

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016783

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2012.07.30

(51) Int. Cl. A61K 39/395 (2006.01)

(21) Номер заявки

201000238

(22) Дата подачи заявки

2008.07.24

(54) АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ ДЛЯ IL-18 РЕЦЕПТОРА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 60/951,691; 60/951,692; 61/073,142

(56) US-A1-20040023336

(32) 2007.07.24; 2007.07.24; 2008.06.17

US-A1-20040018198

(33) US

WO-A1-0127279

(43) 2010.08.30

US-A1-20070025992

(86) PCT/US2008/071047

US-A1-20030059937

(87) WO 2009/015284 2009.01.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Смит Дирк Е., Симз Джон Е., Макгрю
Джеффри Т., Кубин Марек З. (US),
Кочрейн Дункан, Конрой Луиз (GB)

(74) Представитель:

Дементьев В.Н. (RU)

(57) Изобретение включает антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора и кодирующие их полинуклеотиды. Также включаются векторы экспрессии и содержащие их клетки-хозяева для продуцирования антигенсвязывающих белков. Кроме того, включаются композиции и способы диагностики и лечения заболеваний, опосредуемых IL-18 рецептором.

B1

016783

016783
B1

I. Область, к которой относится изобретение

Данное изобретение включает антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора и кодирующие их полинуклеотиды, а также экспрессирующие векторы и содержащие их клетки-хозяева для продуцирования антигенсвязывающих белков. Кроме того, изобретение включает композиции и способы диагностики и лечения заболеваний, опосредуемых IL-18 рецептором.

II. Предпосылки создания изобретения

IL-18 представляет собой провоспалительный цитокин, который относится к IL-1 семейству лигандов. Okamura et al., 1995, *Nature* 378: 88-91. Известный также как IFN- γ -индуцирующий фактор, IL-18 является цитокином, который играет важную роль в TH1 ответе, прежде всего благодаря его способности индуцировать продукцию IFN- γ в Т клетках и естественных киллерных клетках. Как по структуре, так и по функции IL-18 относится к IL-1 семейству. Что касается структуры, IL-18 и IL-1 β имеют значительные общие первичные аминокислотные последовательности и оба укладываются в виде β -складчатых полипептидов. Что касается функции, IL-18 индуцирует генную экспрессию и синтез IL-1, TNF, Fas лиганда и некоторых цитокинов.

Активность IL-18 передаётся путём сигнальной трансдукции, инициируемой образованием им комплекса с IL-18 рецептором (IL-18R). IL-18R включает связывающую цепь, называемую α -IL-18 рецептор (α -IL-18R), член семейства IL-1R, ранее идентифицированный как IL-1R-родственный белок (IL-1Rrp), и β -IL-18 рецептор (β -IL-18R), также являющийся членом семейства IL-1R и идентифицированный ранее как AcPL; для передачи сигнала требуются обе цепи. Born et al., 1998, *J. Biol. Chem.* 273: 29445-50. Комплекс IL-18/IL-18R рекрутирует IL-1R-активирующую киназу и ассоциированный с TNF рецептором фактор-6, который фосфорилирует киназу, индуцирующую ядерный фактор каппаВ (NF-каппаВ), с последующей активацией NF-каппаВ. IL-18 участвует как во врождённом, так и в приобретённом иммунитете, Dinarello, 1999, *J. Allergy Clin. Immun.* 103: 11-24.

Повышенные уровни IL-18 и/или вовлечённость опосредованных IL-18 сигналов в патогенез были продемонстрированы на различных болезненных состояниях человека, включая аутоиммунные заболевания (международные патентные заявки WO 2004/002519; WO 2005/063290; WO 2004/034988; Mallat et al., 2002, *Circ. Res.* 91: 441-448), заболевания печени (Finitto et al., 2004, *Liver* 52: 392-400; Tsutsui et al., 2000, *Immunological Reviews* 174: 192-209, Ludwiczek et al., 2002, *J. Clinical Immunology* 22: 331-337), заболевания поджелудочной железы и сердечно-сосудистые заболевания (Gerdes et al., 2002, *J. Exp. Med.* 195: 245-257; международные патентные заявки WO 03/080104; WO 02/060479; WO 01/85201; Raeburn et al., 2002, *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 283: H650-H657). Поэтому необходимо разработать новые агенты, способные модулировать взаимодействие IL-18/IL-18 рецептор.

III. Сущность изобретения

Данное изобретение включает антигенсвязывающие белки для α - и β -IL-18 рецептора (также в целом называемого в данном описании "IL-18 рецептор" или "IL-18R") и кодирующие их полинуклеотиды. Антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора ингибируют, затрагивают (мешают) или модулируют по меньшей мере одну из биологических реакций, опосредуемых IL-18, и по этой причине могут применяться для ослабления воздействия опосредованных IL-18 заболеваний или расстройств. Также охватываются системы экспрессии, включая линии клеток, для продуцирования антигенсвязывающих белков для α - и β -IL-18 рецепторов и способы диагностики и лечения заболеваний ассоциированных с аберрантной активностью IL-18.

В одном варианте изобретения антигенсвязывающие белки связывают α - и β -IL-18 рецептор и содержат: (а) каркасную структуру (скаффолд, неизменную часть молекулы) и (б) по меньшей мере одну гипервариабельную область (CDR), выбранную из одной из CDRH областей любой из последовательностей SEQ ID NO: 89-139 или из CDRL областей любой из последовательностей SEQ ID NO: 140-190. В данном варианте изобретения особенно применимы антигенсвязывающие белки с CDRH3 или CDRL3 областью с SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139 или с SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190 соответственно. В других вариантах изобретения применяются антигенсвязывающие белки с одной CDR, выбранной из CDRH областей любой из последовательностей SEQ ID NO: 89-139 и из CDRL областей из SEQ ID NO: 140-190 (например, антигенсвязывающие белки имеют две CDR области, одну тяжёлую и одну лёгкую; опять же, в конкретном варианте изобретения антигенсвязывающие белки содержат как область CDRH3, так и область CDRL3).

Антигенсвязывающие белки могут связываться с α - или β -цепью IL-18 рецептора, имеющей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или SEQ ID NO: 71 соответственно.

В данном описании представлены антигенсвязывающие белки, которые содержат аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, включающую по меньшей мере одну область CDR, выбранную из группы, состоящей из: (а) CDRH1 любой из последовательностей SEQ ID NO: 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134, 137; (б) CDRH2 любой из последовательностей SEQ ID NO: 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138 и (в) CDRH3 любой из последовательностей SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136,

139; и/или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, включающую по меньшей мере одну область CDR, выбранную из группы, состоящей из: (а) CDRL1 любой из последовательностей SEQ ID NO: 140, 143, 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188; (б) CDRL2 любой из последовательностей SEQ ID NO: 141, 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189 и (в) CDRL3 любой из последовательностей SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190.

В некоторых аспектах антигенсвязывающий белок содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, имеющую области CDRH1, CDRH2 и CDRH3 с любой из последовательностей SEQ ID NO: 89-139, и/или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, имеющую области CDRL1, CDRL2 и CDRL3 с любой из последовательностей SEQ ID NO: 140-190. Предпочтительные антигенсвязывающие белки содержат аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-17, и/или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-34. Предпочтительные области CDRH3 включают области, представленные в любой из SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139. Предпочтительные области CDRL3 включают области, представленные в любой из SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190.

В некоторых аспектах антигенсвязывающий белок содержит одну или более IgG тяжёлых или лёгких цепей, включая тяжёлые или лёгкие цепи IgG1-, IgG2-, IgG3- или IgG4-типа. Предпочтительные IgG тяжёлые цепи включают, но без ограничения, цепи, представленные в SEQ ID NO: 73, 77, 81 и 85. Предпочтительные IgG лёгкие цепи включают, но без ограничения, цепи, представленные в SEQ ID NO: 75, 79, 83 и 87.

Антигенсвязывающие белки по данному описанию, которые связываются с аминокислотными остатками 250-253 и 267-271 трёхмерной структуры, образованной зрелым α -IL-18 рецептором (SEQ ID NO: 69), особенно применимы для блокады взаимодействия IL-18 с IL-18 рецептором.

Антигенсвязывающий белок может представлять собой моноклональное антитело, человеческое антитело, рекомбинантное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или его фрагмент. Фрагменты антитела включают, но без ограничения, миниантитело, доменное антитело, фрагмент F(ab), фрагмент F(ab'), фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент Fd, диатело или молекулу одноцепочечного антитела.

В других аспектах по данному описанию представлены выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие один или более антигенсвязывающих белков IL-18 рецептора. Такие нуклеиновые кислоты могут находиться внутри вектора и могут быть функционально связаны с контрольной последовательностью. Также данное описание (изобретение) включает клетки-хозяева, трансформированные такими выделенными нуклеиновыми кислотами.

Кроме того, данное изобретение (описание) включает фармацевтические композиции, содержащие антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора и фармацевтически приемлемый носитель. Такие фармацевтические композиции применимы в методах предупреждения или лечения состояния, ассоцииированного с IL-18 рецептором у пациента, который заключается во введении пациенту эффективного количества такой фармацевтической композиции. Заболевания и состояния, ассоциированные с IL-18 рецептором, включают воспалительные и аутоиммунные заболевания (такие как псориаз, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Стилла, анкилоизирующий спондилит, остеоартрит, артрит при язвенном колите, заболевание брюшной полости, псориатический артрит, хроническое обструктивное заболевание лёгких, астма, в частности хроническая тяжёлая астма, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, болезнь Альцгеймера, волчанка, аллергический ринит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпуря, трансплантация, атопический дерматит, типа II диабет, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз, аутоиммунный гепатит, ВИЧ, тяжёлая псевдопаралитическая миастения, саркоидоз), заболевание печени (такое как гепатит), заболевание поджелудочной железы (такое как хронический панкреатит или острый панкреатит) и сердечно-сосудистое заболевание (такое как острые сердечные приступы, разрыв атеросклеротической бляшки, постишемическая сердечная недостаточность, реперфузионное повреждение, сосудистое воспаление, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите и атерогенез).

Помимо этого, данное изобретение включает способы ингибирования связывания IL-18 с IL-18 рецептором, заключающиеся в контактировании IL-18 рецептора с антигенсвязывающим белком для связывания IL-18 рецептора. Связываясь с IL-18 рецептором, антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора предупреждает или блокирует связывание рецептора с IL-18.

IV. Описание чертежей

На фиг. 1A-1Q изображены нуклеотидные и аминокислотные последовательности VH и VL вариабельных доменов антигенсвязывающих белков для α - и β -IL-18 рецепторов.

На фиг. 2A-2E показаны области CDR1, CDR2 и CDR3 различных вариабельных областей тяжёлой и лёгкой цепи антигенсвязывающих белков. Аминокислотные последовательности различных областей

тяжёлой и лёгкой цепи идентифицируются в SEQ ID NO: 1-34. Последовательности отдельных CDR областей идентифицированы в SEQ ID NO: 89-190.

На фиг. 3А и 3В изображено выравнивание аминокислотных последовательностей вариабельных областей тяжёлой и лёгкой цепи антигенсвязывающих белков α - и β -IL-18 рецептора. Области CDR1, CDR2 и CDR3 выделены серым цветом.

На фиг. 4 изображена таблица, показывающая различные возможные комбинации последовательностей вариабельных областей тяжёлой и лёгкой цепей. Показаны димеры каждой вариабельной области тяжёлой и лёгкой цепи. Так как естественные антитела обычно являются тетramerами, антитело может содержать комбинацию из двух изображённых димеров.

На фиг. 5 изображены участки аминокислотных последовательностей α -IL-18 рецептора, которые образуют эпипот для варианта специфического антигенсвязывающего белка.

На фиг. 6 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности тяжёлой цепи AM_H6 (SEQ ID NO: 74 и 73 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 7 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности лёгкой цепи AM_L12 (SEQ ID NO: 76 и 75 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 8 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности тяжёлой цепи AM_H4 (SEQ ID NO: 78 и 77 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 9 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности лёгкой цепи AM_L14 (SEQ ID NO: 80 и 79 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 10 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности тяжёлой цепи AM_H9 (SEQ ID NO: 82 и 81 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 11 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности лёгкой цепи AM_L9 (SEQ ID NO: 84 и 83 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 12 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности тяжёлой цепи AM_H11 (SEQ ID NO: 86 и 85 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

На фиг. 13 изображены полные нуклеотидная и аминокислотная последовательности лёгкой цепи AM_L7 (SEQ ID NO: 88 и 87 соответственно). Стрелкой показан сайт отщепления лидерной последовательности.

V. Подробное описание предпочтительных вариантов изобретения

Заголовки разделов в данном описании используются только для организационных целей, а не для ограничения описываемого предмета изобретения.

Для получения рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов, культивирования и трансформации тканей, очистки белков и т.д. можно применять стандартные методы. Ферментативные реакции и методы очистки можно осуществлять в соответствии с описаниями производителя, или в соответствии с общепринятой практикой, или по данному описанию. Нижеприведённые процедуры и методы обычно можно осуществлять традиционными методами, общеизвестными в уровне техники и описанными в различных общих и более конкретных ссылочных материалах, цитируемых и обсуждаемых по ходу описания. См., например, лабораторный справочник Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., который вводится в данное описание ссылкой для любых целей. Если не приводятся конкретные определения, конкретная используемая номенклатура, лабораторные методики и технические приёмы аналитической химии, органической химии и медицинской и фармацевтической химии, представленные в данном описании, являются общеизвестными и общеупотребительными в уровне техники. Стандартные методы можно применять для химического синтеза, химических анализов, приготовления и доставки фармацевтических препаратов и лечения пациентов.

А. Общие сведения.

Данное описание включает антигенсвязывающие белки, которые связывают α - или β -IL-18 рецептор; аминокислотная последовательность человеческого α - и β -IL-18 рецептора изображена в SEQ ID NO: 69 и 71 соответственно. Антигенсвязывающие белки по изобретению содержат каркасную (скаф-фолд) структуру с одной или более гипервариабельных областей (CDR), изображённых на фиг. 2А-2Е, 3А и 3В, а именно CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3 участок SEQ ID NO: 1-34 (см. также SEQ ID NO: 89-292, изображающие аминокислотные последовательности различных CDR). В некоторых вариантах изобретения каркасная (скаффолд) структура антигенсвязывающих белков, в основе которых лежат антитела (включая, но без ограничения, моноклональные антитела, человеческие антите-

ла, мышиные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, биспецифические антитела), фрагменты антител (таких как миниантитела, доменные антитела, фрагменты F(ab), фрагменты F(ab'), фрагменты F(ab')₂, фрагменты Fv, фрагменты scFv, фрагменты Fd), синтетические антитела (иногда в данном описании называемые "миметиками антител"), слияния антител (иногда называемые "коньюгаты антител"), включая Fc слияния. Различные структуры подробнее описаны и определены ниже в данном описании.

Антигенсвязывающие белки для α - и β -IL-18 рецепторов применимы для лечения состояний, ассоциированных с активностью IL-18, включая TH1-управляемые аутоиммунные заболевания (международные патентные заявки WO 2004/002519; WO 2005/063290; WO 2004/034988; Mallat et al., 2002, Circ. Res. 91: 441-448), заболевания печени (Finitto et al., 2004, Liver 52: 392-400; Tsutsui et al., 2000, Immunological Reviews 174: 192-209; Ludwiczek et al., 2002, J. Clinical Immunology 22: 331-337), заболевания поджелудочной железы (Yoshida et al., 1998, Anticancer Res. 18: 333-5) и сердечно-сосудистые заболевания (Gerdes et al., 2002, J. Exp. Med. 195: 245-257; международные патентные заявки WO 03/080104; WO 02/060479; WO 01/85201; Raeburn et al., 2002, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 283: H650-H657), как подробнее описано ниже. Другие применения антигенсвязывающих белков включают, например, диагностику заболеваний или состояний, ассоциированных с IL-18, и скрининг на присутствие или отсутствие α - или β -IL-18 рецептора. Также предусматриваются антигенсвязывающие белки для α - или β -IL-18 рецептора, в особенности антигенсвязывающие белки, которые включают по меньшей мере одну гипервариабельную область (CDR), включая CDR тяжёлой и/или лёгкой цепи, как более подробно описано ниже, и их комбинации.

