1. Nukleotido molekulė, apimanti genų inžinerijos būdu sukonstruotą imunoglobulino sunkiosios grandinės įvairovės (DH) regioną („sukonstruotas DH regionas“), apimantį:

(i) sukonstruotą DH geno segmentą, apimantį DH geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS ("sukonstruotas DH geno segmentas") ir

(ii) nepertvarkytą DH geno segmentą, supamą iš jo 5' krašto- pirmosios 12 bazių porų RSS, o iš 3' krašto- antrosios 12 bazių porų RSS ("nepertvarkytas DH geno segmentas"),

kur (i) sukonstruotas DH geno segmentas ir (ii) nepertvarkytas DH geno segmentas yra funkcionaliai susieti taip, kad (i) sukonstruotas DH geno segmentas ir (ii) nepertvarkytas DH geno segmentas gali dalyvauti DH-DH rekombinacijos įvykyje pagal 12/23 taisyklę,

kur nukleotido molekulė yra tinkama graužiko, turinčio genų inžinerijos būdu sukonstruotą DH regioną, išvedimui, ir,

pasirinktinai, kur sukonstruotas DH regionas apima tik žmogaus DH geno segmentus.

 2. Nukleotido molekulė pagal 1 punktą, kur nukleotido molekulė papildomai apima:

(a) bent vieną nepertvarkytą imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamojo (VH) geno segmentą („nepertvarkytas VH geno segmentas"), kuris yra priešais sukonstruotą DH regioną ir yra funkcionaliai susietas su juo;

(b) bent vieną nepertvarkytą imunoglobulino sunkiosios grandinės jungties (JH) geno segmentą („nepertvarkytas JH geno segmentas"), kuris yra už sukonstruoto DH regiono ir yra funkcionaliai susietas su juo

arba

(c) (a) ir (b) punktų derinį.

 3. Nukleotido molekulė pagal 2 punktą, kur:

(a) bent vienas nepertvarkytas VH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus VH6-1 geno segmentą, bent vienas nepertvarkytas JH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą arba jų derinį;

(b) bent vienas nepertvarkytas JH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus JH4 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH5 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą;

(c) bent vienas nepertvarkytas JH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus JH1 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH2 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH3 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH4 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH5 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą, pasirinktinai, kur nepertvarkytas žmogaus JH1 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH2 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH3 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH4 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH5 geno segmentas ir nepertvarkytas žmogaus JH6 genų segmentas yra gonocitų linijos konfigūracijos; ir/arba

(d) bent vienas nepertvarkytas VH geno segmentas apima visą funkcionalių nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinį, besitęsiantį tarp ir apimantį nepertvarkytą žmogaus VH3-74 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus VH1-6 geno segmentą („visas funkcionalių nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinys"), pasirinktinai, kur visas funkcionalių nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinys yra gonocitų linijos konfigūracijos.

 4. Nukleotido molekulė pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, kur:

(a) nukleotido molekulė papildomai apima vieną ar daugiau funkcionalių graužiko Adam6 genų, pasirinktinai, kur vienas ar daugiau funkcionalių graužiko Adam6 genų yra išsidėstę tarp žmogaus VH1-2 geno segmento ir žmogaus VH6-1 geno segmento ir/arba pakeičia žmogaus Adam6 geną;

(b) sukonstruotas DH geno segmentas apima 23 bazių porų RSS, esančią betarpiškai greta DH geno segmento 5'-galo;

(c) sukonstruotas DH geno segmentas apima 23 bazių porų RSS, esančią betarpiškai greta DH geno segmento 3'-galo;

(d) sukonstruotas DH geno segmentas apima:

(i) žmogus DH3-3 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH3-3 geno segmento 5'-galo;

(ii) žmogus DH2-2 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH2-2 geno segmento 3'-galo;

(iii) žmogus DH2-8 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH2-8 geno segmento 3'-galo;

(iv) žmogaus DH2-15 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH2-15 geno segmento 3'-galo; arba

(v) bet kokį (i)–(iv) derinį;

(e) nukleotido molekulė apima nukleotidų seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 52, arba apima nukleotidų seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 61;

(f) nukleotido molekulė apima nukleotidų seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 70;

(g) nukleotido molekulė apima nukleotidų seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 71; ir/arba

(h) nukleotido molekulė apima nukleotidų seką, nurodytą kaip SEQ ID Nr. 72.

