gcccatcggg ctccccctg 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 tagatcaca gccccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 720
 tgttggtgctc agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 780
 tccccccaa aacccaagga 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 caaaggcgag 1080
 ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccattccggg 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 tctcttctc ctgtcaggaa ctgcagggtg ccaactctgag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg ggtcctcggg gaaggtctcc 120
tgcaaggctt ctggttttac cttcaccgac tatattatgc actgggtgcg tcaggcccct 180
ggccaagggc ttgagtggat gggctatata aacccttata atgatgacac cgaatacaac 240
gagaagttca agggcgtgt caccgattacc gcggacaaat ccacgagcac agcctacatg 300
gagctgagca gctgcgctc tgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgcg ttcgatttat 360
tactacgatg ccccgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcacagt ctcgagc 417

```

<210> 350

<211> 218

<212> БЕЛКО

<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
 atcgccctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagttatat gaattggtag 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcactatg 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
 aatggcgtcc 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> BEJOK

<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 ctctaggcca gagggccacc 120
atgcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggta ctagtatat gaattggtac 180
caacagaaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 240
gagatcccag ccaggtttag tggcactggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 300
cctgtggagg aggaggatat cacaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgttc 360
acgttcggag gggggaccaa gttggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct acccaaaga 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> BEJOK

<213> Mus musculus

<400> 358

Thr Tyr Trp Met Asn

1

5

<210> 359

<211> 17

<212> BENOK

<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> BENOK

<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 ctgggtgaggc ctggaacttc agtgaagttg 60
tcctgtaagg cttctggcta catcttcacc acctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attcatcctt ccgcaagtga aattaggttg 180
gatcagaaat tcaaggacaa ggccacattg actcttgaca aatcctccag cacagcctat 240
atgcacctca gcggcccgac atctgtggat tctgcggtct attactgtgc aagatcaggg 300
gaatgggggt ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctacagccaaa 360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgccccaac taactccatg 420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggttat ttccctgagc cagtgcagtg gacctggaac 480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tcctgcagtc tgacctctac 540
actctgagca gctcagtgac tgtccctccc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc 600
aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt 660
gggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca 720
aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 780
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttcgctc agtcagtgaa 900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtcaacagt 960
gcagcttttc ctgccccat 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> БЕЖОК

<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 cctctctcttg gtagcaacag ctacaggtgt ccaactcccag 60
 gtccaactac agcagcctgg gactgagctg gtgaggcctg gaacttcagt gaagttgtcc 120
 tgtaaggctt ctggctacat cttcaccacc tactggatga actgggtgaa acagaggcct 180
 ggacaaggcc ttgagtggat tggcatgatt catccttccg caagtgaat taggttgat 240
 cagaaattca aggacaaggc cacattgact cttgacaaat cctccagcac agcctatatg 300
 cacctcagcg gcccgcacac tgtggattct gcggtctatt actgtgcaag atcaggggaa 360
 tgggggtcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc agccaaaacg 420
 acacccccat ctgtctatcc actggcccct ggatctgctg cccaaactaa ctccatgggtg 480
 accctgggat gcctgggcaa 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
 tgtaaggctt 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 gaagggtcca 1080
 cagggtgtaca ccattccacc tcccaaggag cagatggcca aggataaagt cagtctgacc 1140
 tgcagtataa cagacttctt cctgaagac attactgtgg agtggcagtg gaatgggcag 1200
 ccagcggaga actacaagaa cactcagccc atcatggaca cagatggctc ttacttcac 1260
 tacagcaagc tcaatgtgca gaagagcaac tgggaggcag gaaatacttt cacctgtct 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 tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggtga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gcgcaagtca ggatattagc agctatttaa attgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct acttcccggt tgaatagtgg ggtcccatca 180
 cgcttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag gatattaaac accctacggt cgtcaaggc 300
 accaaggtgg agatcaaa 318

<210> 366

<211> 120

<212> БЕЖОК

<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
 tcttgcaagg cttctgggtt 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 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
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 ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgca aagcgagcca ggatgtgttt accgcggtgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattgg gcgagcacc gccataaccg cgtgccgagt 180
cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tatagcagct atccgctgac ctttggcggc 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgt 324

<210> 370

<211> 119

<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
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
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
gatecgaaat 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 gaatttacc tgaccattag cagcctgcag 240
ccggaagatt ttgcgacctt ttattgccag cagtggacca ccacctatac ctttggccag 300