Антигенсвязывающие белки по изобретению вмешиваются в, блокируют или модулируют взаимодействие между IL-18 и IL-18 рецептором. В некоторых вариантах изобретения антигенсвязывающие белки прерывают IL-18 путь, тем самым снижая по меньшей мере одну биологическую активность IL-18, включая, но без ограничения, индукцию продуцирования IFN- γ , индукцию образования киллерных клеток и повышение цитотоксичности киллерных клеток. Как показано в примерах по данному описанию, антигенсвязывающие белки, которые снижают индуцированное IL-18 продуцирование IFN- γ клетками KG, включают антигенсвязывающие белки, содержащие AM_H8 и AM_L11, AM_H9 и AM_L9, AM_H10 и AM_L8, AM_H11 и AM_L7, AM_H15 и AM_L3, AM_H13 и AM_L4, AM_H13 и AM_L5, AM_H16 и AM_L2, AM_H2 и AM_L16, AM_H2 и AM_L17, AM_H1 и AM_L16, AM_H1 и AM_L17, AM_H4 и AM_L14, AM_H4 и AM_L15, AM_H3 и AM_L14, AM_H3 и AM_L15, AM_H6 и AM_L12, AM_H6 и AM_L13, AM_H5 и AM_L12 и AM_H5 и AM_L13.

Таким образом, антигенсвязывающие белки по изобретению могут служить для определения состояний, связанных с иммунными реакциями, вызванными IL-18 или IL-18 рецептором. Кроме того, антигенсвязывающие белки можно применять для регуляции и/или подавления иммунных реакций (ответов), опосредованных IL-18 или IL-18 рецептором, и по этой причине они являются эффективными при лечении и предупреждении различных заболеваний, вызванных повышенным иммунным ответом, например, воспалительных заболеваний. Соответственно антигенсвязывающие белки для α - и β -IL-18 рецептора по настоящему изобретению можно применять для диагностики, предупреждения или лечения заболеваний или состояний, ассоциированных с путём сигнальной трансдукции, опосредуемым IL-18 и IL-18 рецептором.

Б. Антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора.

Один аспект изобретения включает антигенсвязывающие белки, которые связывают α - или β -IL-18 рецептор. Под "антигенсвязывающим белком" по данному описанию понимают белок, который специфически связывает заданный антиген. В специфических вариантах изобретения антигеном является человеческий α - или β -IL-18 рецептор.

Под "белком" по данному описанию понимают по меньшей мере две ковалентно связанные аминокислоты, которые включают белки, полипептиды, олигопептиды и пептиды. В некоторых вариантах изобретения две или более ковалентно связанные аминокислоты связаны пептидной связью. Белок может состоять из естественных аминокислот и пептидных связей, например, когда белок получают методами рекомбинантной ДНК с использованием систем экспрессии и клеток-хозяев, как указано ниже. Или же, белок может включать синтетические аминокислоты (например, гомофенилаланин, цитруллин, омитин и норлейцин) или пептидомиметические структуры, т.е. "аналоги пептида или белка", такие как пептоиды (см. статью Simon et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89: 9367, вводимую в данное описание в качестве ссылки), которые могут быть устойчивы к протеазам или другим условиям и/или условиям хранения. Такие синтетические аминокислоты можно включать, в частности, когда антигенсвязывающий белок синтезируется *in vitro* традиционными методами, хорошо известными в уровне техники. Помимо этого, можно использовать любую комбинацию пептидомиметических, синтетических и естественных остатков/структур. Термин "аминокислота" включает также остатки иминокислот, таких как пролин и гидроксипролин. "R-группа" или "боковая цепь" аминокислоты может иметь либо (L)-, либо (D)-конфигурацию. В конкретном варианте изобретения аминокислоты имеют (L)- или (D)-конфигурацию.

В некоторых аспектах изобретение включает рекомбинантные антигенсвязывающие белки, которые связывают IL-18 рецептор, в некоторых вариантах изобретения человеческий IL-18 рецептор. В этом

контексте "рекомбинантный белок" представляет собой белок, полученный рекомбинантными методами, т.е. с помощью экспрессии рекомбинантной нуклеиновой кислоты по данному описанию. Методы и технические приёмы получения рекомбинантных белков общеизвестны в уровне техники.

В некоторых вариантах изобретения антигенсвязывающие белки представляют собой выделенные белки или практически чистые белки. "Выделенный" белок не содержит по меньшей мере части материала, с которым он обычно ассоциирован в естественном состоянии, предпочтительно составляя по меньшей мере около 5%, более предпочтительно по меньшей мере около 50 вес.% тотального белка в данном образце. "Практически чистый" белок содержит по меньшей мере 75 вес.% тотального белка, предпочтительно по меньшей мере около 80 вес.% и особенно предпочтительно по меньшей мере около 90 вес.%. Определение включает продуцирование антигенсвязывающего белка из одного организма в другом организме или клетке-хозяине. Или же, белок можно получать в значительно более высокой концентрации, чем обычная, используя индуцибельный промотор или высокоехпрессирующий промотор, так что белок получают с повышенными уровнями концентрации.

Антигенсвязывающие белки могут специфически связываться с IL-18 рецептором, предпочтительно человеческим IL-рецептором. Выражение "специфически связывается" по данному описанию означает, что константа равновесной диссоциации равна по меньшей мере 10^{-6} М, предпочтительно 10^{-7} - 10^{-10} М, более предпочтительно от $<10^{-8}$ до $<10^{-10}$ М, ещё более предпочтительно от $<10^{-9}$ до $<10^{-10}$ М. В конкретном варианте изобретения антигенсвязывающий белок связывается с человеческим IL-18 рецептором, имеющим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или 71. Эпитоп в α - или β -IL-18 рецепторе, с которым специфически связываются предпочтительные антигенсвязывающие белки, подробно описан ниже.

В вариантах изобретения, в которых антигенсвязывающий белок используют для терапевтического применения, важной характеристикой антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора является, может ли он ингибировать, влиять на или модулировать одну из биологических активностей IL-18 рецептора. В таком случае антигенсвязывающий белок специфически связывает и/или специфически ингибирует связывание IL-18 с его рецептором, когда избыток антитела снижает количество IL-18, связанного с IL-18 рецептором, или, наоборот, по меньшей мере на 20, 40, 60, 80, 85% или более (например, по определению связывания в *in vitro* анализе конкурентного связывания). IL-18 рецептор проявляет множество различных биологических эффектов, которые можно определять (измерять) многими различными анализами на различных типах клеток. Способность антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора ингибировать, влиять на или модулировать биологическую активность IL-18 можно определять, например, измеряя ингибирование высвобождения IFN- γ в клетках KG1, как описано в примере 4, или используя аналогичный анализ, в котором измеряется способность антигенсвязывающего белка ингибировать высвобождение IFN- γ .

Не каждый антигенсвязывающий белок, который специфически связывается с антигеном, может блокировать связывание антигена с его обычным лигандом и тем самым ингибировать или модулировать биологические эффекты антигена. Как известно в уровне техники, такой эффект может зависеть от того, с каким участком антигена связывается антигенсвязывающий белок, и как от абсолютной, так и от относительной концентраций антигена и антигенсвязывающего белка, в данном случае IL-18 рецептора и антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора. Для того чтобы можно было считать, что антигенсвязывающий белок способен ингибировать или модулировать биологическую активность IL-18 рецептора в том смысле, как это понимается в данном описании, антигенсвязывающий белок способен, например, ингибировать высвобождение IFN- γ , наблюдаемое в присутствии IL-18, определяемое в клеточном анализе на клетках KG1 в примере 4 или в аналогичном анализе по меньшей мере на 20, 40, 60, 80, 85, 90, 95, 99% или более, когда концентрация IL-18 находится в интервале, например, около EC₈₀ или EC₉₀, когда влияние агента, который ингибирует его биологическую активность, явно выражено. EC₈₀ по данному описанию означает количество IL-18, необходимое для того, чтобы наблюдаемый эффект составлял 80% от максимального эффекта IL-18. Если концентрация IL-18 значительно выше EC₉₀, влияние ингибирующего агента может быть менее очевидным вследствие избытка IL-18. Концентрация антигенсвязывающего белка, необходимая для ингибирования, препятствования или модулирования биологической активности IL-18 рецептора, может меняться в широких пределах и может зависеть от того, насколько прочно антитело связывается с IL-18 рецептором. Например, одной молекулы или менее антигенсвязывающего белка на молекулу IL-18 может быть достаточно для ингибирования, препятствования или модулирования биологической активности в анализе на KG1 клетках. В некоторых вариантах изобретения соотношение IL-18 рецептор/антитело примерно от 1000:1, примерно до 1:1000, включая около 2:1, 1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8, 1:10, 1:20, 1:40, 1:60, 1:100, 1:500, 1:1000 или более может потребоваться для ингибирования, препятствования или модулирования биологической активности IL-18 рецептора, когда концентрация IL-18 составляет примерно EC₅₀-EC₉₀. Также возможны соотношения антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 в пределах этих значений.

Обычно структура антигенсвязывающих белков по изобретению содержит: (а) каркас (скаффолд, остав) и (б) одну или несколько областей CDR, которые являются определяющими для специфичности и

аффинности связывания с антигеном. "Гипервариабельная область", или "CDR", по данному описанию относится к области связывающего белка, которая составляет основные точки контакта поверхностей для связывания антигена. Одна или более CDR заключены в каркасную структуру (скаффолд) антигенсвязывающего белка. Каркасная (скаффолд) структура антигенсвязывающего белка может представлять собой каркас антитела или его фрагмента либо варианта или может быть по природе полностью синтетической. Каркасные структуры антигенсвязывающих белков подробно описываются далее.

1. CDR.

Антигенсвязывающий белок может иметь шесть CDR (как их обычно имеет каждое "плечо" природного антитела), например одну область CDR1 тяжёлой цепи ("CDRH1"), одну область CDR2 тяжёлой цепи ("CDRH2"), одну область CDR3 тяжёлой цепи ("CDRH3"), одну область CDR1 лёгкой цепи ("CDRL1"), одну область CDR2 лёгкой цепи ("CDRL2"), одну область CDR3 лёгкой цепи ("CDRL3"). Термин "природный" ("естественный"), применяемый в ходе описания в связи с биологическими материалами, такими как полипептиды, нуклеиновые кислоты, клетки-хозяева и т.п., относится к материалам, которые имеются в природе. В природных антителах CDRH1 обычно содержит около пяти (5)-семи (7) аминокислот, CDRH2 обычно содержит около шестнадцати (16)-девятнадцати (19) аминокислот и CDRH3 обычно содержит около трёх (3)-двадцати пяти (25) аминокислот. CDRL1 обычно содержит около десяти (10)-семнадцати (17) аминокислот, CDRL2 обычно содержит около семи (7) аминокислот и CDRL3 обычно содержит около семи (7)-девяноста (10) аминокислот. Предпочтительные CDR изображены на фиг. 2A-2E, 3A и 3B.

Структура и свойства CDR в природном антителе описаны подробнее далее в данном разделе. Коротко говоря, в традиционном каркасе (скаффолде, неизменной части молекулы) антитела CDR включены в каркас в вариабельные области тяжёлой и лёгкой цепей, где они составляют области, отвечающие за связывание и распознавание (узнавание) антигена. Вариабельная область содержит по меньшей мере три CDR в тяжёлой цепи и три CDR в лёгкой цепи, см. *supra* (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, M.D.; см. также Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chothia et al., 1989, Nature 242: 877-883), в каркасной области (обозначенной как каркасные области 1-4, FR1, FR2, FR3, FR4, по Kabat et al., 1991, *supra*; см. также Chothia and Lesk, 1987, *supra*), см. *infra*. Однако области CDR, предусматриваемые в настоящем изобретении, можно использовать не только для определения антигенсвязывающего домена традиционной структуры антитела, но их также можно включать в другие каркасные структуры по определению в данном описании.

В некоторых вариантах изобретения одну или более областей CDR антигенсвязывающего белка, каждую независимо, выбирают из CDRH областей любой из SEQ ID NO: 89-139 и из CDRL областей любой из SEQ ID NO: 140-190. Так, в одном варианте изобретение включает антигенсвязывающий белок, который связывает α - и β -IL-18 рецептор, причём указанный антигенсвязывающий белок содержит: (а) каркасную (скаффолд) структуру (неизменную часть молекулы по описанию ниже) и (б) по меньшей мере одну область CDR, выбранную из CDRH областей любой из SEQ ID NO: 89-139 и из CDRL областей любой из SEQ ID NO: 140-190. В данном варианте изобретения конкретно применяются антигенсвязывающие белки с областью CDRH3 или CDRL3. В других вариантах изобретения используются антигенсвязывающие белки с одной областью CDR, выбранной из CDRH областей любой из SEQ ID NO: 89-139 и CDRL областей любой из SEQ ID NO: 140-190 (например, антигенсвязывающий белок имеет две CDR области, одну CDRH и одну CDRL, конкретный вариант изобретения представляют собой антигенсвязывающие белки как с областью CDRH3, так и с областью CDRL3).

Специалисты в данной области поймут, что особенно применимые варианты изобретения могут содержать одну, две, три, четыре, пять или шесть независимо выбранных CDR из SEQ ID NO: 89-190. Впрочем, как понимают специалисты в данной области техники, в конкретных вариантах изобретения обычно используются комбинации неповторяющихся CDR, например антигенсвязывающие белки обычно не содержат две области CDRH2 и т.д.

В некоторых вариантах изобретения получают антигенсвязывающие белки, которые содержат CDRH3 область и CDRL3 область, при этом, в частности, область CDRH3 выбирают из CDRH3 областей любой из SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139, а область CDRL3 выбирают из CDRL3 областей любой из SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190. Конкретные комбинации представлены на фиг. 4.

В других вариантах изобретения применяют антигенсвязывающие белки, которые содержат области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, независимо выбранные из SEQ ID NO: 89-139. В более конкретных вариантах изобретения особенно применимы антигенсвязывающие белки такого типа, которые содержат все три CDRH области, выбранные из одной и той же вариабельной области любой из SEQ ID NO: 1-17.

В других вариантах изобретения применяют антигенсвязывающие белки, которые содержат области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, независимо выбранные из SEQ ID NO: 140-190. В более конкретных вариантах изобретения особенно применимы антигенсвязывающие белки такого типа, которые содержат все три CDRL области, выбранные из одной и той же вариабельной области любой из SEQ ID NO: 18-34.

В дополнительном варианте изобретения антигенсвязывающие белки содержат области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, независимо выбранные из SEQ ID NO: 89-139, опять же, в одном варианте изобрете-

ния все три области выбраны из одной и той же SEQ ID NO, и области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, независимо выбранные из SEQ ID NO: 140-190, опять же, в одном варианте изобретения все три области выбраны из одной и той же вариабельной области любой из SEQ ID NO: 1-34.

Ещё в одном аспекте изобретение включает антигенсвязывающий белок, который связывает α - или β -IL-18 рецептор, причём выделенный антигенсвязывающий белок содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает области CDRH1, CDRH2 или CDRH3, каждую из которых выбирают из SEQ ID NO: 89-139, или их фрагмент, или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает области CDRL1, CDRL2 или CDRL3, каждую из которых выбирают из SEQ ID NO: 140-190, или их фрагмент. "Фрагмент" вариабельной области тяжёлой или лёгкой цепи по данному описанию включает по меньшей мере одну область CDR и, по меньшей мере, участок каркасной области антитела SEQ ID NO: 1-34, причём указанный участок содержит по меньшей мере одну аминокислоту.