 5. Nukleotido molekulė pagal bet kurį iš 1-4 punktų, apimanti funkcionaliai sujungtus kryptimi nuo 5’ link 3’:

(a) bent vieną nepertvarkytą žmogaus VH geno segmentą,

(b) sukonstruotą DH regioną, kur sukonstruotas DH geno segmentas apima žmogaus DH3-3 geno segmentą, esantis betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta žmogaus DH3-3 geno segmento 5' galo ir

(c) bent vieną nepertvarkytą žmogus JH geno segmentą.

6. Nukleotido molekulė pagal bet kurį iš 1-4 punktų, apimanti funkcionaliai sujungtus kryptimi nuo 5’ link 3’:

(a) bent vieną nepertvarkytą žmogaus VH geno segmentą,

(b) sukonstruotą DH regioną, kur sukonstruotas DH geno segmentas apima žmogaus DH2 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta žmogaus DH2 geno segmento 3' galo, pasirinktinai, kur:

(i) sukonstruotas DH geno segmentas apima žmogaus DH2-2 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS;

(ii) sukonstruotas DH geno segmentas apima žmogaus DH2-8 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS;

(iii) sukonstruotas DH geno segmentas apima žmogaus DH2-15 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS; arba

(iv) bet kokį jų derinį ir

(c) bent vieną nepertvarkytą žmogus JH geno segmentą.

7. Nukleotido molekulė pagal 5 arba 6 punktą, kur:

(a) bent vienas nesutvarkytas žmogus VH geno segmentas apima kryptimi nuo 5' link 3' nepertvarkytą žmogaus VH1-2 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus VH6-1 geno segmentą, kur nukleotidas papildomai apima vieną ar daugiau funkcionalių graužiko Adam6 genų tarp nepertvarkyto žmogaus VH1-2 geno segmento ir nepertvarkyto žmogaus VH6-1 geno segmento, ir kur nepertvarkytas žmogaus VH1-2 geno segmentas, vienas ar daugiau funkconalių graužiko Adam6 genų ir nepertvarkytas žmogaus VH6-1 geno segmentas yra betarpiškai greta vienas kito;

(b) bent vienas nepertvarkytas žmogaus VH geno segmentas apima visą funkcionalių nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinį, pasirinktinai, kur visas funkcionalių nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinys yra gonocitų linijos konfigūracijos; ir/arba

(c) bent vienas nepertvarkytas žmogus JH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą, pasirinktinai, kur:

(i) bent vienas nepertvarkytas žmogus JH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus JH4 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH5 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą; ir/arba

(ii) kur bent vienas nepertvarkytas žmogus JH geno segmentas apima nepertvarkytą žmogaus JH1 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH2 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH3 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH4 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH5 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą, papildomai, pasirinktinai, kur nepertvarkytas žmogaus JH1 geno segmentas, nepertvarkytas JH2 geno segmentas, nepertvarkytas JH3 geno segmentas, nepertvarkytas JH4 geno segmentas, nepertvarkytas JH5 geno segmentas ir nepertvarkytas JH6 geno segmentas yra gonocitų linijos konfigūracijos.

 8. Nukleotido molekulė pagal bet kurį iš 1-7 punktų, papildomai apimanti:

(a) jos 3' gale - imunoglobulino sunkiosios grandinės pastovujį (CH) regioną ar jo dalį;

(b) jos 3' gale - graužiko CH regioną arba jo dalį;

(c) jos 3' gale - graužiko CH regioną arba jo dalį, apimantį graužiko introninio stipriklio regioną ir graužiko IgM geną; ir/arba

(d) vaisto atrankos kasetę, išsidėsčiusią priešais sukonstruotą DH geno segmentą, pasirinktinai, kur vaisto atrankos kasetė yra supama vienos ar daugiau vietai specifinių rekombinacijos sričių.

9. Nukreipimo vektorius, apimantis nukleotido molekulę pagal bet kurį iš 1-8 punktų, apimančią 5' ir 3' “homologijos rankas”, sukonfigūruotas taip, kad būtų galima homologinė rekombinacija su imunoglobulino sunkiosios grandinės seka endogeniniame graužiko imunoglobulino sunkiosios grandinės lokuse, kur, pasirinktinai, imunoglobulino sunkiosios grandinės seka apima žmogaus arba humanizuotą imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamą regioną.