```


ggcaccaaaac tggaaattaa acgt

324

<210> 374

<211> 122

<212> БЕЛЖОК

<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 cggcgcgga gtgaaaaaac cggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggctt 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 agggcacctt ggtgaccgtc 360
 tcgagc 366

<210> 376

<211> 107

<212> БЕЛЖОК

<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 acaaaaaccc 120
ggcaaagcac ctaaactcct catttactat acatcaagac tcctctccgg cgttccatca 180
cgattctcag gctccggctc cggcacagat ttcacactca ctatttcctc cctccaacca 240
gaagattttg caacctatta ctgtcaacaa ggcgatacac tcccatacac attcggcggc 300
ggcacaaaag ttgaaattaa a                                     321

```

<210> 378

<211> 123

<212> БЕЛОК

<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 cgtaaagt 60
 tcttgtaaag caagcggata tacatttaca gattacaaca tgcattgggt aagacaagcg 120
 ccaggacaag gattggaatg gatggcgaa attaaccta atagtggagg agcaggctac 180
 aatcaaaaat tcaaaggag agttacaatg acaacagaca caagcacttc aacagcatat 240
 atggaactgc gatcacttag aagcgacgat acagctgtat actattgcgc acgacttggg 300
 tatgatgata tatatgatga ctggtatttc gatgtttggg gccagggaac aacagttacc 360
 gtctctagt 369

<210> 380

<211> 108

<212> БЕЛКО

<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 ccgttggtga 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 tgggtgcagag cggcgccgag gtcaagaaac ctggagcaag cgtaaagggt 60
 agttgcaaag catctggata cacatttacc gactactaca tgaattgggt acgacaagcc 120
 cctggacaaa gacttgaatg gatgggagac attaacctt ataacgacga cactacatac 180
 aatcataaat ttaaaggaag agttacaatt acaagagata catccgcatc aaccgcctat 240
 atggaacttt cctcattgag atctgaagac actgctgttt attactgtgc aagagaaact 300
 gccgttatta ctactaacgc tatggattac tggggtcaag 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
 cccggcaaaag cacctaaatc acttatatac ggcacatcaa 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 acgatgggtac 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 cttctggggg cccatcaagg 180
ttcagcggga gtggatctgg gacagaattc actctcacia tcagcagcct gcagcctgaa 240
gattttgcaa cttattactg tcagcagtgg agtagtgacc cactcacgtt cggcggaggg 300
accaagggtg agatcaaaa                                     318

```

<210> 390

<211> 121

<212> БЕЛЖОК

<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 tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggatt cgacattaag gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatcggaagg gttgatcctg acaatgggtga gactgaattt 180
gccccgaagt tccccggcaa ggtcaccatg accacagaca cgtccatcag cacagcctac 240

```

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagac 300
 tacgatggta cctacacctg gtttccttat tggggccaag ggactctggg 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 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

<220>

<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 Вiasoge 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 вариабельную область легкой цепи, вариабельную 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, эхондроматоз, фиброзная дисплазия, болезнь Гоше, гипопаратиреоз, 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 гиперпаратиреозидизм, синдромы семейного гиперпаратиреозидизма, 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 Кляйнфельтера, 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 костной массы 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 PSRFGSGSG TQFTLTISGV QCADAATYYC QGAYNDVIYA
101 FGGGTEVVVK RTDAAPTYSI FPPSSEQLTS GGASVVCFLN NFYPKDINVK
151 WKIDGSEKQN GVLNSWTDQD SKDSTYSMSS TLTLTRDEYE RHNSYTCEAT
201 HKTSTSPIVK SFNRNEC