Ещё в одном аспекте изобретение включает антигенсвязывающий белок, который связывает α - или β -IL-18 рецептор, причём выделенный антигенсвязывающий белок содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает области CDRH1, CDRH2 или CDRH3, каждую из которых выбирают из SEQ ID NO: 89-139, или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает области CDRL1, CDRL2 или CDRL3, каждую из которых выбирают из SEQ ID NO: 140-190. В конкретном варианте изобретения области CDR выбирают из одной и той же непрерывной аминокислотной последовательности тяжёлой цепи SEQ ID NO: 1-17 или из одной и той же непрерывной аминокислотной последовательности лёгкой цепи SEQ ID NO: 18-34.

Другой аспект изобретения включает выделенный антигенсвязывающий белок, который связывает α - или β -IL-18 рецептор, причём выделенный антигенсвязывающий белок содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает области CDRH1, CDRH2 или CDRH3, каждую из которых выбирают из SEQ ID NO: 89-139, и аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает области CDRL1, CDRL2 или CDRL3, каждую из которых выбирают из SEQ ID NO: 140-190. В конкретном варианте изобретения области CDR тяжёлой цепи выбирают из одной и той же непрерывной аминокислотной последовательности тяжёлой цепи SEQ ID NO: 1-17, а области CDR лёгкой цепи выбирают или из одной и той же непрерывной аминокислотной последовательности лёгкой цепи SEQ ID NO: 18-34.

Дополнительный аспект изобретения включает выделенный антигенсвязывающий белок, который связывает α - или β -IL-18 рецептор, причём выделенный антигенсвязывающий белок содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи любой из SEQ ID NO: 1-17 или аминокислотную последовательность лёгкой цепи любой из SEQ ID NO: 18-34.

Дополнительный аспект изобретения включает выделенный антигенсвязывающий белок, который связывает α - или β -IL-18 рецептор, причём выделенный антигенсвязывающий белок содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи любой из SEQ ID NO: 1-17 и аминокислотную последовательность лёгкой цепи любой из SEQ ID NO: 18-34. Следует отметить, что любые последовательности тяжёлой цепи SEQ ID NO: 1-17 можно объединять и совместить с любыми аминокислотными последовательностями лёгкой цепи SEQ ID NO: 18-34. Полученные в результате возможные комбинации изображены на фиг. 4. Показаны димеры комбинации каждой вариабельной области тяжёлой цепи и каждой вариабельной области лёгкой цепи. Так как большинство антител представляют собой тетрамеры, антигенсвязывающий белок по изобретению может содержать любую комбинацию любых двух изображённых димеров, таким образом включая как гетеро-, так и гомотетрамеры, причём специфическими являются гомотетрамеры (например, из двух идентичных димеров).

Ещё в одном дополнительном аспекте антигенсвязывающий белок по изобретению содержит любую из изображённых последовательностей SEQ ID NO: 73-88.

В табл. 1 приводится краткое описание последовательностей совместно с регистрационными номерами этих последовательностей. CDR в вариабельных областях по изобретению определяются в фиг. 2A-2E, 3A и 3B.

Таблица 1
Краткое описание последовательностей

Краткое описание	Регистрационный номер последовательности
Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжёлой цепи AM ₁	SEQ ID NO: 1
Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжёлой цепи AM ₂	SEQ ID NO: 2
Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжёлой цепи AM ₃	SEQ ID NO: 3
Аминокислотная последовательность вариабельной области тяжёлой цепи AM ₄	SEQ ID NO: 4

Нуклеотидная последовательность, кодирующая вариабельную области лёгкой цепи AM ₁ 4	SEQ ID NO: 65
Нуклеотидная последовательность, кодирующая вариабельную области лёгкой цепи AM ₁ 5	SEQ ID NO: 66
Нуклеотидная последовательность, кодирующая вариабельную области лёгкой цепи AM ₁ 6	SEQ ID NO: 67
Нуклеотидная последовательность, кодирующая вариабельную области лёгкой цепи AM ₁ 7	SEQ ID NO: 68
Аминокислотная последовательность человеческого α -IL-18 рецептора	SEQ ID NO: 69
Нуклеотидная последовательность человеческого α -IL-18 рецептора	SEQ ID NO: 70
Аминокислотная последовательность человеческого β -IL-18 рецептора	SEQ ID NO: 71
Нуклеотидная последовательность человеческого β -IL-18 рецептора	SEQ ID NO: 72
Аминокислотная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 6	SEQ ID NO: 73
Нуклеотидная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 6	SEQ ID NO: 74
Аминокислотная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 12	SEQ ID NO: 75
Нуклеотидная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 12	SEQ ID NO: 76
Аминокислотная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 4	SEQ ID NO: 77
Нуклеотидная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 4	SEQ ID NO: 78
Аминокислотная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 14	SEQ ID NO: 79
Нуклеотидная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 14	SEQ ID NO: 80
Аминокислотная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 9	SEQ ID NO: 81
Нуклеотидная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 9	SEQ ID NO: 82
Аминокислотная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 9	SEQ ID NO: 83
Нуклеотидная последовательность полной тяжёлой цепи AM _L 9	SEQ ID NO: 84
Аминокислотная последовательность полной лёгкой цепи AM _H 11	SEQ ID NO: 85
Нуклеотидная последовательность полной тяжёлой цепи AM _H 11	SEQ ID NO: 86
Аминокислотная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 7	SEQ ID NO: 87
Нуклеотидная последовательность полной лёгкой цепи AM _L 7	SEQ ID NO: 88
Аминокислотная последовательность CDR1, CDR 2, CDR 3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 1	SEQ ID NO: 89, 90, 91
Аминокислотная последовательность CDR1, CDR 2, CDR 3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 2	SEQ ID NO: 92, 93, 94
Аминокислотная последовательность CDR1, CDR 2, CDR 3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 3	SEQ ID NO: 95, 96, 97
Аминокислотная последовательность CDR1, CDR 2, CDR 3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 4	SEQ ID NO: 98, 99, 100
Аминокислотная последовательность CDR1, CDR 2, CDR 3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 5	SEQ ID NO: 101, 102, 103

Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 15	SEQ ID NO: 233, 234, 235
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 16	SEQ ID NO: 236, 237, 238
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области тяжёлой цепи AM _H 17	SEQ ID NO: 239, 240, 241
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 1	SEQ ID NO: 242, 243, 244
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 2	SEQ ID NO: 245, 246, 247
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 3	SEQ ID NO: 248, 249, 250
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 4	SEQ ID NO: 251, 252, 253
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 5	SEQ ID NO: 254, 255, 256
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 6	SEQ ID NO: 257, 258, 259
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 7	SEQ ID NO: 260, 261, 262
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 8	SEQ ID NO: 263, 264, 265
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 9	SEQ ID NO: 266, 267, 268
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 10	SEQ ID NO: 269, 270, 271
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 11	SEQ ID NO: 272, 273, 274
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 12	SEQ ID NO: 275, 276, 277
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 13	SEQ ID NO: 278, 279, 280
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 14	SEQ ID NO: 281, 282, 283
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 15	SEQ ID NO: 284, 285, 286
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 16	SEQ ID NO: 287, 288, 289
Нуклеотидная последовательность, кодирующая CDR1, CDR2, CDR3, соответственно, вариабельной области лёгкой цепи AM _L 17	SEQ ID NO: 290, 291, 292

2. Каркасы.

По данному описанию антитела связывающие белки могут содержать каркасную структуру, к которой привиты CDR. Каркасная структура может быть на основе антител (включая, но без ограничения, моноклональные антитела, человеческие антитела, мышиные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, биспецифические антитела), фрагментов антител (таких как миниантитела, доменные антитела, F(ab) фрагменты, F(ab') фрагменты, F(ab)₂ фрагменты, F(ab')₂ фрагменты, Fv фрагменты, scFv фрагменты, Fd фрагменты), синтетических антител (иногда в данном описании называемых "миметики антител"), сливный антител (иногда называемых в данном описании "коньюгаты антител"), включая Fc слияния. Некоторые варианты изобретения включают компоненты человеческого каркаса. Соответственно изобретение охватывает по меньшей мере одну или несколько областей CDR, определяемых в SEQ ID NO: 89-190, предпочтительно SEQ ID NO: 89-189, которые могут связываться с IL-18 рецептором и/или ингибировать его биологическую активность. В некоторых вариантах изобретения каркас (скаффолд) содержит одну или несколько вариабельных областей тяжёлых цепей, определяемых любой из SEQ ID NO: 1-17, и/или одну или несколько вариабельных областей лёгких цепей, определяемых любой из SEQ ID NO: 18-34. В некоторых вариантах изобретения каркас содержит IgG цепь по определению в любой из SEQ ID NO: 77-88.

В одном варианте изобретения каркас, к которому прививают одну или несколько областей CDR, представляет собой антитело. Термин "антитело" по данному описанию относится к мультимерному белку, имеющему традиционную структуру антитела, содержащую по меньшей мере две, более часто четыре полипептидных цепи. Антитело специфически связывается с антигеном и, возможно, способно ингибировать или модулировать биологическую активность антигена. В некоторых документах антитела получают методами рекомбинантной ДНК. В других вариантах изобретения антитела получают фермента-

тивным или химическим расщеплением природных антител.

Структурной единицей традиционного антитела является обычно тетramer. Обычно каждый тетramer состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, причём каждая пара имеет одну "лёгкую" (обычно имеющую молекулярную массу около 25 кДа) и одну "тяжёлую" цепь (обычно имеющую молекулярную массу около 50-70 кДа). Аминоконцевой участок каждой цепи включает вариабельную область примерно из 100-110 или более аминокислот, главным образом отвечающих за узнавание антигена. Карбоксиконцевой участок каждой цепи определяет константную область, главным образом отвечающую за эфекторную функцию. Человеческие лёгкие цепи классифицируют как каппа и лямбда лёгкие цепи. Тяжёлые цепи классифицируются как мю, дельта, гамма, альфа или эпсилон и определяют изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA и IgE соответственно. IgG имеет несколько подклассов, включая, но без ограничения, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. IgM имеет подклассы, включая, но без ограничения, IgM1 и IgM2.

Внутри лёгких и тяжёлых цепей вариабельные и константные области соединяются с помощью "J" области, примерно, из двенадцати (12) или более аминокислот, причём тяжёлая цепь включает область "D" примерно из десяти (10) или более аминокислот, см. в целом Paul, W., ed., 1989, *Fundamental Immunology* Ch. 7, 2nd ed. Raven Press, N.Y. Вариабельные области каждой пары лёгкая/тяжёлая цепь образуют сайт связывания антитела.

Некоторые природные антитела, например, обнаруженные у верблюдов и лам, представляют собой димеры из двух тяжёлых цепей, не содержащих лёгких цепей, Muylldermans et al., 2001, *J. Biotechnol.* 74: 277-302; Desmyter et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276: 26285-26290. Кристаллографические исследования антитела верблюда показало, что области CDR3 образуют поверхность, которая взаимодействует с антигеном и поэтому является ключевой (важнейшей) для связывания антигенов, подобно более типичным тетрамерным антителам.

Вариабельная область тяжёлой и лёгкой цепей обычно имеет одну и ту же общую структуру относительно консервативных каркасных областей (FR), соединённых тремя гипервариабельными областями, также называемыми областями, определяющими комплементарность, или CDR. CDR представляют собой гипервариабельные области антитела (или антигенсвязывающего белка, как указано в данном описании), которые отвечают за узнавание и связывание антигена. Области CDR двух цепей каждой пары выравниваются по каркасным областям, способствующим связыванию со специфическим эпитопом. От N-конца до C-конца как лёгкая, так и тяжёлая цепи содержат домены FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 и FR4. Отнесение аминокислот к каждому домену проводят в соответствии с определениями Kabat последовательностей белков, представляющих иммунологический интерес (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Chothia et al., 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia et al., 1989, *Nature* 342: 878-883).

CDR составляют основные точки контакта на поверхности для связывания антигена. См., например, Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-917. Кроме того, CDR3 лёгкой цепи и в особенности CDR3 тяжёлой цепи могут составлять наиболее важные детерминанты при связывании антигена в вариабельных областях лёгкой и тяжёлой цепей, см., например, Chothia and Lesk, 1987, *supra*; Desiderio et al., 2001, *J. Mol. Biol.* 310: 603-615; Xu and Davis, 2000, *Immunity* 13: 37-45; Desmyter et al., 2001, *J. Biol. Chem.* 276: 26285-26290 и Muylldermans, 2001, *J. Biotechnol.* 74: 277-302. В некоторых антителах CDR3 тяжёлой цепи, по-видимому, составляет основную область контакта между антигеном и антителом, Desmyter et al., 2001, *supra*. Схемы *in vitro* селекции, в которых изменяется только CDR3, можно применять для изменения связывающих свойств антитела, Muylldermans, 2001, *supra*; Desiderio et al., 2001, *supra*.

Цепи природного антитела обычно включают сигнальную последовательность, которая направляет цепь антитела по клеточному пути секреции белка и которая отсутствует в зрелом антителе. Полинуклеотид, кодирующий цепь антитела, может кодировать естественную сигнальную последовательность или гетерологичную сигнальную последовательность, как описано ниже.

В одном варианте изобретения антигенсвязывающий белок представляет собой моноклональное антитело, содержащее от одного (1) до шести (6) изображённых CDR любой из SEQ ID NO: 89-190, как указано далее. Антитела по изобретению могут быть любого типа, включая антитело IgM, IgG (в том числе IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgD, IgA или IgE. В конкретном варианте изобретения антигенсвязывающий белок представляет собой антитело IgG типа. В другом конкретном варианте изобретения антигенсвязывающий белок представляет собой антитело IgG2 типа.

В некоторых вариантах изобретения, например, когда антигенсвязывающий белок представляет собой антитело с полными тяжёлой и лёгкой цепями, все CDR относятся к одному и тому же виду антител, например к человеческому антителу. Однако в некоторых вариантах изобретения компоненты каркаса (скаффолда) могут представлять собой смесь, полученную из различных видов. Соответственно если антигенсвязывающий белок представляет собой антитело, такое антитело может являться химерным антителом и/или гуманизированным антителом. В общем, "химерных антитела" относятся к антителам, которые объединяют области более чем одного вида. Например, "химерные антитела" традиционно содержат вариабельную(ые) область(и) мыши (или, в некоторых случаях, крысы) и константную(ые) область(и) человека.

Например, в вариантах изобретения, в которых антигенсвязывающий белок содержит менее шести CDR из указанных выше последовательностей, дополнительные CDR могут быть из других видов (на-

пример, мышиные CDR) или могут представлять собой другие человеческие CDR, отличные от изображённых в последовательностях. Например, можно использовать человеческие области CDRH3 и CDRL3 из соответствующих последовательностей по данному описанию, при этом области CDRH1, CDRH2, CDRL1 и CDRL2, необязательно, можно выбирать из последовательностей из другого вида, или из последовательностей другого человеческого антитела, или из их комбинаций. Например, CDR по изобретению можно заменить на области CDR технически релевантных химерных или гуманизированных антител.

В специфических вариантах изобретения используются компоненты каркаса (скаффолда) антигенсвязывающего белка, которые являются компонентами каркаса человеческого происхождения.