 10. Imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamo regiono modifikavimo būdas, skirtas DH-DH rekombinacijos suprojektavimui, šis būdas apima:

(a) imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamos grandinės sekos, apimančios DH regioną, apimantį vieną ar daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų, gavimą, kur kiekvienas nepertvarkytas DH geno segmentas iš 5' krašto yra supamas pirmosios 12 bazių porų RSS, o iš jo 3' krašto - antrosios 12 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur vienas ar daugiau nepertvarkyti DH geno segmentai apima bent vieną nepertvarkytą žmogaus DH geno segmentą, papildomai pasirinktinai, kur bent vienas nepertvarkytas žmogaus DH geno segmentas apima visus funkcionalius žmogaus DH geno segmentus, besitęsiančius tarp ir apimančius nepertvarkytą žmogaus DH1-1 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus DH7-27 geno segmentą, pasirinktinai, kur visi funkcionalūs žmogaus DH geno segmentai yra gonocitų linijos konfigūracijos, ir

(b) sukonstruotą DH regioną, kuris papildomai apima bent vieną sukonstruotą DH geno segmentą, kur sukonstruotas DH geno segmentas apima DH geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS,

kur gautas sukonstruotas DH regionas, sukonstruotas DH geno segmentas ir bent vienas iš vieno ar daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų yra funkcionaliai susieti ir gali dalyvauti DH-DH rekombinacijos įvykyje pagal 12/23 taisyklę,

pasirinktinai, kur gautas sukonstruotas DH regionas apima tik žmogaus DH geno segmentus.

11. Būdas pagal 10 punktą, kur DH regionas pagal 10(a) punktą, apima du arba daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų, kurių kiekvienas iš 5' krašto yra supamas pirmosios 12 bazių porų RSS, o iš 3' krašto - antrosios 12 bazių porų RSS, ir

kur konstravimas apima

(a) bent vieno iš dviejų ar daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų pakeitimą sukonstruotu DH geno segmentu tokiu, kaip apibrėžta 10 (b) punkte,

(b) bent vieno iš dviejų ar daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų pirmosios 12 bazių porų RSS arba antrosios 12 bazių porų RSS pakeitimą 23 bazių porų RSS, arba

(c) (a) ir (b) punktų derinį,

pasirinktinai, kur imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamos grandinės seka papildomai apima JH regioną, apimantį bent vieną nepertvarkytą JH geno segmentą,

kur JH regionas yra funkcionaliai susietas su DH regionu, ir

kur bent vieno iš dviejų ar daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų pakeitimas sukonstruotu DH geno segmentu, tokiu, kaip apibrėžta 10(b) punkte, apima bent vieno nepertvarkyto JH genų segmento panaikinimą,

toliau pasirinktinai, kur JH regionas apima visą žmogaus gonocitų linijos JH geno segmentų rinkinį, apimantį nepertvarkytą žmogaus JH1 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH2 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH3 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH4 geno segmentą, nepertvarkytą žmogaus JH5 geno segmentą ir nepertvarkytą žmogaus JH6 geno segmentą, pasirinktinai, kur nepertvarkytas žmogaus JH1 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH2 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH3 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH4 geno segmentas, nepertvarkytas žmogaus JH5 geno segmentas ir nepertvarkytas žmogaus JH6 genų segmentas yra gonocitų linijos konfigūracijos, ir

kur bent vieno gonocitų linijos JH geno segmento panaikinimas apima nepertvarkyto žmogaus JH1 geno segmento, nepertvarkyto žmogaus JH2 geno segmento ir nepertvarkyto žmogaus JH3 geno segmento panaikinimą, ir, papildomai pasirinktinai, nepertvarkyto žmogaus JH4 geno segmento ir nepertvarkyto žmogaus JH5 genų segmento panaikinimą.

12. Būdas pagal 10 arba 11 punktą, kur:

(a) sukonstruotas DH geno segmentas toks, kaip apibrėžta 10(b) punkte, apima

(i) žmogaus DH3-3 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH3-3 geno segmento 5'-galo,

(ii) žmogaus DH2-2 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH2-2 geno segmento 3'-galo,

(iii) žmogaus DH2-8 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH2-8 geno segmento 3'-galo,

(iv) žmogaus DH2-15 geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur 23 bazių porų RSS yra betarpiškai greta DH2-15 geno segmento 3'-galo, arba

(v) bet kokį (i)–(iv) derinį;

(b) konstravimas apima DH regiono labiausiai 3' nepertvarkyto DH geno segmento taip, kaip apibrėžta 10(a) punkte, pakeitimą sukonstruotu DH geno segmentu pagal 10(b) punktą; ir/arba

(c) konstravimas apima bent vieno iš vieno ar daugiau nepertvarkytų DH geno segmentų, atitinkančių sukonstruotą DH geno segmentą tokį, kaip apibrėžta 10(b) punkte, pakeitimą modifikuotu DH geno segmentu, tokiu, kaip apibrėžta 10(b) punkte.