```

B.

```

1  QSLEESGGRL VTPGTFLTIT CTASGFSLS YWMNWVRQAP GEGLEWIGTI
51  DSGGRTDYAS WAKGRFTISR TSTMDLKMT SLTTGDTARY FCARNWNLWG
101 QCTLVTVSSA STKGPSVYPL APGSAQTNS MVTLCGLVK YFPEFVTVTW
151 NSGSLSSGVH TFPVLQSDL YTLSSSVTVP SSTWPSETVT CNVAHPASST
201 KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT LTPKVTCTVVV
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 LICSSASSSVS FVDWFQOKPG TSPKRWIYRT
51 SNLGFVGPAP FSGGGSGTSH SLTISRMEAE DAATYQCQR STYPTTFGAG
101 TKLELKRADA APTVSIFPPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID
151 GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLTL TKDEYERHNS YTCEATHKTS
201 TSPIVKSFNR NEC

```

B.

```

1 QVTLKESGPG ILQPSQTLST TCSFSGFSLT TSGMGVGWIR HPSGKNLEWL
51 AHIWDDVKR YNPVLKSRLT ISKDTSNSQV FLKIANVDTA DTATYYCARI
101 EDFDYDEEY AMDYWGQTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELP MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TRGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI
401 DTDGSYFVYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHTE KSLSHSPGK

```

Фиг. 2

A.

```

1 DIVLTQSPAS LTVSLGLRAT ISCKASQSD YDGSYMWY QOKPGQPPKL
51 LIYAASNLES GIPARFSGNG SGTDFTLNIH PVEEDAVTY YCQSNEDPW
101 TFGGGTKLEI KRADAAPTVS IFPPSEQLT SGGASVVCFL NNFYPKDINV
151 KWKIDGSEKQ NGVLNSWTDQ DSKDSTYSMS STLTLTKDEY ERHNSYTCEA
201 THKTSTSPIV KSFNRNEC

```

B.

```

1 EVQLQSGPE LVKPGTSVKM SCKASGYTFT DCYMNWVKQS HGKLEWIGD
51 INPPNGGTTY NQKFKGKATL TVDKSSSTAY MQLNSLTSDD SAVYYCARSH
101 YFDGRVFPD AMDYWGQTS VIVSSAKTTP PSVYPLAPGS AAQTNSMVTL
151 GCLVKGYFPE PVTVTWNSGS LSSGVHTFPA VLQSDLYTSL SSVTVPSSTW
201 PSETVTCNVA HPASSTKVDK KIVPRDCGCK PCICTVPEVS SVFIFPPKPK
251 DVLITITLTPK VTCVVVDISK DDPEVQFSWF VDDVEVHTAQ TQPREEQFNS
301 TFRSVSELP MHQDWLNGKE FKCRVNSAAF PAPIEKTISK TRGRPKAPQV
351 YTIPPPKEQM AKDKVSLTCM ITDFFPEDIT VEWQWNGQPA ENYKNTQPI
401 DTDGSYFIYS KLVNQKSNWE AGNTFTCSVL HEGLHNHTE KSLSHSPGK

```

Фиг. 3

A.

```

1 DVQMIQSPSS LSASLGDIVT MTCQASQGTS INLNWFQOKP GKAPKLLIYG
51 SSNLEDGVPS RFSGSRIGTD FTLTISSLED EDLATYFCLQ HSYLPYTFGG
101 GTKLEIKRAD AAPTVSIFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI
151 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT
201 STSPIVKSFN RNEC