Термин "гуманизированные антитела" обычно относится к нечеловеческим антителам, в которых каркасные области вариабельных доменов заменены на последовательности, имеющиеся в человеческих антителах. Обычно в случае гуманизированного антитела полное антитело, за исключением областей CDR, кодируется полинуклеотидом человеческого происхождения или идентично такому антителу, за исключением областей CDR. Области CDR, часть или все из которых кодируются нуклеиновыми кислотами, имеющими "нечеловеческое" происхождение, прививаются в "бета-складчатый каркас" (структуру бета-складок) вариабельной области человеческого антитела, чтобы создать антитело, специфичность которого определяется привитыми областями CDR. Получение таких антител описано, например, в международной патентной заявке WO 92/11018; Jones, 1986, *Nature* 321: 522-525, Verhoeven et al., 1988, *Science* 239: 1534-1536. Гуманизированные антитела можно также получать, используя мышей с иммунной системой, созданной методами генетической инженерии, Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20: 639-654. В настоящем изобретении идентифицированные области CDR являются областями CDR человеческого происхождения, и, следовательно, как гуманизированные так и химерные антитела в данном контексте включают некоторые области CDR нечеловеческого происхождения; например, можно получать гуманизированные антитела, которые содержат области CDRH3 и CDRL3, с одной или более других областей CDR, имеющих отличное конкретное происхождение.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок (белок, связывающий IL-18 антиген) представляет собой мультиспецифическое антитело, в частности биспецифическое антитело, также иногда называемое "диатело". Они являются антителами, которые связываются с двумя (или более) различными антигенами. Диатела можно получать различными методами, известными в уровне техники (Holliger and Winter, 1993, *Current Opinion Biotechnol.* 4: 446-449), например химическими методами или при использовании гибридом.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок представляет собой полностью человеческое антитело, т.е. антитело, целиком состоящее из компонентов человеческого происхождения. В данном варианте изобретения, как указано выше, специфические структуры содержат полные тяжёлые и лёгкие цепи, включающие области CDR, изображённые на фиг. 2A-2E, 3A и 3B. В других вариантах изобретения используются одна или более областей CDR по изобретению с другими областями CDR, каркасными областями, областями J и D, константными областями и т.д. из других человеческих антител. Например, области CDR по изобретению могут заменять CDR любого числа человеческих антител, в частности технически релевантных антител.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок (белок, связывающий IL-18 антиген) представляет собой фрагмент антитела, который является фрагментом любого из антител по данному описанию, которое сохраняет специфичность связывания с α - или β -IL-18 рецептором.

Конкретный фрагмент антитела включает, но без ограничения, (i) фрагмент Fab, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1, (ii) фрагмент Fab', состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1 плюс шарнирная область тяжёлой цепи; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1, (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH единичного антитела; (v) фрагмент dAb (Ward et al., 1989, *Nature* 341: 544-546), состоящий из единичной вариабельной области, (vi) выделенные области CDR, (vii) фрагмент F(ab')₂, бивалентный фрагмент, содержащий два связанных фрагмента Fab', (viii) одноцепочечные Fv молекулы (scFv), в которых VH домен и VL домен связаны пептидным линкером, который позволяет двум доменам ассоциироваться с образованием антигенсвязывающего сайта (Bird et al., 1988, *Science* 242: 423-426, Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85: 5879-5883), (ix) биспецифические димеры одноцепочечного Fv (опубликованная международная заявка PCT/US 92/09965) и (x) "диатела" или "триатела", мультивалентные или мультиспецифические фрагменты, конструированные с помощью генного слияния (Tomlinson et al., 2000, *Methods Enzymol.* 326: 461-479; международная патентная заявка WO 94/13804; Holliger et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90: 6444-6448). Фрагменты антител можно модифицировать. Например, молекулы можно стабилизировать, включая дисульфидные мостики, связывая домены VH и VL (Reiter et al., 1996, *Nature Biotech.* 14: 1239-1245). Опять же, как указывается в данном описании, не-CDR компоненты этих фрагментов предпочтительно являются последовательностями нечеловеческого происхождения.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок представляет собой миниантитело. Миниантитела представляют собой предельно уменьшенные (минимизированные) антителоподобные белки, содержащие фрагмент scFv, связанный с CH3 доменом, Hu et al., 1996, *Cancer Res.* 56: 3055-3061.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок представляет собой доменное антитело; см., например, патент США №. 6248516. Доменные антитела (dAbs) представляют собой функциональные связывающие домены антител, соответствующие вариабельным областям либо тяжёлой (VH), либо лёгкой (VL) цепей человеческих антител. dAB имеют молекулярную массу около 13 кДа, или менее одной десятой длины антитела. dAB хорошо экспрессируются в различных хозяевах, включая системы бактериальных клеток, клеток дрожжей и клеток млекопитающих. Кроме того, dAB высокоустойчивы и сохраняют активность даже после выдерживания в жёстких условиях, таких как лиофилизация или термическая денатурация, см., например, патенты США №. 6291158; 6582915; 6593081; 6172197; патентную заявку США регистрационный номер 2004/0110941; Европейский патент 0368684; патент США 6696245, международные патентные заявки WO 04/058821, WO 04/003019 и WO 03/002609.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок представляет собой слитый белок антитела или слияние фрагмента антитела, такое как слияние Fc (иногда в данном описании их совместно называют "конъюгат антитела"). Партнёр по конъюгату может быть белковым или небелковым, последний обычно получают, используя функциональные группы на антигенсвязывающем белке (см. обсуждение ковалентных модификаций антигенсвязывающего белка) или на партнёре по конъюгату. Например, линкеры известны в уровне техники; например, гомо- или гетеробифункциональные линкеры хорошо известны (см., например, каталог Химической Компании Pierce 1994, специальный раздел о кросс-линкерах, с. 155-200, вводится в данное описание в качестве ссылки).

Подходящие конъюгаты включают, но без ограничения, метки (маркеры) по описанию ниже, лекарства и цитотоксические агенты, включая, но без ограничения, цитотоксические лекарства (например, химиотерапевтические агенты) или токсины либо активные фрагменты таких токсинов. Подходящие токсины и их соответствующие фрагменты включают А цепь дифтерийного токсина, А цепь экзотоксина, А цепь рицина, А цепь абрина, курцина, кротина, феномицина, эномицина и т.п. Цитотоксические агенты включают также радиохимические агенты, получаемые конъюгацией радиоизотопов с антигенсвязывающими белками или связыванием радионуклида с хелатирующим агентом, который ковалентной связью соединён с антигенсвязывающим белком. В дополнительных вариантах изобретения используют калихеамицин, ауристатины, гелданамицин и мейтанзин.

В одном варианте изобретения IL-18 антигенсвязывающий белок представляет собой аналог антитела, иногда называемый в данном описании "синтетическим антителом". Например, в ряде последних работ используются либо альтернативные белковые каркасы (скаффолды), либо каркасы (скаффолды) с привитыми областями CDR. Такие каркасы включают, но без ограничения, мутации, введённые для стабилизации трёхмерной структуры связывающего белка, а также полностью синтетические каркасы (скаффолды), состоящие, например, из биосовместимых полимеров, см., например, Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, vol. 53, Issue 1: 121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20: 639-654. Помимо этого, можно применять пептидные миметики антител ("PAM"), а также каркасы (скаффолды) на основе миметиков антител, использующих в качестве каркаса фибронектиновые компоненты. Обзоры, посвященные альтернативным каркасам (скаффолдам), которые можно использовать для получения IL-18 антигенсвязывающих белков, представлены в Hey et al., 2005, Trends Biotechnol. 22: 514-22 и Binz et al., Nature Biotechnology 23: 1257-68 (оба ссылочных материала вводятся в данной описание ссылкой во всей полноте).

3. Варианты CDR.

Данное изобретение включает также варианты аминокислотных последовательностей CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2 и CDRL3, показанных в SEQ ID NO: 89-190. Таким образом варианты CDR включены в определение CDR по данному описанию. Эти варианты относятся к одному или более из трёх классов: варианты замены, инсерционные варианты (инсерции) и делеционные варианты (делеции), причём первые являются специфическими, характерными.

Как известно в уровне техники, для идентификации степени идентичности или подобия белковой или нуклеотидной последовательности известной последовательности можно использовать ряд различных программ.

В случае аминокислотных последовательностей идентичность и/или подобие последовательностей определяют, используя стандартные методы, известные в уровне техники, включая, но без ограничения, алгоритм идентичности локальной последовательности Смита-Ватермана (Smith and Waterman, 1981, Adv. Appl. Math. 2: 482,) алгоритм Нидельмана-Вунша для выравнивания последовательностей (Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443), поиск по методу подобия Пирсона и Липмана (Pearson and Lipman, 1988, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 85: 2444), компьютерные воплощения этих алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.), программу Best Fit для наиболее подходящей последовательности, описанную Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12: 387-395, предпочтительно используя параметры по умолчанию, или с помощью подбора. Предпочтительно процент идентичности рассчитывают с помощью системы баз данных FastDB по следующим параметрам: штраф за несоответствие 1; штраф за гэп 1; штраф за размер гэпа 0,33 и штраф за соединение 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis", Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, p. 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

Примером подходящего алгоритма является PILEUP. PILEUP позволяет проводить выравнивание множества последовательностей из группы родственных последовательностей, используя прогрессивное попарное выравнивание. Также можно вычертить графическое дерево, показывающее группирование по связям (родству), используемым для выравнивания. PILEUP использует упрощение метода прогрессивного выравнивания Feng & Doolittle, 1987, J. Mol. Evol. 35: 351-360; метод подобен методу, описанному Higgins and Sharp, 1989, CABIOS 5: 151-153. Подходящие параметры PILEUP включают средневзвешенный (вес) гэп по умолчанию 3,00, средневзвешенная длина гэпа по умолчанию - 0,10 и взвешенные концевые гэпы.

Другим примером подходящего алгоритма является алгоритм BLAST, описанный в Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215: 403-410; Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402; и Karin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 20: 5873-5787. Особенно применимой программой BLAST является программа WU-BLAST-2 из Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology 266: 460-480. WU-BLAST-2 использует несколько параметров поиска, значения большинства из которых устанавливаются по умолчанию. Устанавливаются следующие значения корректируемых параметров: интервал перекрывания=1, доля перекрывания=0.125, предельные размеры "слова" (участка) (T)=11. Параметры HSP S и HSP S2 являются динамическими величинами и устанавливаются с помощью самой программы в зависимости от состава конкретной последовательности и состава базы данных, по сравнению (и в соответствии) с которой идёт поиск интересующей последовательности; однако значения можно корректировать для повышения чувствительности.

Другим подходящим алгоритмом является gapped BLAST, описанный Altschul et al., 1993, Nucl. Acids Res. 25: 3389-3402. В Gapped BLAST (BLAST с гэпами) используют показатели замен BLOSUM-62; пороговый Т параметр 9; двух событийный метод запуска расширений без гэпов, потери из-за длины гэпа k и затраты $10+k$; величина X_u 16 и величина X_g 40 на стадии поиска в базе данных и 67 на выходной стадии алгоритмов. Выравнивание с гэпами запускают на отметке, соответствующей примерно 22 бит.

Обычно гомология, подобие или идентичность между аминокислотными последовательностями отдельных вариантических CDR составляют по меньшей мере 80% для последовательностей, показанных в данном описании, и, более часто, с предпочтительно увеличивающейся степенью гомологии или идентичности по меньшей мере 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и почти 100%.

Аналогичным образом, "процент (%) идентичности нуклеотидной последовательности" по отношению к нуклеотидной последовательности для связывающих белков, идентифицированных в данном описании, определяется как процентное содержание нуклеотидных остатков в предполагаемой последовательности (кандидате), которые идентичны нуклеотидным остаткам в кодирующей последовательности антигена связывающего белка. В конкретном методе используется BLASTN модуль программы WU-BLAST-2 с параметрами по умолчанию, с overlap span и overlap fraction 1 и 0.125 соответственно.

Обычно гомология, подобие или идентичность между нуклеотидными последовательностями, кодирующими отдельные вариантические CDR, и нуклеотидными последовательностями, приведёнными в данном описании, составляет по меньшей мере 60% и, более часто, с предпочтительно увеличивающейся степенью гомологии или идентичности по меньшей мере 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и почти 100%.

Гомологию между нуклеотидными последовательностями часто определяют их способностью гибридизоваться друг с другом. Выражение "селективно гибридизуются" по данному описанию означает детектируемо и специфически связываются. Полинуклеотиды, олигонуклеотиды и их фрагменты по изобретению селективно гибридизуются с нуклеотидными нитями в условиях гибридизации и отмыки, которые снижают до минимума заметные количества детектируемого связывания с неспецифическими нуклеиновыми кислотами. Для достижения селективной гибридизации можно использовать условия высокой жёсткости, известные в уровне техники и обсуждаемые в данном описании.

Условия "высокой жёсткости" (очень строгие условия) известны в уровне техники, см., например, Sambrook et al., 2001, *supra*, и Short Protocols in Molecular Biology, Second Edition, Ausubel et al. eds., John Wiley & Sons, 1992, каждый из этих материалов вводится в данное описание в качестве ссылки. Строгие условия зависят от последовательности и различны в различных обстоятельствах. Более длинные последовательности гибридизуются специфически при более высоких температурах. Подробным руководством по гибридизации нуклеиновых кислот является Tijssen, Techniques In Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays" (1993).

Обычно строгие условия выбирают таким образом, чтобы температура была примерно на 5-10°C ниже точки плавления (T_m) конкретной последовательности при определённом значении ионной силы и pH. T_m обозначает температуру (при определённой ионной силе, pH и концентрации нуклеиновой кислоты), при которой 50% зондов, комплементарных к мишени, гибридизуются с целевой последовательностью в равновесном состоянии (так как последовательности-мишени присутствуют в избытке, при T_m, 50% зондов участвуют в равновесии). Строгие условия представляют собой такие условия, в которых концентрация соли ниже примерно 1,0 М ионов натрия, обычно около 0,01-1,0 М ионов натрия (или других солей) при pH 7,0-8,3 и температуре по меньшей мере около 30°C для коротких зондов (например,

10-50 нуклеотидов) и по меньшей мере около 60°C для длинных зондов (например, более 50 нуклеотидов). Строгих условий можно также достичь, добавляя дестабилизирующие агенты, такие как формамид.

В другом варианте изобретения применяются менее строгие условия; например, можно применять умеренно строгие условия и условия низкой строгости, известные в уровне техники; см., Sambrook et al., 2001, *supra*; Ausubel et al., 1992, *supra* и Tijssen, 1993, *supra*.

Варианты по изобретению обычно получают сайт-специфическим мутагенезом нуклеотидов в ДНК, кодирующей антигенсвязывающий белок, с применением кассетного или ПЦР мутагенеза или других методов, хорошо известных в уровне техники, получая ДНК, кодирующую вариант, а затем экспрессируя рекомбинантную ДНК в клеточной культуре, указанной в данном описании. Однако фрагменты антигенсвязывающего белка, содержащие варианты CDR, имеющие до 100-150 остатков, можно получать *in vitro* синтезом известными методами. Варианты обычно проявляют ту же качественную биологическую активность, что и природный (естественный) аналог, например связывание с IL-18 рецептором и ингибирование передачи сигнала, хотя можно также выбрать варианты с модифицированными характеристиками, как более подробно описано ниже.

Таким образом, "вариантная CDR" ("вариант CDR") представляет собой вариант CDR с определёнными гомологией, подобием или идентичностью биологической функции, включая, но без ограничения, по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% специфичности и/или активности исходной CDR. Например, варианты обычно связываются с тем же самым эпитопом IL-18 рецептора, описанным ниже, с аналогичным ингибированием передачи сигнала IL-18.