 13. Imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusas, apimantis nukleotido molekulę pagal bet kurį iš 1-8 punktų, nukreipimo vektorių pagal 9 punktą arba imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamą regioną, modifikuotą pagal bet kurio iš 10-12 punktų būdą.

14. Graužiko genomas, apimantis nukleotido molekulę pagal bet kurį iš 1-8 punktų, nukreipimo vektorių pagal 9 punktą, imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamą regioną, modifikuotą pagal bet kurio iš 10-12 punktų būdą, arba imunoglobulino sunkiosios grandinės lokusą, pagal 13 punktą, kur graužiko genomas, pasirinktinai, yra graužiko gonocitų linijos genomas.

 15. Graužiko genomas pagal 14 punktą, kur graužiko genomas apima imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamą regioną, kuris apima:

(a) nepertvarkytus VH geno segmentus,

(b) sukonstruotą DH regioną, kur, pasirinktinai, sukonstruotas DH regionas apima tik žmogaus DH geno segmentus, ir

(c) nepertvarkytus JH geno segmentus,

kur (a)-(c) yra funkcionaliai sujungti taip, kad po rekombinacijos, imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamas regionas apima pertvarkytą sunkiosios grandinės kintamo regiono seką, koduojančią imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamą domeną, kur, pasirinktinai, pertvarkyta sunkiosios grandinės kintamo regiono seka susiformuoja po VH(DH-DH)JH rekombinacijos įvykio,

pasirinktinai, kur:

(aa) sukonstruotas DH geno segmentas apima DH segmentą, esantį betarpiškai greta 3' 23 bazių porų RSS;

(bb) sukonstruoti DH geno segmentai apima DH geno segmentą, esantį betarpiškai greta 5' 23 bazių porų RSS;

(cc) imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamas regionas yra žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamas regionas, apimantis tik žmogaus VH genų segmentus, žmogaus DH genų segmentus ir žmogaus JH geno segmentus, pasirinktinai, kur žmogaus imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamas regionas yra funkcionaliai susietas su CH regionu, papildomai pasirinktinai, kur CH regionas yra endogeninis CH regionas, pasirinktinai, endogeniniame imunoglobulino sunkiosios grandinės lokuse;

(dd) nepertvarkyti VH genų segmentai apima visą funkcionalų nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinį, pasirinktinai, kur visas funkcionalių nepertvarkytų žmogaus VH geno segmentų rinkinys yra gonocitų linijos konfigūracijos;

(ee) nepertvarkyti JH geno segmentai apima žmogaus JH6 geno segmentą; ir/arba

(ff) (i) graužiko genome nėra endogeninio Adam6 geno; arba  
(ii) graužiko genomas papildomai apima vieną ar daugiau graužiko Adam6 genų, kur, pasirinktinai:

vienas ar daugiau graužiko Adam6 genų apima endogeninį graužiko Adam6 geną;

vienas ar daugiau graužiko Adam6 genų yra įterpti tarp dviejų žmogaus VH geno segmentų, pasirinktinai, kur vienas ar daugiau graužiko Adam6 genų yra įterpti tarp nepertvarkyto žmogaus VH1-2 geno segmento ir nepertvarkyto žmogaus VH6-1 geno segmento,

vienas ar daugiau graužiko Adam6 genų yra įterpti į žmogaus Adam6 pseudogeno vietą; ir/arba

vienas ar daugiau graužiko Adam6 genų yra įterpti tarp nepertvarkyto žmogaus VH geno segmento ir nepertvarkyto žmogaus DH geno segmento.

 16. Graužiko genomas pagal 14 arba 15 punktą, kur:

(a) graužiko genomas papildomai apima galinį deoksinukleotidilo transferazės geną;

(b) graužiko genomas yra b e s i s k i r i a n t i s **tuo**, kad jis yra homozigotinis sukonstruotam DH regionui arba graužiko genomas yra b e s i s k i r i a n t i s **tuo**, kad jis yra heterozigotinis sukonstruotam DH regionui; ir/arba

(c) graužiko genomas yra žiurkės arba pelės genomas.