```

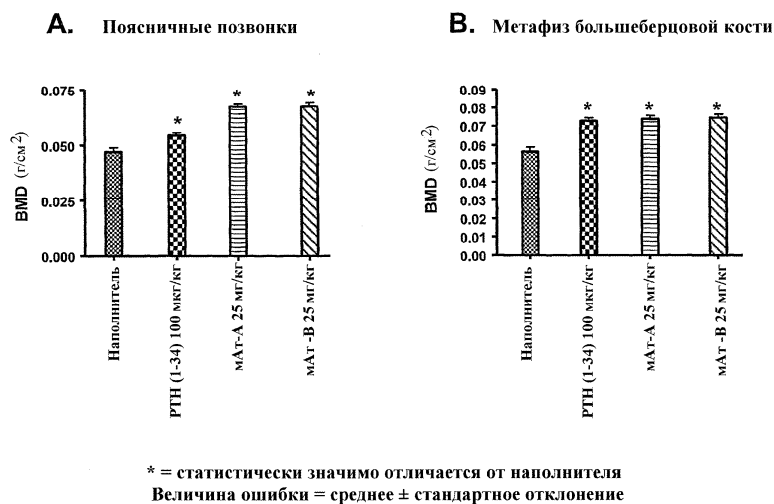
B.

```

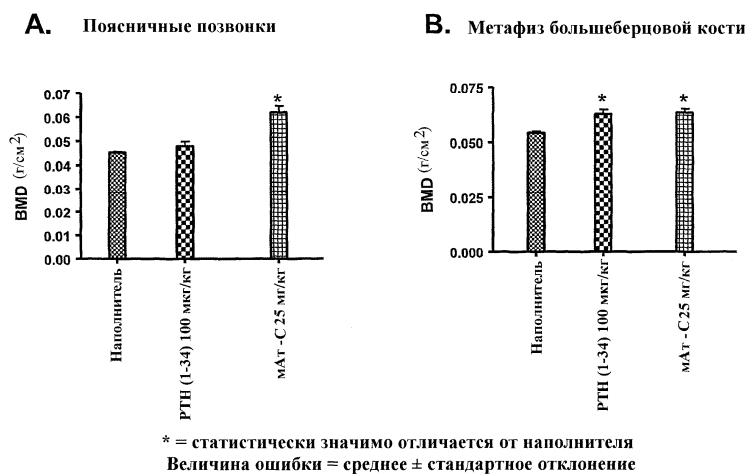
1 EVQLQQSGPE LVTPGASVKI SCKASGYTFT DHYMSWVKQS HGKSLEWIGD
51 INPYSGETTY NQKFKGTATL TVDKSSSIAY MEIRGLTSED SAVVYCARD
101 YDASPFAYWG QGTLVTVSAA KTTPPSVYPL AFGSAAQTNS MVTLCCLVKG
151 YFPEPVTVTW NSGSLSSGVH TFPVQLQSDL YTLSSSVTVF SSTWPESETVT
201 CNVAHPASST KVDKKIVPRD CGCKPCICTV PEVSSVFIFP PKPKDVLIT
251 LTPKVTCTVV DISKDDPEVQ FSWFVDDVEV HTAQQTQFREE QFNSTFRSVS
301 ELPIMHQDWL NGKEFKCRVN SPAFPAPIEK TISKTKGRPK APQVYTIPPP
351 KEQMAKDKVS LTCMITDFFP EDITVEWQWN GQPAENYKNT QFIMDTDGSY
401 FIYSKLVNQK SNWEAGNTFT CSVLHEGLHN HHTKSLSHS PGK

```

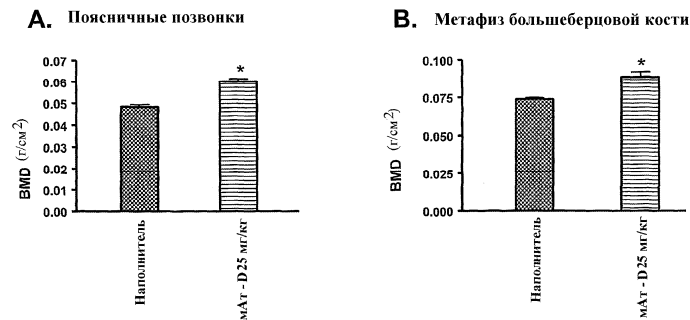
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