Хотя сайт или участок для введения варианта аминокислотной последовательности является предопределенным (заданным), сама мутация не обязательно должна быть заданной. Например, чтобы оптимизировать осуществление мутации в данном сайте, можно провести случайный мутагенез в целевом кодоне или в целевой области и экспрессированные CDR варианты антигенсвязывающего белка подвергнуть скринингу на оптимальную комбинацию заданной активности. Методы осуществления мутаций-замен в определённых сайтах в ДНК с известной последовательностью хорошо известны, например сайт-направленный мутагенез с использованием фага M13 или полимеразной цепной реакции (ПЦР). Скрининг мутантов проводят, используя анализы антигенсвязывающей активности, такой как связывание IL-18 рецептора.

Аминокислотные замены обычно состоят из единичных остатков; инсерции обычно содержат, примерно, от одного (1) до двадцати (20) аминокислотных остатков, хотя допустимы значительно большие по размеру инсерции. Размеры делеций находятся в примерном интервале от одного (1) до двадцати (20) аминокислотных остатков, хотя в некоторых случаях делеций может быть намного больше по размеру.

Замены, делеции, инсерции или их комбинации можно использовать для получения конечного (окончательного) производного или варианта. Обычно эти изменения проводят на немногих аминокислотах, чтобы свести к минимуму изменение молекулы, в частности иммуногенность и специфичность антигенсвязывающего белка. Однако в некоторых обстоятельствах допустимы более значительные изменения. Когда требуются небольшие изменения характеристик CDR антигенсвязывающего белка, замены обычно осуществляют в соответствии с нижеприведённой табл. 2.

<u>Исходный остаток</u>	<u>Типичные замены</u>
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Значительные изменения функциональной или иммунологической идентичности осуществляют, выбирая замены, менее консервативные, чем замены, приведённые в табл. 2. Например, можно вводить замены, которые заметно влияют на структуру полипептидного скелета в области изменения, например на структуру альфа-спирали или бета-складки; на заряд или гидрофобность молекулы в сайте-мишени или на размер (объём) боковой цепи. Замены, которые, как предполагают, обычно вызывают наибольшие изменения свойств полипептидов, представляют собой такие замены, в которых: (а) гидрофильный остаток, например серил или треонил, заменяется на гидрофобный остаток, например лецил, изолейцил, фе-

нилаланил, валил или аланил; (б) цистein или пролин заменяется на любой другой остаток; (в) остаток, содержащий электроположительную боковую цепь, например лизил, аргинил или гистидил, заменяется на остаток с электроотрицательной боковой цепью, например глутамил или аспарагил; или (г) остаток с объёмной боковой цепи, например фенилаланин, заменяется на остаток, не имеющий боковой цепи, например глицин.

Варианты обычно проявляют такую же качественную биологическую активность и выявляют такой же иммунный ответ, что и природный (естественный) аналог, хотя при необходимости также выбирают варианты с целью модифицировать характеристики антигенсвязывающих белков. Или же, вариант можно создать таким образом, чтобы изменить биологическую активность антигенсвязывающего белка. Например, можно изменить или удалить сайт гликозилирования, как обсуждается в данном описании.

4. VH и VL варианты.

Как указывается выше, в некоторых вариантах изобретение включает антигенсвязывающие белки, содержащие вариабельную область или состоящие из вариабельной области тяжёлой цепи SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 и/или содержащие вариабельную область или состоящие из вариабельной области лёгкой цепи SEQ ID NO: 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 или 34 соответственно, или содержащие их фрагменты или состоящие из их фрагментов по определению выше. Так, в этих вариантах изобретения антигенсвязывающий белок содержит не только по меньшей мере одну область CDR или её вариант, представленный в SEQ ID NO: 1-34, но также участок приведённой каркасной последовательности. Кроме того, изобретение охватывает варианты таких вариабельных последовательностей тяжёлой цепи или вариабельных последовательностей лёгкой цепи.

Выражения "вариант (вариантная) VH" или "вариантная (вариант) вариабельная(ой) область(и) тяжёлой цепи" и "вариант (вариантная) VL" или "вариантная (вариант) вариабельная(ой) область(и) лёгкой цепи" обычно означают гомологию, подобие или идентичность аминокислот по меньшей мере 80% с аминокислотами по данному описанию и, более часто, с предпочтительно увеличивающейся гомологией или идентичностью по меньшей мере 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и почти 100%. Гомология, подобие или идентичность между нуклеотидными последовательностями, кодирующими отдельные варианты VH и VL, и нуклеотидными последовательностями, приведёнными в данном описании, составляет по меньшей мере 60% и, более часто, с предпочтительно увеличивающейся степенью гомологии или идентичности по меньшей мере 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 и почти 100%. Кроме того, "вариант (вариантная) VH" или "вариантная (вариант) вариабельная(ой) область(и) тяжёлой цепи" и "вариант (вариантная) VL" или "вариантная (вариант) вариабельная(ой) область(и) лёгкой цепи" означают общую биологическую функцию, включая, но без ограничения, по меньшей мере 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99% специфичности и/или активности исходной области CDR. Например, варианты обычно связываются с теми же самыми эпитопами на IL-18 рецепторе, указанными ниже, с аналогичным ингибированием передачи сигнала IL-18 рецептора.

Методы получения вариантов, а также методы определения гомологии, подобия или идентичности последовательностей приводятся выше, см. раздел V.B.1.

Некоторые варианты изобретения могут также включать варианты константных областей. Предпочтительные варианты константных областей включают варианты, которые изменяют функцию антитела, содержащего вариант. Например, антитело может включать вариант, который изменяет способность антитела активировать комплемент или индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). Такие варианты могут включать варианты, которые приводят к изменению гликозилирования антитела.

B. IL-18 рецептор и эпитопы IL-18 рецептора.

Под "IL-18 рецептором" или "IL-18R" по данному описанию понимают рецептор клеточной поверхности, который связывается с лигандом, включая, но без ограничения, IL-18, и в результате инициирует путь сигнальной трансдукции в клетке. Комплекс IL-18 рецептора состоит из IL-18 связывающей цепи, называемой " α -IL-18 рецептор" (α -IL-18R) или "IL-18R α цепь", и сигнальной цепи, называемой " β -IL-18 рецептором" (" β -IL-18R) или "IL-18R β цепь". Применяемый в данном описании общий термин "IL-18 рецептор" относится как к α -, так и к β -IL-18 рецептору.

Антигенсвязывающие белки, раскрываемые в данном описании, связываются с IL-18R α цепью, человеческая аминокислотная последовательность которой представлена SEQ ID NO: 69 (его нуклеотидная последовательность представлена SEQ ID NO: 70), или IL-18RP цепью, человеческая аминокислотная последовательность которой представлена SEQ ID NO: 71 (его нуклеотидная последовательность представлена SEQ ID NO: 72). В конкретном варианте изобретения IL-18 рецептор является человеческим рецептором, хотя в некоторых случаях можно применять IL-18 рецептор другого вида. Кроме того, IL-18 рецепторные белки могут также включать фрагменты.

Как описывается ниже, связывание антигенсвязывающих белков с конкретными (со специфическими) эпитопами является специфическим.

Под "эпитопом", "антигенней детерминантой" и грамматическими эквивалентами по данному описанию понимают участок антигена, например IL-18 рецептора, который может специфически связывать-

ся с антигенсвязывающим белком. Специалист в данной области техники понимает, что эпитоп может быть линейным или конформационным. Термин "линейный эпитоп" относится к эпитопу, содержащему последовательность по меньшей мере примерно из пяти (5) и не более чем примерно из двадцати (20) аминокислот, связанных (соединённых) линейно, причём эти аминокислоты, сами по себе или как часть большей последовательности, связываются с антигенсвязывающим белком по изобретению. Выражение "конформационный эпитоп" относится к эпитопу, трёхмерная, вторичная и/или третичная структура которого может являться важным аспектом связывания антитела. Обычно, но не всегда, аминокислоты, которые содержат конформационный эпитоп, не представляют собой линейную последовательность первичной структуры белка. Так, конформационный эпитоп может быть общим у белков, имеющих негомологичные линейные аминокислотные последовательности. Без связи с теорией можно сказать, что конформационный эпитоп может быть общим (одинаковым), потому что третичная структура, узнаваемая антителом, может быть общей для двух или более аминокислотных последовательностей. В одном варианте изобретения подходящие эпитопы IL-18 рецептора включают любые эпитопы, которые узнаются (распознаются) антигенсвязывающими белками по настоящему изобретению.

Изобретение включает антигенсвязывающие белки, распознающие и связывающие конформационный эпитоп в третьем домене Ig человеческого IL-18Ra, в частности область, определяемую аминокислотными остатками 243-271, составленную аминокислотными остатками 250-253 (т.е. остатками MFGE) и аминокислотными остатками 267-271 (т.е. остатками MRIMT) последовательности SEQ ID NO: 69. Аминокислотная структура этого эпитопа изображена на фиг. 5. Антигенсвязывающие белки, которые связываются с этим эпитопом, особенно эффективно блокируют взаимодействие IL-18 с IL-18R. Методы определения эпитопа, связывающегося с антигенсвязывающим белком, хорошо известны в уровне техники, и один такой метод описан в примере 4 по данному описанию.

В примере 4 показано, что некоторые человеческие IL-18R антигенсвязывающие белки проявляют значительно пониженную способность связывать человеческий IL-18Ra, когда остатки в эпитопе, определяемом аминокислотами 243-271, например 250-253 или 267-271, заменяют на соответствующие остатки мышиной последовательности. Так, данное описание включает антигенсвязывающие белки, которые связывают человеческий IL-18R, но это связывание снижается (ослабляется), когда остатки 250-253 человеческой IL-18Ra цепи заменяются на соответствующие аминокислотные остатки мышиной последовательности. Также данное описание включает антигенсвязывающие белки, которые связывают человеческий IL-18R, но это связывание снижается (ослабляется), когда остатки 267-271 человеческой IL-18Ra цепи заменяются на соответствующие аминокислотные остатки мышиной последовательности.

Г. Ковалентные модификации антигенсвязывающего белка.

В объём данного изобретения входят ковалентные модификации антигенсвязывающих белков, обычно, но не всегда, являющиеся посттрансляционными. Например, несколько типов ковалентных модификаций антигенсвязывающего белка вводят в молекулу по реакции специфических аминокислотных остатков антигенсвязывающего белка с органическим дериватизирующим агентом, который способен реагировать с выбранными боковыми цепями или с N- или C-концевыми остатками.

Остатки цистеина (цистеинил) чаще всего реагируют с α -галогенациетатами (и соответствующими амидами, такими как хлоруксусная кислота или хлорацетамид), давая карбоксиметильные или карбоксиамидометильные производные. Цистеинильные остатки также дериватизируют по реакции с бромтрифторацетоном, α -бром- β -(5-имидаизол)пропионовой кислотой, хлорацетилфосфатом, N-алкилмалеимидами, 3-нитро-2-пиридилидисульфидом, метил-2-пиридилидисульфидом, п-хлормеркурибензоатом, 2-хлормеркури-4-нитрофенолом или хлор-7-нитробензо-2-окса-1,3-диазолом.

Остатки гистидина (гистидил) дериватизируют по реакции с диэтилпирокарбонатом при pH 5,5-7,0, так как этот агент относительно специфичен к гистидильной боковой цепи. Также применим пара-бромфенацилбромид; реакцию предпочтительно проводят в 0,1 М растворе какодилата натрия при pH 6,0.

Остаток лизина и аминоконцевые остатки реагируют с ангидридами янтарной или других карбоновых кислот. Дериватизация этими агентами приводит к обращению (реверсии) заряда лизинильных остатков. Другие реагенты, подходящие для дериватизации альфа-аминосодержащих кислот, включают имидоэфиры, такие как метил пиколинимидат; пиридоксальфосфат; пиридоксаль; хлорборогидрид; три-нитробензолсульфокислота; О-метилизомочевина; 2,4-пентандион и катализируемая трансаминацией реакция с глиоксилатом.

Аргинильные остатки модифицируют по реакции с одним или несколькими обычными реагентами, среди которых фенилглиоксаль, 2,3-бутандион, 1,2-циклогександион и нингидрин. Для дериватизации аргининовых остатков необходимо проводить реакцию в щелочной среде из-за высокого значения рК_a функциональной гуанидиновой группы. Кроме того, эти реагенты могут реагировать с группами лизина, а также с эпсилон-аминогруппой аргинина.

Можно проводить специфическую модификацию тирозильных остатков, причём особый интерес представляет введение спектральных меток в тирозильные остатки по реакции с ароматическими диазониевыми соединениями или тетранитрометаном. Чаще всего получают О-ацетилтирозильные и 3-

нитропроизводные по реакции с N-ацетилимидазолом и тетранитрометаном соответственно. Тирозильные остатки йодируют с помощью ^{128}I или ^{131}I , получая меченные белки для применения в радиоиммунном анализе (РИА), подходящим является описанный выше метод с хлорамином Т.

Боковые карбоксильные группы (аспартил или глутамил) селективно модифицируют по реакции с карбоксидимидаами ($\text{R}'-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{R}''$), где R и R' обозначают необязательно разные алкильные группы, такие как 1-циклогексил-3-(2-морфолинил-4-этил)карбодииimid или 1-этил-3-(4-азона-4,4-диметилпентил)карбодииimid. Кроме того, аспартильный и глутамильный остатки переводят в остатки аспарагинил и глутаминал по реакции с аммониевыми ионами.

Дериватизацию бифункциональными агентами применяют для перекрёстного связывания антигенсвязывающих белков с нерастворимой в воде подложкой (матрицей) или поверхностью для применения в различных методах. Применяемые обычно перекрёстно связывающие (сшивающие) агенты включают, например, 1,1-бис-(диазоацетил)-2-фенилэтан, глутаровый альдегид, сложные эфиры N-гидроксисукцинида, например сложные эфиры с 4-азидосалициловой кислотой, гомобифункциональные имидоэфиры, включая дисукцинидиловые эфиры, такие как 3,3'-дитио-бис-(сукцинидилпропионат), и бифункциональные малеимиды, такие как бис-N-малеимидо-1,8-октан. Дериватизирующие агенты, такие как метил-3-[(p -азидофенил)дитио]пропионимидат, дают фотоактивируемые интермедиаты, способные образовывать перекрёстные связи (сшиваться) на свету. Или же, реактивные (реакционноспособные) нерастворимые в воде матрицы, такие как углеводы, активированные цианогенбромидом, и реактивные субстраты, описанные в патентах США №. 3969287; 3691016; 4195128; 4247642; 4229537 и 4330440, применяют для иммобилизации белков.

Остатки глутаминал и аспарагинил часто деамидируют в соответствующие остатки глутамил и аспартил соответственно. Или же, эти остатки деамидируют в слабокислой среде. Любая форма этих остатков входит в объём настоящего изобретения.

Другие модификации включают гидроксилирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп остатков серила или треонила, метилирование α -аминогрупп боковых цепей лизина, аргинина и гистидина (T.E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, p. 79-86 [1983]), ацетилирование N-концевого амина и амидирование какой-либо C-концевой карбоксильной группы.

1. Гликозилирование.

Другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающего белка, входящего в объём настоящего изобретения, включает изменение паттерна гликозилирования белка. Как известно в уровне техники, паттерны гликозилирования могут зависеть как от последовательности белка (например, от присутствия или отсутствия конкретных гликозилируемых аминокислотных остатков, обсуждаемых ниже), так и от клетки-хозяина или организма-хозяина, в которых продуцируется белок. Конкретные системы экспрессии обсуждаются ниже.

Гликозилирование полипептидов обычно является либо N-связанным, либо O-связанным. N-связанное гликозилирование относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагинового остатка. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-треонин, где X обозначает любую аминокислоту, кроме пролина, представляют собой последовательности распознавания для ферментативного связывания углеводного фрагмента с боковой цепью аспарагина. Таким образом, присутствие этих трипептидных последовательностей создаёт потенциальный сайт гликозилирования. O-связанное гликозилирование относится к связыванию одного из сахаров, N-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы, с гидроксиаминокислотой, чаще всего серином или треонином, хотя могут также применяться 5-гидроксипролин или 5-гидроксизизин.