17. Graužiko ląstelė, apimanti graužiko genomą pagal bet kurį iš 14-16 punktų, kur, pasirinktinai, graužiko ląstelė yra žiurkės arba pelės ląstelė.

18. Graužiko ląstelė pagal 17 punktą, kur graužiko ląstelė yra graužiko embrioninė kamieninė ląstelė.

19. Graužikas, gautas iš graužiko embrioninės kamieninės ląstelės pagal 18 punktą, kur graužikas savo gonocitų linijoje apima graužiko genomą.

20. Graužikas pagal 19 punktą, kur:

(a) graužikas papildomai apima somatinį genomą, apimantį pertvarkytos sunkiosios grandinės VH(DHA-DHB)JH koduojančią seką,

pasirinktinai, kur pertvarkyta sunkiosios grandinės VH(DHA-DHB)JH koduojanti seka yra funkcionaliai susieta su IgM pastoviojo regiono geno seka ir/arba, kur DHA arba DHB yra gauti iš sukonstruoto DH geno segmento arba jo dalies, ir DHA arba DHB bent 9 bazių poros yra identiškos sukonstruoto DH geno segmento bent 9 bazių poroms; ir/arba

(b) bent 95% visų graužiko pertvarkytų sunkiosios grandinės VDJ koduojančių sekų CDR3 ilgis yra ne mažesnis kaip 10 aminorūgščių, pasirinktinai, kur bent 70% visų graužiko pertvarkytų sunkiosios grandinės VDJ genų sekų CDR3 ilgis yra ne mažesnis kaip 11 aminorūgščių, pasirinktinai, kur bent 15% visų graužiko sunkiosios grandinės VDJ genų sekų CDR3 ilgis yra ne mažesnis kaip 14 aminorūgščių, papildomai pasirinktinai, yra b e s i s k i r i a n t i s **tuo**, kad graužikas pasižymi bent 3 kartus didesniu DH-DH rekombinacijos dažniu, palyginti su DH-DH rekombinacijos dažniu etaloniniame graužike.

21. Graužiko, kurio genomas apima sukonstruotą DH regioną, išvedimo būdas, šis būdas apima:

(A) graužiko gavimą iš embrioninės kamieninės ląstelės pagal 18 punktą, arba

(B)

a) graužiko embrioninės kamieninės ląstelės genomą modifikavimą taip, kad apimtų DNR fragmentą, apimantį vieną ar daugiau sukonstruotų DH geno segmentų, kurių kiekvienas apima DH geno segmentą, esantį betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur DNR fragmentas apima nukleotido molekulę pagal bet kurį iš 1-8 punktų, nukreipimo vektorių pagal 9 punktą, imunoglobulino sunkiosios grandinės kintamą regioną, modifikuotą pagal bet kurio iš 10-12 punktų būdą arba imunoglobulino sunkiąją grandinę pagal 13 punktą, ir

b) graužiko išvedimą, naudojant modifikuotą graužiko embrioninę kamieninę ląstelę pagal (B)(a).

 22. Būdas pagal 21 punktą, kur graužikas yra žiurkė arba pelė.

 23. Antikūno arba jį koduojančios nukleorūgšties gamybos būdas, apimantis

graužiko imunizavimą antigenu, kur graužikas apima gonocitų linijos genomą, apimantį sukonstruotą DH regioną, kuris apima vieną ar daugiau sukonstruotų DH geno segmentų, kurių kiekvienas yra betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, pasirinktinai, kur graužikas yra graužikas pagal bet kurį iš 19-20 punktų arba yra išvestas pagal 21 punktą, ir

leidimą kilti imuniniam atsakui į antigeną graužike, įskaitant antikūno, kuris suriša antigeną, arba jį koduojančios nukleorūgšties, susidarymą,

pasirinktinai, kur:

(a) būdas yra toks, kuris papildomai apima antikūno arba jį koduojančios nukleorūgšties gavimą iš graužiko arba graužiko ląstelės, kur graužiko ląstelė yra B ląstelė arba hibridoma;

(b) vienas ar daugiau sukonstruotų DH geno segmentų, kurių kiekvienas yra betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, apima DH geno segmentą, funkcionaliai susietą su 5' 23 bazių porų RSS;

(c) vienas ar daugiau sukonstruotų DH geno segmentų, kurių kiekvienas yra betarpiškai greta 23 bazių porų RSS, apima DH geno segmentą, funkcionaliai susietą su 3' 23 bazių porų RSS; ir/arba

(d) graužikas yra žiurkė arba pelė.