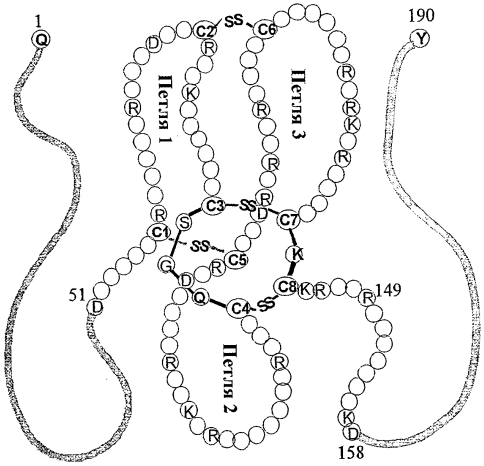
* = статистически значимо отличается от наполнителя
Величина ошибки = среднее ± стандартное отклонение

Фиг. 7

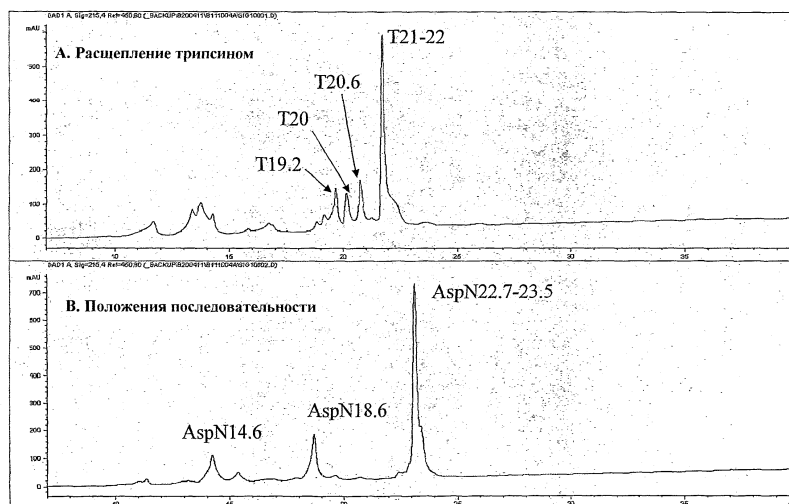
```
1  QGWQAFKNDА TEIIPELGEY PEPPPELENN KTMNRAENGГ RPPHHPFETK
51  DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAKPVTEL VCSGQCGPAR .LLPNAIGRGK
      C1          C2          C3  C4
101 WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF
      C5          C6          C7  C8
151 HNQSELKDFG TEAARPQKGR KPRPRARSAK ANQAELENAY
```

```
1  CAGGGGTGGC AGGCGTTCAA GAATGATGCC ACGGAAATCA TCCCCGAGCT
51  CGGAGAGTAC CCCGAGCCTC CACCGGAGCT GGAGAACAAC AAGACCATGA
101 ACCGGGCGGA GAACGGAGGG CGGCCTCCCC ACCACCCCTT TGAGACCAAA
151 GACGTGTCCG AGTACAGCTG CCGCGAGCTG CACTTCACCC GCTACGTGAC
201 CGATGGGCGG TGCCGCAGCG CCAAGCCGGT CACCGAGCTG GTGTGCTCCG
251 GCCAGTGCCG CCCGGCGCGC CTGCTGCCCA ACGCCATCGG CCGCGGCAAG
301 TGGTGGCGAC CTAGTGGGCG CGACTTCGGC TGCATCCCCG ACCGTACCG
351 CGCGCAGCGC GTGCAGCTGC TGTGTCCCGG TGGTGAGGCG CCGCGCGCGC
401 GCAAGGTGCG CCTGGTGGCC TCGTGCAAGT GCAAGCGCCT CACCGCTTC
451 CACAACCAGT CGGAGCTCAA GGAATTCGGG ACCGAGGCCG CTCGGCCGCA
501 GAAGGGCCGG AAGCCGCGGC CCCGCGCCCG GAGCGCCAAA GCCAACCAGG
551 CCGAGCTGGA GAACGCCTAC
```