Добавление сайтов гликозилирования к антигенсвязывающему белку осуществляют обычно, изменяя аминокислотную последовательность таким образом, чтобы она содержала одну или более вышеописанных трипептидных последовательностей (для сайтов N-связанного гликозилирования). Изменение можно осуществлять путём добавления одного или более или замены на один или более остатков серина или треонина к исходной последовательности (для сайтов O-связанного гликозилирования). Для простоты аминокислотные последовательности антигенсвязывающего белка предпочтительно изменяют с помощью изменений на уровне ДНК, в частности, осуществляя мутации ДНК, кодирующей целевой полипептид в заранее выбранных основаниях, так что образуются кодоны, которые транслируются в заданные аминокислоты.

Другим способом увеличения числа углеводных фрагментов на антигенсвязывающем белке является химическая или ферментативная конденсация гликозидов с белком. Эти методы являются предпочтительными, так как они не требуют получения белка в клетке-хозяине со способностью к N- и O-связанному гликозилированию. В зависимости от используемого метода конденсации сахар(а) может связываться с: (а) аргинином и гистидином, (б) свободными карбоксильными группами, (в) свободными сульфогидрильными группами, такими как сульфогидрильные группы цистеина, (г) свободными гидроксильными группами, такими как гидроксильные группы серина, треонина или гидроксипролина, (д) ароматическими остатками, такими как фенилаланин, тирозин или триптофан, или (е) амидной группой глутамина. Эти методы описаны в международной патентной заявке WO 87/05330, опубликованной 11

сентября 1987 года, и в обзоре Alpin and Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochemist., p. 259-306.

Снятие (удаление) углеводных частиц (фрагментов), имеющихся в исходном антигенсвязывающем белке, можно осуществлять химическими или ферментативными методами. Для химического дегликозилирования требуется экспозиция белка с трифторметансульфоновой кислотой (триметансульфокислотой) или с аналогичным соединением. Такая обработка приводит к отщеплению большинства или всех сахаров, за исключением связывающего сахара (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина), в то же время полипептид остаётся незатронутым (интактным). Химическое дегликозилирование описано Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259: 52 и Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118: 131. Ферментативное отщепление углеводных частиц в полипептидах можно проводить с помощью различных эндо- и экзогликозидаз, как описано Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138: 350. Гликозилирование в потенциальных сайтах гликозилирования можно предотвратить, применяя туникамицин, как описано Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257: 3105. Туникамицин блокирует образование белок-N-гликозидных связей.

2. Пегилирование (пэгилирование, ПЭГилирование).

Другой тип ковалентной модификации антигенсвязывающего белка включает связывание антигенсвязывающего белка с различными небелковыми полимерами, включая, но без ограничения, различные полиолы, такие как полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль или полиоксиалкилены, так как это представлено в патентах США №. 4640835; 4496689; 4301144; 4670417; 4791192 или 4179337. Кроме того, как известно из уровня техники, для того чтобы легче было добавлять полимеры, такие как ПЭГ, можно осуществлять аминокислотные замены в различных положениях антигенсвязывающего белка.

3. Метки и эффекторные группы.

В некоторых вариантах изобретения ковалентная модификация антигенсвязывающих белков по изобретению включает добавление одной или более меток.

Термин "группа, вводящая метку (группа для мечения)" означает любую детектируемую метку. Примеры подходящих меток включают, но без ограничения, следующие группы: радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, люминесцентные лантанидные маркеры), ферментные группы (например, пироксидазу хрена, β -галактозидазу, люциферазу, щелочную фосфатазу), хемилюминесцентные группы, биотинильные группы или заданные эпитопы полипептидной цепи, распознаваемые вторичным репортёром (например, последовательности пары "лещиновая застёжка-молния", сайты связывания со вторичными антителами, домены связывания с металлами, эпитопные метки (тэги)). В некоторых вариантах изобретения группа, вводящая метку, связывается с антигенсвязывающим белком с помощью спейсерных ножек различной длины для уменьшения возможных стерических затруднений. Различные методы мечения белков известны в уровне техники и могут применяться для осуществления настоящего изобретения.

Термин "эффекторная группа" означает любую группу, связанную с антигенсвязывающим белком, которая ведёт себя как цитотоксический агент. Примерами подходящих эффекторных групп являются радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I). Другие подходящие группы включают токсины, терапевтические группы или химиотерапевтические группы. Примеры подходящих групп включают калихеамицин, ауристатин, гелданамицин и мейтанзин. В некоторых вариантах изобретения эффекторная группа связывается с антигенсвязывающим белком с помощью спейсерных ножек различной длины для уменьшения возможных стерических затруднений.

Обычно метки относят к различным классам в зависимости от анализа, в котором их детектируют: а) изотопные метки, которые могут представлять собой радиоактивные или тяжёлые изотопы; б) магнитные частицы; в) редокс-активные частицы; г) оптические красители; ферментные группы (например, пироксидазу хрена, β -галактозидазу, люциферазу, щелочная фосфатаза); д) биотинилированные группы; и е) заданные эпитопы полипептидной цепи, распознаваемые вторичным репортёром (например, последовательности пары "лещиновая застёжка-молния", сайты связывания со вторичными антителами, домены связывания с металлами, эпитопные метки (тэги) и т.д.). В некоторых вариантах изобретения группа, вводящая метку, связывается с антигенсвязывающим белком с помощью спейсерных ножек различной длины для уменьшения возможных пространственных (стрических) затруднений. Различные методы мечения белков известны в уровне техники и могут применяться для осуществления настоящего изобретения.

Специфические метки включают оптические красители, в том числе, но без ограничения, хромофоры, люминофоры и флуорофоры, причём последние являются специфическими во многих случаях. Флуорофоры представляют собой либо "низкомолекулярные" флуоресцирующие агенты, либо белковые флуоресцирующие агенты.

Под "флуоресцентной меткой" понимают любую молекулу, которую можно обнаружить благодаря её собственным флуоресцентным свойствам. Подходящие флуоресцентные метки включают, но без ограничения, флуоресцеин, родамин, тетраметилродамин, эозин, эритрозин, кумарин, метилкумарин, пирен, малахитовый зелёный, стильбен, люцифер жёлтый (Lucifer Yellow), Cascade BlueJ., тексас красный (Texas Red), IAEDANS, EDANS, BODIY FL. LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, Орегон зелёный (Oregon green), красители Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546,

Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), каскад голубой (Cascade Blue), каскад жёлтый (Cascade Yellow) и R-фикаэритрин (PE) (Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, родамин и Texas Red (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Подходящие оптические красители, включая флуорофоры, описаны в справочнике Molecular Probes Handbook by Richard P. Haugland, специально вводимом в данное описание в качестве ссылки.

Подходящие белковые флуоресцентные метки также включают, но без ограничения, зелёный флуоресцентный белок (GFP), в том числе Renilla, Ptilosarcus или Aequorea вид GFP (Chalfie et al., 1994, Science 263: 802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc., Genbank регистрационный номер U55762), голубой флуоресцентный белок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc. 1801 de Maisonneuve Blvd. West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3H 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24: 462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6: 178-182), улучшенный жёлтый флуоресцентный белок (EYFP, Clontech Laboratories, Inc.), люцифераза (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150: 5408-5417), β -галактозидазу (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85: 2603-2607) и Renilla (международные патентные заявки WO 92/15673, WO 95/07463, WO 98/14605, WO 98/26277, WO 99/49019, патенты США No. 5292658, 5418155, 5683888, 5741668, 5777079, 5804387, 5874304, 5876995, 5925558). Все приведённые выше ссылочные материалы специально вводятся в данное описание в качестве ссылки.

Д. Полинуклеотиды, кодирующие антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецепторов.

В некоторых аспектах изобретение включает нуклеотидные молекулы, кодирующие IgG, вариабельные области и CDR с SEQ ID NO: 1-34, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89-190. В одном варианте изобретения нуклеотиды имеют нуклеотидную последовательность по любой SEQ ID NO: 35-68, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88 и 191-292.

Как представлено в данном описании нуклеиновая кислота для вариабельной области или CDR кодирует вариабельную область или CDR белок соответственно. Под "нуклеиновой кислотой" в данном описании понимают любую нуклеиновую кислоту, включая как ДНК, так и РНК. Нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению обычно являются полинуклеиновыми кислотами, т.е. полимерами индивидуальных нуклеотидов, которые ковалентно связаны 3',5'-фосфодиэфирными связями.

В зависимости от применения нуклеиновая кислота может быть двухтяжевой (двуихнитевой, двухцепочечной), однотяжевой (однонитевой, одноцепочечной) или может содержать участки как двухнитевой, так и однонитевой последовательности. Как понятно специалистам в данной области техники, изображение одной нити ("Уотсон") также определяет последовательность другой нити ("Крик"); таким образом, нуклеотидные последовательности, изображённые в SEQ ID NO: 35-68, также включают комплемент этих последовательностей. Под термином "рекомбинантная нуклеиновая кислота" по данному описанию подразумевается нуклеиновая кислота, первоначально полученная *in vitro*, как правило, обработкой нуклеиновой кислоты эндонуклеазами, в такой форме, которая обычно не встречается в естественном состоянии (в природе). Так, выделенная нуклеиновая кислота для антигенсвязывающего белка в линейной форме или экспрессионный вектор, образованный *in vitro* лигированием молекул ДНК, которые обычно не соединяются, оба, для целей настоящего изобретения считаются рекомбинантными. Понятно, что когда рекомбинантная нуклеиновая кислота получена и её интродуцируют в клетку-хозяина или в организм-хозяин, она будет реплицироваться не методами рекомбинантной ДНК, а именно с применением скорее клеточных механизмов клетки-хозяина, нежели *in vitro* манипуляций; однако такие нуклеиновые кислоты, будучи получены рекомбинантными методами, несмотря на то что затем они реплицируются не методами рекомбинантной ДНК, по-прежнему считаются рекомбинантными для целей настоящего изобретения.

Как понятно специалистам в данной области техники, вследствие вырожденности генетического кода можно получать чрезвычайно большое число нуклеиновых кислот, каждая из которых кодирует области CDR (и тяжёлую, и лёгкую цепи или другие компоненты антигенсвязывающего белка) по настоящему изобретению. Так, идентифицировав конкретную аминокислотную последовательность, такую как SEQ ID NO: 1-34, специалисты в данной области техники могут получать любое число различных нуклеотидных кислот, просто модифицируя последовательность одного или более кодонов так, чтобы не изменялась аминокислотная последовательность кодированного белка.

Е. Способы получения антигенсвязывающих белков.

Настоящее изобретение включает также экспрессионные системы и конструкции в виде плазмид, экспрессионных векторов, транскрипционных или экспрессионных кассет, которые содержат по меньшей мере один вышеуказанный полинуклеотид. Кроме того, изобретение включает клетки-хозяева, содержащие такие экспрессионные системы или конструкции.

Обычно экспрессионные векторы используют в любых клетках-хозяевах, которые содержат последовательности для сохранения плазмиды и для клонирования и экспрессии экзогенных нуклеотидных последовательностей. Такие последовательности, носящие общее название "фланкирующие последовательности", в некоторых вариантах изобретения обычно включают одну или более следующих нуклеотидных последовательностей: промотор, одну или более энхансерных последовательностей, ориджин репликации, последовательность терминации транскрипции, полную инtronную последовательность, содержащую донорный и акцепторный сайт сплайсинга, последовательность, кодирующую лидерную

последовательность для секреции полипептида, сайт связывания рибосом, полилинкерную область для введения нуклеиновой кислоты, кодирующей экспрессируемый полипептид, и селективный маркерный элемент. Каждая из этих последовательностей обсуждается ниже.

Необязательно, вектор может содержать "тэг"-кодирующую последовательность, т.е. олигонуклеотидную молекулу, локализованную на 3'- или 5'-конце последовательности, кодирующей антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора; олигонуклеотидная последовательность кодирует поли-His (такой как гекса-His) или другой "тэг", такой как FLAG, HA (гемагглютинин вируса гриппа) или тус, для которого существуют продажные антитела. Этот тэг обычно сливается с полипептидом при экспрессии полипептида и может служить в методе аффинной очистки или обнаружения антигенсвязывающего белка для связывания IL-18-рецептора от (или из) клетки-хозяина. Аффинную очистку можно осуществлять, например, колоночной хроматографией, в качестве аффинной матрицы используя антитела против этого тэга (метки). Необязательно тэг (метку) можно затем удалять из очищенного антигенсвязывающего белка для связывания IL-18-рецептора различными методами, такими как использование некоторых пептида для отщепления.

Фланкирующие последовательности могут быть гомологичными (т.е. из того же вида и/или штамма, что и клетка-хозяин), гетерологичными (т.е. из вида, отличного от вида или штамма клетки-хозяина), гибридными (т.е. комбинацией фланкирующих последовательностей из более чем одного источника), синтетическими или нативными. Действительно, источником фланкирующей последовательности может являться любой прокариотический или эукариотический организм, любой позвоночный или беспозвоночный организм или любое растение при условии, что фланкирующая последовательность является функциональной в механизмах клетки-хозяина и может ими активироваться.

Фланкирующие последовательности в векторах по данному изобретению можно получать любым из известных в уровне техники методов. Как правило, фланкирующие последовательности, применимые в данном описании, предварительно идентифицируют картированием и/или расщеплением рестриктазами, и их можно таким образом выделять из соответствующего источника ткани, используя подходящие рестриктазы. В некоторых случаях может быть известна полная нуклеотидная последовательность фланкирующей последовательности. В данной работе фланкирующую последовательность можно синтезировать методами, описанными для синтеза или клонирования нуклеиновых кислот.

Если известна вся фланкирующая последовательность или её часть, её можно получать полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и/или скринингом геномной библиотеки с применением подходящего зонда, такого как олигонуклеотид и/или фрагмент фланкирующей последовательности из того же самого или другого вида. Если фланкирующая последовательность неизвестна, фрагмент ДНК, содержащий фланкирующую последовательность, можно выделить из большего по размеру отрезка ДНК, который может содержать, например, кодирующую последовательность или даже другой ген или другие гены. Выделение можно осуществлять расщеплением рестриктазами, получая соответствующий фрагмент ДНК, с последующим выделением, используя очистку на агарозном геле, хроматографию на колонке Qiagen® (Chatsworth, CA) или другие методы, известные специалистам в данной области техники. Отбор подходящих ферментов для этой цели совершенно очевиден для рядового специалиста в данной области техники.

Ориджин репликации обычно представляет собой участок продажных (выпускаемых промышленно) векторов экспрессии и ориджин способствует амплификации вектора в клетке-хозяине. Если выбранный вектор не содержит сайт ориджина репликации, его можно синтезировать химическими методами, исходя из известной последовательности, и лигировать в вектор. Например, ориджин репликации из плазмида pBR322 (New England Biolabs, MA) подходит для большинства грамотрицательных бактерий, а различные вирусные ориджины репликации (например, SV40, полиомы, адено-вирусов, вируса везикулярного стоматита (VSV) или папилломавирусов, таких как HPV или BPV) применимы для клонирующих векторов в клетках млекопитающих. Обычно компонент ориджина репликации не является необходимым для векторов экспрессии в клетках млекопитающих (например, ориджин SV40 часто применяют только потому, что он содержит также ранний промотор вируса).

Последовательность терминации транскрипции, как правило, локализована 3' к концу области, кодирующей полипептид, и служит для терминации (прекращения) транскрипции. Обычно последовательность терминации транскрипции в прокариотических клетках представляет собой богатый G-C фрагмент с последующей поли-Т последовательностью. Хотя эту последовательность просто клонировать при использовании библиотеки или даже приобрести готовую как часть вектора, её можно также легко синтезировать методами синтеза нуклеотидов, такими как представленные в данном описании.