Фиг. 8



Фиг. 9



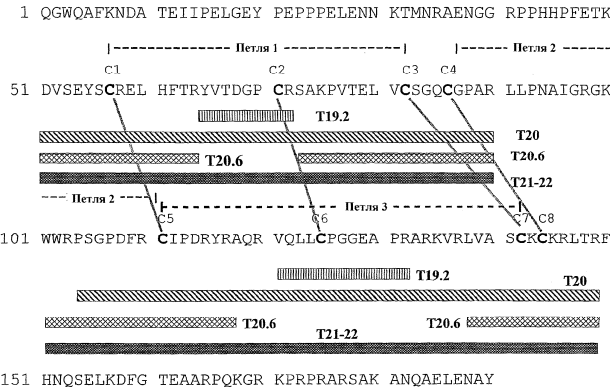
Фиг. 10

Пептиды	Положения последовательности	Наблюдаемая масса	Последовательность
T19.2	65-72	2146.34	1. YVTDGP CR (910) C2
	121-132	(2145.8)	2. VQLLCPGGEA PR (1239) C6
T20	51-90	9620.8 (MALDI); 9638.41 (ESI-MS) (4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR
	104-149	(5226.2)	2. PSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLT R
T20.6	51-64	7105.7 (MALDI); 7122.0 (ESI-MS) 3944.5	1. DVSEYSCREL HFTR (1740.9) C1
	101-117		2. WWRPSGPPFR CIPDRYR (2206.6) C5
	73-90	3177.0	3. SAKPVTELVC SGQCGPAR (1802.2) C3,C4
	138-149		4. LVASCKCKRL TR (1378.5) C7,C8
T21-22	51-90	10,147 (MALDI); 10170.3 (ESI-MS) (4419.1)	1. DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR
	101-149	(5754.8)	2. WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTR

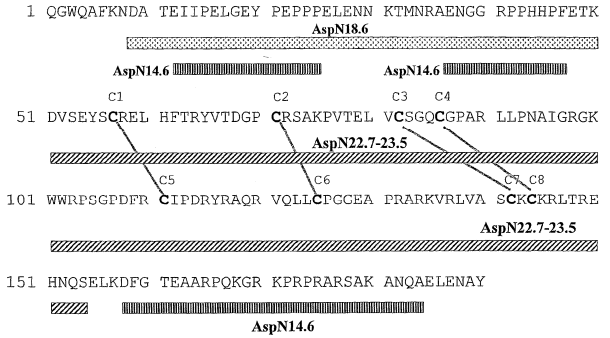
Фиг. 11

Пептиды	Положения последовательности	Наблюдаемая масса	Последовательность
AspN14.6	34-47	1245.5	ENGGRPPHHPF
	12-25	1585.4	EIIPELGFTY EPPF
	158-184	2964.5	DFGTEAARFQ KGRKPRPRAR SAKANQA
AspN18.6	9-50		DATEIIEPLG EYEPPELE NNKTMNRAEN GGRPPHHPFE ТК (гликопептид)
AspN22.7-23.5	51-154	11,740	DVSEYSCREL HFTRYVTDGP CRSAPVTEL VCSGQCGPAR LLPNAIGRGK WWRPSGPDFR CIPDRYRAQR VQLLCPGGEA PRARKVRLVA SCKCKRLTRF HNQS

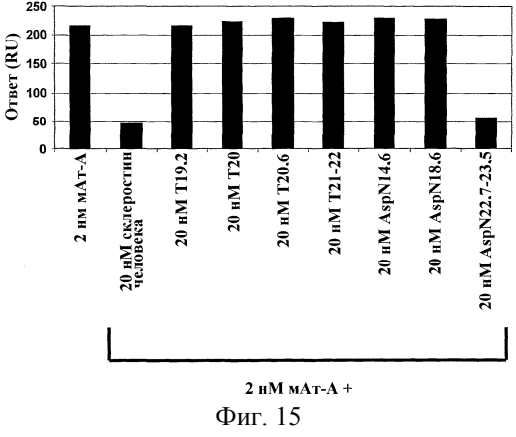
Фиг. 12



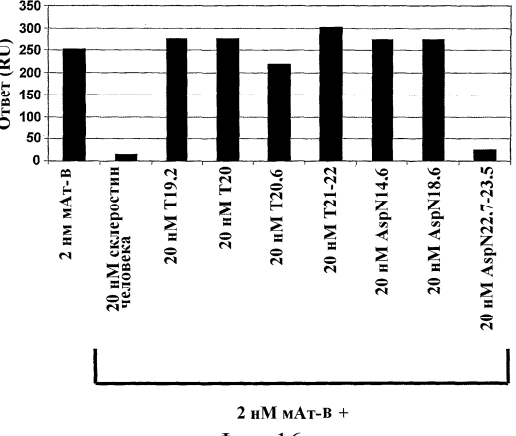
Фиг. 13



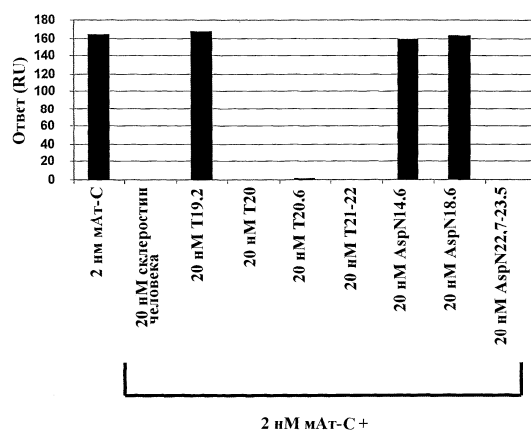
Фиг. 14



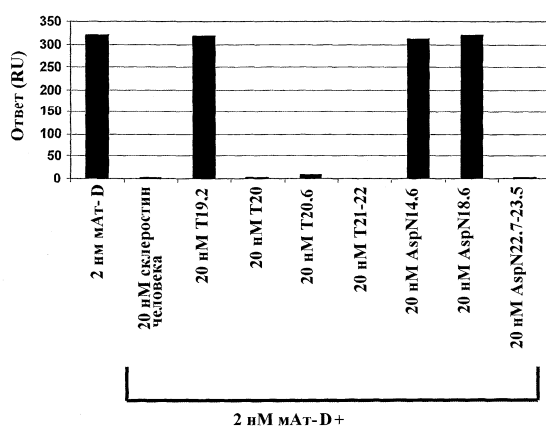
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



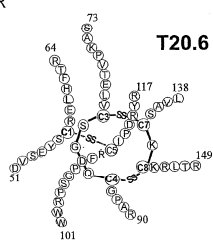
Фиг. 18

А. Эпитоп пептид 2 для МАТ-А и МАТ-В

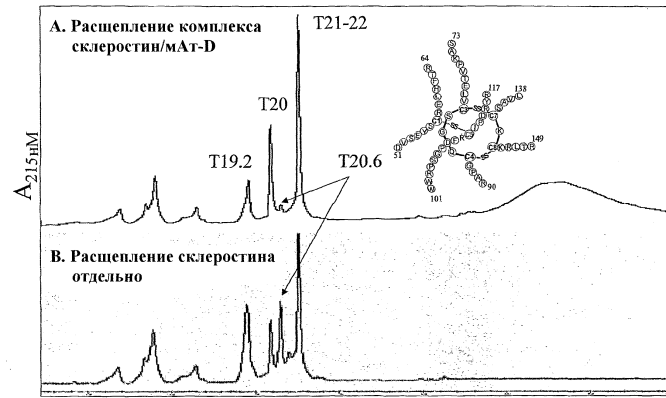
C4GPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRC5