Селективный маркерный ген кодирует белок, необходимый для выживания и роста клетки-хозяина, выращиваемой в селективной культуральной среде. Типичные селективные маркерные гены кодируют белки, которые: (а) придают резистентность (устойчивость) к антибиотикам или другим токсинам, например ампциллину, тетрациклину или канамицину, прокариотическим клеткам-хозяевам; (б) восполняют ауксотрофный дефицит клеток или (в) снабжают важнейшими питательными веществами, отсутствующими в комплексной питательной среде или в питательной среде определённого состава. Специфическими селективными маркерами являются ген устойчивости к канамицину, ген устойчивости к ампи-

циллину и ген устойчивости к тетрациклину. Предпочтительно ген устойчивости к неомицину также можно использовать для селекции как в прокариотических, так и в эукариотических клетках-хозяевах.

Другие селективные гены можно применять для амплификации гена, который следует экспрессировать. Амплификация представляет собой процесс, в котором реитерация генов, необходимых для продуцирования белка, критически важного для роста или выживания клетки, происходит совместно с хромосомами последовательных генераций рекомбинантных клеток. Примеры подходящих селективных маркеров для клеток млекопитающих включают дигидрофолатредуктазу (DHFR) и беспромоторные гены тимидинкиназы. Трансформанты клеток млекопитающих помещают под давление отбора, когда только трансформанты однозначно адаптированы к выживанию благодаря селективному маркерному гену,ирующему в векторе. Давление отбора вводится путём культивирования трансформированных клеток в условиях, при которых концентрация селекционного агента в среде последовательно повышается, что приводит к амплификации как селективного гена, так и ДНК, которая кодирует, например, антитело к антигенсвязывающему белку, которое связывается с полипептидом для IL-18 рецептора. В результате повышенные количества полипептида, такого как антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора, синтезируются при использовании амплифицированной ДНК.

Сайт связывания рибосом обычно необходим для инициации трансляции мРНК и характеризуется последовательностью Шайна-Дальгарно (прокариоты) или последовательностью Козака (эукариоты). Этот элемент обычно локализован 3' к промотору и 5' к кодирующей последовательности экспрессируемого полипептида.

В некоторых случаях, таких, где желательно гликозилирование в экспрессионной системе эукариотической клетки-хозяина, можно варьировать различные пре- или пропоследовательности для повышения гликозилирования или выхода. Конечный белковый продукт может иметь в -1 положении (относительно первой аминокислоты зрелого белка) одну или более дополнительных аминокислот, инцидентных для экспрессии, которые не удалось полностью удалить. Например, конечный белковый продукт может иметь один или два аминокислотных остатка, находившихся в сайте расщепления пептидазой, связанных с аминоконцом. Или же, использование некоторых сайтов расщепления ферментом может привести к немного усечённой (процессированной) форме заданного полипептида, если фермент разрезает в такой области зрелого белка.

Экспрессирующие и клонирующие векторы по изобретению обычно содержат промотор, который распознаётся организмом-хозяином и функционально связан с молекулой, кодирующей антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора. Промоторы представляют собой нетранскрибируемые последовательности, локализованные выше (т.е. 5') стартового кодона структурного гена (обычно в пределах примерно 100-1000 п.о.), которые контролируют транскрипцию структурного гена.

Промоторы обычно относят к одному из двух классов: индуцильные промоторы и конститтивные промоторы. Индуцильные промоторы инициируют повышенные уровни транскрипции при использовании ДНК под их контролем в ответ на некоторое изменение условий культивирования, таких как присутствие или отсутствие питательного вещества или изменение температуры. С другой стороны, конститтивные промоторы равномерно транскрибируют ген, с которым они функционально связаны, т.е. при незначительной или при отсутствии регуляции экспрессии гена. Известно большое число промоторов, узнаваемых различными возможными клетками-хозяевами. Подходящий промотор функционально связывается с ДНК, кодирующей тяжёлую цепь или лёгкую цепь, содержащую антигенсвязывающий белок IL-18 рецептора по изобретению за счёт удаления промотора из исходной ДНК путём расщепления рестриктазой и инсерции заданной промоторной последовательности в вектор.

Подходящие промоторы для применения в дрожжевых клетках-хозяевах также хорошо известны в уровне техники. Дрожжевые энхансеры используют предпочтительно с дрожжевыми промоторами. Подходящие промоторы для применения с клетками-хозяевами млекопитающих также известны и включают, но без ограничения, промоторы, полученные из геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус оспы кур, адено-вирус (такой как адено-вирус 2), вирус бычьей папилломы, вирус саркомы птиц, цитомегаловирус, ретровирусы, вирус гепатита В и наиболее предпочтительно вирус симиан-40 (SV40). Другие подходящие промоторы у млекопитающих включают гетерологичные промоторы млекопитающих, например промоторы теплового шока и промотор актина.

Дополнительные промоторы, которые могут представлять интерес, включают, но без ограничения: ранний промотор SV40 (Benoist and Chambon, 1981, *Nature* 290: 304-310); промотор CMV (Thornsen et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. U.S.A.* 81: 659-663); промотор, содержащийся в 3' длинном концевом повторе вируса саркомы Payса (Yamamoto et al., 1980, *Cell* 22: 787-797); промотор тимидинкиназного гена вируса герпеса (Wagner et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 72: 1444-1445); промоторную и регуляторную последовательности гена металлотионина (Printers et al., 1982, *Nature* 296: 39-42) и промоторы прокариотических генов, такие как промотор гена бета-лактамазы (Villa-Kamaroff et al., 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75: 3727-3731); или так промотор (DeBoer et al., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80: 21-25). Также представляют интерес следующие области регуляции (область контроля, регуляторная область) транскрипции генов животных, которые проявляют тканеспецифичность и использовались в трансгенных животных: регуляторная область гена эластазы I, активная в ациноцитах поджелудочной железы (Swift et

al., 1984, Cell 38: 639-646; Omitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50: 399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7: 425-515); область контроля гена инсулина, активная в панкреатических бета-клетках (Hanahan, 1985, Nature 315: 115-122); область контроля гена иммуноглобулина, активная в лимфоидных клетках (Grosschedl et al., 1984, Cell 22: 647-658; Adames et al., 1985, Nature 212: 533-538; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7: 1436-1444); регуляторная область мышиного вируса рака молочной железы, активная в клетках яичек, лимфоидной ткани, молочной железы и тучных клетках (Leder et al., 1986, Cell 45: 485-495); регуляторная область гена альбумина, активная в печени (Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1: 268-276); регуляторная область гена альфа-фетопротеина, активная в печени (Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5: 1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 252: 53-58); регуляторная область гена альфа-1-антитрипсина, активная в печени (Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1: 161-171); регуляторная область гена бета-глобина, активная в миелоидных клетках (Mogran et al., 1985, Nature 315: 338-340; Kollias et al., 1986, Cell 46: 84-94); регуляторная область основного белка миелина, активная в олигодендроцитных клетках головного мозга (Readhead et al., 1987, Cell 48: 703-712); регуляторная область гена лёгкой цепи-2 миозина, активная в скелетной мышце (Sani, 1985, Nature 314: 283-286; и регуляторная область гена гонадотропин-рилизинг гормона, активная в гипоталамусе (Mason et al., 1986, Science 234: 1372-1378).

Энхансерную последовательность можно ввести в вектор для повышения транскрипции ДНК, кодирующей лёгкую цепь или тяжёлую цепь, содержащую антигенсвязывающую последовательность для связывания IL-18 рецептора по изобретению, с применением высших эукариот. Энхансеры представляют собой цис-действующие элементы ДНК, обычно имеющие длину около 10-300 п.о., которые влияют на промотор, повышая транскрипцию. Энхансеры относительно независимо от ориентации и положения находятся в положениях как 5', так и 3' к транскрипционной единице. Известны некоторые энхансерные последовательности, имеющиеся в генах млекопитающих (например, глобина, эластазы, альбумина, альфа-фетопротеина и инсулина). Обычно, однако, используют энхансер вируса. Энхансер SV40, энхансер раннего промотора цитомегаловируса, энхансер вируса полиомы и энхансеры аденоовирусов, известные в уровне техники, являются типичными энхансерными элементами для активации эукариотических промоторов. Хотя энхансер может позиционироваться в векторе либо 5', либо 3' к кодирующей последовательности, обычно он располагается в сайте 5' от промотора. Последовательность, кодирующая нативную или гетерологичную сигнальную последовательность (лидерную последовательность или сигнальный пептид), можно включать в экспрессирующий вектор с целью промотировать (инициировать) внеклеточную секрецию антитела. Выбор сигнального пептида или лидерной последовательности зависит от типа клеток-хозяев, в которых должно продуцироваться антитело, а гетерологичная сигнальная последовательность может заменять нативную сигнальную последовательность. Примеры сигнальных пептидов, функциональных в клетках-хозяевах млекопитающих, включают следующие: сигнальную последовательность интерлейкина-7 (IL-7), описанную в патенте США №. 4965195; сигнальную последовательность рецептора интерлейкина-2, описанную в Cosman et al., 1984, Nature 312: 768; сигнальный пептид рецептора интерлейкина-4, описанный в Европейском патенте №. EP 0367566; сигнальный пептид рецептора типа I интерлейкина-1, описанный в патенте США №. 4968607; сигнальный пептид рецептора типа II интерлейкина-1, описанный в Европейском патенте №. EP 0460846.

Векторы экспрессии по изобретению можно конструировать исходя из начального вектора, такого как продажный вектор. Такие векторы могут содержать или могут не содержать все нужные фланкирующие последовательности. Если вектор ещё не содержит одну или более фланкирующих последовательностей по данному описанию, их можно получать отдельно и лигировать в вектор. Методы, используемые для получения каждой из фланкирующих последовательностей, хорошо известны специалисту в данной области техники.

После того как сконструирован вектор и нуклеотидная молекула, кодирующая лёгкую цепь, тяжёлую цепь или лёгкую цепь и тяжёлую цепь, содержащую антигенсвязывающую последовательность для связывания IL-18 рецептора, встроена (вставка, инсерция) в соответствующий сайт вектора, готовый вектор можно ввести в клетку-хозяина для амплификации и/или экспрессии полипептида. Трансформацию вектора экспрессии для антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора в выбранную клетку-хозяина можно осуществлять общезвестными методами, включая трансфекцию, инфекцию (инфицирование, заражение), копреципитацию, электропорацию, микроИнъекцию, липофекцию, DEAE-декстранопосредованную трансфекцию или другие известные методы. Выбранный метод частично зависит от типа используемой клетки-хозяина. Эти методы и другие подходящие методы общезвестны опытным специалистам и представлены, например, в Sambrook et al., 2002, *supra*.

В клетке-хозяине при культивировании в подходящих условиях синтезируется антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора, который можно затем собрать из культуральной среды (если клетка-хозяин секретирует его в среду) или непосредственно из продуцирующей его клетки-хозяина (если клетка-хозяин его не секретирует). Выбор соответствующей клетки-хозяина зависит от различных факторов, таких как требуемые уровни экспрессии, модификации полипептида, желательные или необходимые для активности (такой как гликозилирование или фосфорилирование) и лёгкость фолдинга (укладки) в биологически активную молекулу.

Линии клеток млекопитающих, подходящих для экспрессии в качестве хозяев, общеизвестны в уровне техники и включают, но без ограничения, иммортализованные линии клеток из Американской Коллекции Типовых Культур (ATCC), включая, но без ограничения, клетки яичника китайского хомячка (CHO), клетки HeLa, клетки почки детёныша хомяка (BHK), клетки почки обезьяны (COS), человеческие клетки почечноклеточного рака (например, Нер G2) и ряд других клеточных линий. В некоторых вариантах изобретения линии клеток можно отбирать, определяя, какие линии клеток имеют высокие уровни экспрессии и конститутивно продуцируют антигенсвязывающие белки со свойствами связывания IL-18 рецептора. В другом варианте изобретения может быть выбрана линия клеток В-клеточной линии дифференцировки, которая не вырабатывает своего собственного антитела, но обладает способностью производить и секретировать гетерологичное антитело.

Ж. Применение антигенсвязывающих белков для связывания IL-18 рецептора для диагностических и терапевтических целей

Антигенсвязывающие белки по изобретению применимы для детекции IL-18 рецептора в биологических образцах и идентификации клеток или тканей, которые продуцируют IL-18 рецепторный белок. Антигенсвязывающие белки по изобретению, которые специфически связываются с IL-18 рецептором, можно применять при лечении заболеваний, опосредованных IL-18 рецептором, у нуждающегося в этом пациента. Например, антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора по изобретению можно применять в диагностических анализах, например анализах связывания, для обнаружения и/или количественного определения IL-18 рецептора, экспрессируемого в ткани или клетке. Кроме того, белок, связывающий антиген-IL-18 рецептор (антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора) по изобретению, можно использовать для ингибирования образования комплекса между рецептором IL-18 и его лигандом, например IL-18, тем самым модулируя биологическую активность IL-18 рецептора в клетке или ткани. Таким образом, антигенсвязывающие белки, которые связываются с IL-18 рецептором, могут модулировать и/или блокировать взаимодействие с другими связывающими соединениями и соответственно могут иметь терапевтическое применение для уменьшения интенсивности заболеваний, опосредованных IL-18 рецептором. В конкретных вариантах изобретения антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора (белки, связывающие IL-18 рецепторный антиген), могут блокировать связывание IL-18 с его рецептором, что может привести к нарушению каскада сигнальной трансдукции, индуцируемого IL-18 рецептором.

1. Показания.

Повышенные уровни IL-18 и/или участие сигналов, опосредованных IL-18, в патогенезе заболеваний было продемонстрировано при различных состояниях и заболеваниях. Таким образом, антигенсвязывающие белки по настоящему изобретению служат для регуляции (контроля) или подавления иммунного ответа и проявляют эффективность при лечении и предупреждении различных заболеваний, вызванных избыточным иммунным ответом (см. международные патентные заявки WO 2004/002519; WO 2005/063290; WO 2004/034988; Mallat et al., 2002, Circ. Res. 91: 441-448). Следовательно, антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора по настоящему изобретению можно применять для диагностики, предупреждения или лечения заболеваний или состояний, ассоциированных с IL-18.

Заболевание или состояние, ассоциированное с IL-18, означает любое заболевание или состояние, начало которого у пациента вызывается или предупреждается взаимодействием IL-18 с IL-18 рецептором. Тяжесть заболевания или состояния может также увеличиваться или уменьшаться за счёт взаимодействия IL-18 с IL-18 рецептором. Например, IL-18 ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями (международные патентные заявки WO 2004/002519; WO 2005/063290; WO 2004/034988; Mallat et al., 2002, Circ. Res. 91: 441-448), заболеванием печени (Finitto et al., 2004, Liver 53: 392-400; Tsutsui et al., 2000, Immunological Reviews 174: 192-209; Ludwiczek et al., 2002, J. Clinical Immunology 22: 331-337), заболеванием поджелудочной железы и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Gerdes et al., 2002, J. Exp. Med. 195: 245-257; международные патентные заявки WO 03/080104; WO 02/060479; WO 01/85201; Raeburn et al., 2002, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 283: H650-H657).

Примеры аутоиммунных заболеваний, которые ассоциируются с IL-18, включают псориаз, воспалительный артрит, такой как ревматоидный артрит (международная патентная заявка WO 2005/063290; Cannetti et al., 2003, J. Immunol. 171:1009-1015; Charles et al., 1999, J. Immunol. 163: 1521-1528; Cunnane et al., 2000, Online J. Rheumatol. 27: 58-63; Yoshimoto, 1998, J. Immunol. 161: 3400-3407), волчанка (Международная патентная заявка WO 2005/063290), типа I диабет, типа II диабет, болезнь Крона (Niederau, 1997, Online NLM), воспалительное заболевание кишечника (международная патентная заявка WO 2004/002519), рассеянный склероз, аутоиммунный гепатит (Tsutsui et al., 2000, supra), первичный билиарный цирроз (ПБЦ, РВС), синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД, AIDS), атопический дерматит (Konishi et al., 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99: 11340-11345), тяжёлую псевдопаралитическую миастению и саркоидоз.