В. Эпитоп T20.6 для МАТ-С и МАТ-Д

DVSEYSC1RELHFTR SAKPVTELVLC3SGQC4GPAR
 WWRPSGPDFRC5IPDRYR LVASC7KC8KRLTR



Фиг. 19

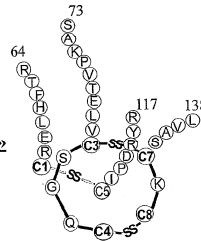


Фиг. 20

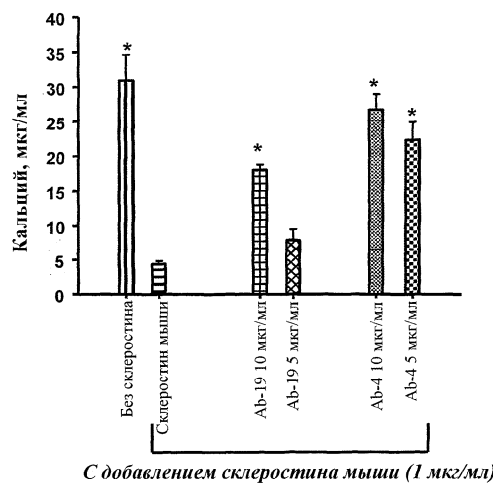
Эпитоп «производный 1 от T20.6 (цистиновый узел + 4 плеча)» для мАт-Д



«Производный 1 от T20.6
(цистиновый узел + 4 плеча)»

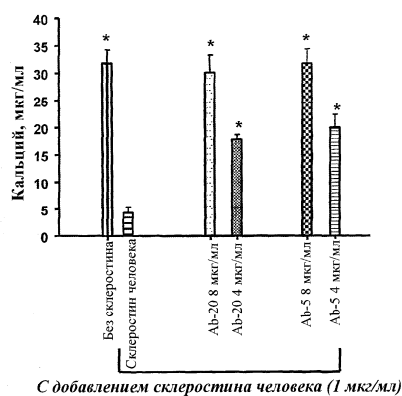


Фиг. 21



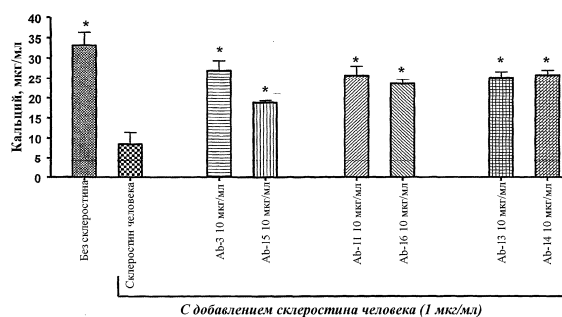
* = статистически значимо отличается от группы, получавшей склеростин мыши
Величина ошибки = среднее ± стандартное отклонение

Фиг. 22



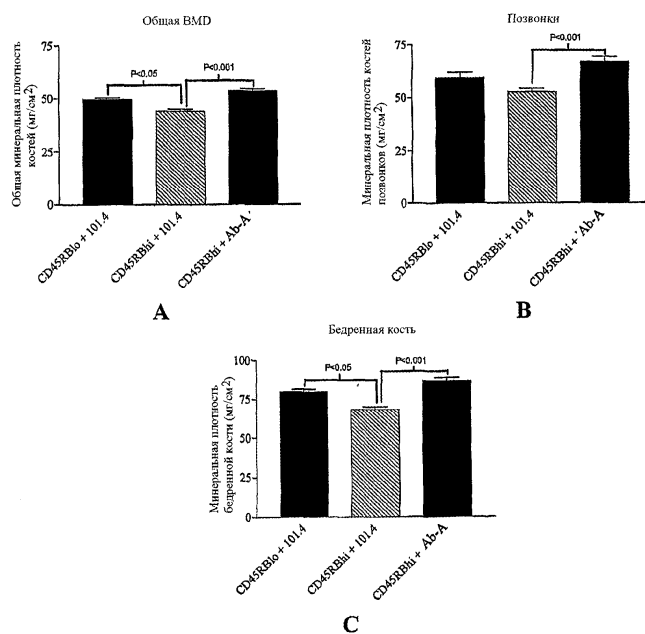
* = статистически значимо отличается от группы, получавшей склеростин
мышь
Величина ошибки = среднее $\pm$ стандартное отклонение

Фиг. 23



* = статистически значимо отличается от группы, получавшей склеростин человека
Величина ошибки = среднее $\pm$ стандартное отклонение

Фиг. 24



Фиг. 25