При ревматоидном артрите повышенные уровни зрелого IL-18 были продемонстрированы в сыворотке и синовиальной жидкости пациента. В некоторых исследованиях было показано, что уровни IL-18 коррелируют с активностью заболевания и отвечают на лечение, вызывающее уменьшение интенсивности заболевания. Чрезвычайно высокие сывороточные уровни IL-18 постоянно определяли при систем-

ном ювенильном идиопатическом артрите и близкой ему болезни Стилла у взрослых, см. международную патентную заявку WO 20057063290; Cannetti et al., 2003, *J. Immunol.* 171: 1009-1015; Charles et al., 1999, *J. Immunol.* 163: 1521-1528; Cunnane et al., 2000, *Online J. Rheumatol.* 27: 58-63; Yoshimoto, 1998, *J. Immunol.* 161: 3400-3407.

Другие формы артрита, которые ассоциируются с IL-18, включают, например, анкилозирующий спондилоартрит, боль в спине, синдром запястного канала (вызванный отложением амилоида), синдром Эхлера-Данлоса, подагру, юношеский артрит, системную красную волчанку, миозит, несовершенный остеогенез, остеопороз, полиартрит, полимиозит, псориатический артрит, синдром Рейтера, склеродермию, артрит при заболевании кишечника, болезнь Бехчета, детский артрит, дегенеративное заболевание сустава, фибромиалгию, инфекционный артрит, болезнь Лайма, синдром Марфана, остеоартрит, остеонекроз, болезнь Паджета, ревматическую полимиалгию, псевдоподагру, рефлексную симпатическую дистрофию, ревматоидный артрит, ревматизм, синдром Шёгрена, семейный аденоматозный полипоз и т.п., Dai et al., 2004, *Arthritis Rheum.* 50: 432-443; Kawashima et al., 2004, *Online Arthritis Res. Ther.* 6: R39-R45; Myers et al., 2004, *Rheumatology* 43: 272-276; Wei et al., 2001, *American Association Of Immunologists*, p. 517-521.

У пациентов с болезнью Крона также обнаружены повышенные уровни IL-18 по сравнению с больными язвенным колитом или пациентами с невоспалительными кишечными патологическими состояниями. Как эпителиальные клетки кишечника, так и мононуклеарные клетки собственной пластиныслизистой оболочки кишечника были идентифицированы как источник повышенного продуцирования IL-8 *in situ*. Было показано, что лезии, поражения, вызванные болезнью Крона, инфильтрированы клетками, экспрессирующими IL-18R, Niederau, 1997, *Online NLM*.

Найдено, что IL-18 также ассоциируется с язвенным колитом и целиакией.

Показано, что поражения центральной нервной системы (ЦНС, CNS), ликвор и сыворотка больных рассеянным склерозом содержат повышенные уровни транскрипта или белка IL-18. Полагают, что в повреждённых участках, микроглии и макрофагах находится источник IL-18. IL-18 нельзя обнаружить в контрольных биоптатах тканей людей, не страдающих воспалительными заболеваниями ЦНС (CNS). Особенно высокие уровни IL-18 обнаружены в подгруппе пациентов с рецидивирующими-ремитирующими заболеваниями; и было найдено, что уровни IL-18 повышаются в периоды рецидивов по сравнению с периодами ремиссии, Huang et al., 2004, *Mult. Scler.* 10: 482-7; Kami et al., 2002, *J. Neuroimmunol.* 125: 134-40; Losy et al., 2001, *Ada Neurol. Scand.* 104: 171-3; Nicoletti et al., 2001, *Neurology* 57: 342-4; Fassbender et al., 1999, *Neurology* 53: 1104-6.

Сообщалось, что у больных псориазом сывороточные уровни IL-18 повышаются, коррелируя со степенью кожных поражений и оценкой PASI. Сверхэкспрессия как IL-18, так и мРНК IL-18R обнаружена в поражённой коже по сравнению с контрольной непоражённой или нормальной кожей. Документально подтверждённая сверхэкспрессия IFN- γ и TNF- α в поражённой псориазом коже согласуется с биологической активностью, проявляемой IL-18, Arican et al., 2005, *Mediators Inflamm.* 2005: 273-9; Piskin et al., 2004, *Exp. Dermatol.* 13: 764-72; Companjen et al., 2004 *Eur. Cytokine Netw.* 15: 210-6; Pietrzak et al., 2003, *Acta Derm. Venereol.* 83: 262-5.

Различные другие аутоиммунные заболевания ассоциированы с повышенными уровнями IL-18 либо в большой ткани, либо в сыворотке. Эти заболевания включают системную красную волчанку, атопический дерматит, тяжёлую псевдопаралитическую миастению, диабет типа I и саркоидоз. IL-18 может также быть связан с астмой, болезнью Альцгеймера, аллергическим ринитом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ITP), трансплантацией и GvHD.

IL-18 также принимает участие в заболеваниях печени или гепатитных заболеваниях и в состояниях, ассоциированных с поражением или повреждением печени. Поражение или повреждение печени могут иметь различные причины. Они могут быть вызваны, например, вирусными или бактериальными инфекциями, злоупотреблением алкоголем, иммунологическими расстройствами или раком. Поражение печени также включает поражение желчных протоков и повреждение печени при таких состояниях, как алкогольный гепатит, цирроз печени, вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз печени и алкогольное некровоспаление печени, Finitto et al., 2004, *Liver* 52: 392-400; Tsutsui et al., 2000, *Immunological Reviews* 174: 192-209; Ludwiczek et al., 2002, *J. Clinical Immunology* 22: 331-337.

Гепатитные заболевания, которые ассоциируются с IL-18, включают гепатит С и гепатит В. IL-18 участвует в патогенезе как иммунного, так и инфекционного гепатита. Полагают, что он способствует гибели гепатоцитов путём позитивной регуляции проапоптотических молекул, включая FasL. Было высказано предположение, что целебное действие интерферона-альфа при гепатите С может опосредоваться пониженными уровнями IL-18. Напротив, введение IL-18 оказывает благотворное действие на трансгенной модели гепатита В, улучшая клиренс вируса за счёт повышенной активности NK и CTL, Finitto et al., 2004, *Liver* 52: 392-400; Tsutsui et al., 2000, *Immunological Reviews* 174: 192-209; Ludwiczek et al., 2002, *J. Clinical Immunology* 22:331-337.

Помимо вирусов гепатита В и С до настоящего времени открыто по меньшей мере четыре других вируса, вызывающих вирус-ассоциированный гепатит, называемый вирус гепатита A, D, E и G.

IL-18 также ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая разрыв атеросклеро-

тической бляшки, нарушение реперфузии, атеросклероз, хроническую сердечную недостаточность, сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите и другие сердечно-сосудистые расстройства. Полагают, что IL-18 заметно снижает минутный сердечный выброс при регулировании сепсиса или эндотоксического шока. IL-18 представляет собой важное связывающее звено между воспалительными процессами и атерогенезом, что особенно актуально, учитывая накапливающиеся свидетельства чрезвычайно высокой смертности по причине сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с хроническими воспалительными состояниями, включая РА (RA) и волчанку. Показано, что уровни IL-18 представляют собой чёткий независимый прогностический фактор смерти от сердечных событий (с большей прогностической силой (с более высокой точностью прогноза), чем уровни CRP), Gerdes et al., 2002, J. Exp. Med. 195: 245-257; международные патентные заявки WO 03/080104; WO 02/060479; WO 01/85201; Raeburn et al., 2002, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 283: H650-H657.

IL-18 может также ассоциироваться с лёгочными заболеваниями, такими как, например, хроническая обструктивная болезнь лёгких (COPD), хроническая тяжёлая астма и острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

2. Методы диагностики.

Антигенсвязывающий белок по изобретению можно использовать для диагностических целей для обнаружения, диагностирования или мониторинга заболеваний и/или состояний, ассоциированных с IL-18 или IL-18 рецептором. Изобретение включает обнаружение (детекцию присутствия) IL-18 рецептора в образце классическими иммуногистологическими методами, известными специалистам в данной области техники (например, Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, vol. 15 (eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, p. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., 1985, J. Cell Biol. 105: 976-985; Jalkanen et al., 1987, J. Cell Biol. 105: 3087-3096). Детекцию (обнаружение) IL-18 рецептора можно осуществлять *in vivo* или *in vitro*.

Диагностические применения по данному описанию включают применение антигенсвязывающих белков для обнаружения экспрессии IL-18 рецептора и связывание лигандов с IL-18 рецептором. Примеры методов, применимых для обнаружения IL-18 рецептора, включают иммуноанализы, такие как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и радиоиммуноанализ (РИА, RIA).

Для применения в целях диагностики антигенсвязывающий белок обычно метят детектируемой меткой (группой, вводящей метку). Подходящие метки включают, но без ограничения, следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I), флуоресцентные группы (например, FITC, родамин, люминесцентные лантанидные маркеры), ферментные группы (например, пироксидазу хрена, β -галактозидазу, люциферазу, щелочную фосфатазу), хемилюминесцентные группы, биотинильные группы или заданные эпитопы полипептидной цепи, распознаваемые вторичным репортёром (например, последовательности пары "лейциновая застёжка-молния", сайты связывания со вторичными антителами, домены связывания с металлами, эпитопные метки (тэги)). В некоторых вариантах изобретения группа, вводящая метку, связывается с антигенсвязывающим белком с помощью спайсерных ножек различной длины для уменьшения возможных стерических затруднений. Различные методы мечения белков известны в уровне техники и могут применяться для осуществления настоящего изобретения.

Один аспект изобретения включает идентификацию клетки или клеток, которые экспрессируют IL-18 рецептор. В специфическом варианте изобретения антигенсвязывающий белок метят группой, вводящей метку, и детектируют связывание меченого антигенсвязывающего белка с IL-18 рецептором. В другом специфическом варианте изобретения связывание антигенсвязывающего белка с IL-18 рецептором детектируют *in vivo*. В другом специфическом варианте изобретения антигенсвязывающий белок-IL-18 рецептор выделяют и определяют количественно известными в уровне техники методами, см., например, Harlow and Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 и периодические дополнения); John E. Coligan, ed., 1993, Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sons.

Другой аспект изобретения включает обнаружение тестируемой молекулы, которая конкурирует за связывание с IL-18 рецептором с антигенсвязывающими белками по изобретению. Пример одного такого анализа включает детекцию количества свободного антигенсвязывающего белка в растворе, содержащем некоторое количество IL-18 рецептора, в присутствии или в отсутствие тестируемой молекулы. Увеличение количества свободного антигенсвязывающего белка (т.е. антигенсвязывающего белка, не связанного с IL-18 рецептором) показывает, что тестируемая молекула способна конкурировать с антигенсвязывающим белком за связывание с IL-18 рецептором. В одном варианте изобретения антигенсвязывающий белок метят группой, вводящей метку. Или же тестируемую молекулу метят и проверяют количеством свободной тестируемой молекулы в присутствии и в отсутствие антигенсвязывающего белка.

3. Методы лечения. Фармацевтические рецептуры, способы применения.

В некоторых вариантах изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество одного или нескольких антигенсвязывающих белков по изобретению совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, солюбилизатором, эмульгатором.

ром, консервантом и/или адьювантом. Помимо этого, изобретение включает методы лечения пациента путём введения таких композиций. Термин "пациент" включает человека и животных.

Предпочтительно приемлемые материалы рецептуры являются нетоксическими для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях. Конкретные варианты изобретения включают фармацевтические композиции, содержащие терапевтически активное количество антигенсвязывающих белков для связывания IL-18 рецептора.

В некоторых вариантах изобретения приемлемые материалы рецептуры предпочтительно являются нетоксическими для реципиентов в применяемых дозах и концентрациях. В некоторых вариантах изобретения фармацевтическая композиция может содержать материалы рецептуры для модификации, поддержания или сохранения, например, pH, осмолярности, вязкости, прозрачности, цвета, изотоничности, запаха, стерильности, стабильности, скорости растворения или высвобождения, всасывания или проникновения (пенетрации) композиции. В таких вариантах изобретения подходящие материалы рецептуры включают, но без ограничения, аминокислоты (такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин); антимикробные агенты; антиоксиданты (такие как аскорбиновая кислота, сульфит натрия или гидросульфит натрия); буферы (такие как боратный, бикарбонатный, Tris-HCl, фосфаты, цитраты или другие органические кислоты); наполнители (такие как маннит или глицин); хелатирующие агенты (такие как этилендиаминететрауксусная кислота (EDTA)); комплексообразующие агенты (такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин или гидроксипропил-бета-циклодекстрин); моносахариды; дисахариды и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); белки (такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины); вещества, придающие цвет, вкус и запах, и разбавители; эмульгаторы; гидрофильные полимеры (такие как поливинилпирролидон; низкомолекулярные полипептиды; солеобразующие противоионы (такие как ионы натрия); консерванты (такие как бензалкония хлорид, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенетиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или пероксид водорода); растворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахарные спирты (полиолы, такие как маннит или сорбит); супендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты (такие как плуроники, ПЭГ, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерол (холестерин), тиоксапал); агенты, повышающие стабильность (такие как сахароза или сорбит); агенты, повышающие тонус (такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно такие как хлорид натрия или калия, маннит, сорбит); носители для доставки; разбавители; экспиценты и/или фармацевтические адьюванты, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (A.R. Genmo, ed.), Mack Publishing Company.

В некоторых вариантах изобретения оптимальную фармацевтическую композицию определяет специалист в данной области техники (фармаколог), например, в зависимости от предполагаемого способа введения, формата доставки и требуемой дозировки, см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, supra. В некоторых вариантах изобретения такие композиции могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость клиренса *in vivo* антигенсвязывающих белков по изобретению. В некоторых вариантах изобретения основной переносчик или носитель в фармацевтической композиции может быть по своей природе водным или неводным. Например, подходящий переносчик или носитель может представлять собой воду для инъекций, физиологический солевой раствор или искусственную спинно-мозговую жидкость (ликвор), возможно, дополненные другими материалами, обычными в композициях для парентерального введения. Нейтральный буферный физиологический солевой раствор или этот раствор в смеси с сывороточным альбумином являются другими типичными носителями. В конкретных вариантах изобретения фармацевтические композиции содержат Tris буфер с pH около 7,0-8,5 или ацетатный буфер с pH около 4,0-5,5 и могут, помимо этого, включать сорбит или его подходящий заменитель. В некоторых вариантах изобретения можно приготовить композиции антигенсвязывающих белков для связывания IL-18 рецептора для хранения, смешивая выбранную композицию заданной степени чистоты с дополнительными (необязательными) агентами для рецептуры (Remington's Pharmaceutical Sciences, supra), в виде лиофилизированной таблетки или водного раствора. Помимо этого, в некоторых вариантах изобретения продукт антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора можно приготовить в виде лиофилизата, используя подходящие экспиценты, такие как сахароза.

Можно выбрать фармацевтические композиции по изобретению для парентеральной доставки. Или же можно выбрать композиции для ингаляции или для доставки через пищеварительный тракт, например, перорально. Приготовление таких фармацевтически приемлемых композиций находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Компоненты рецептуры присутствуют в этой рецептуре предпочтительно в концентрациях, приемлемых для сайта (участка) введения. В некоторых вариантах изобретения применяют буферы для поддержания композиции при физиологическом pH или чуть более низком pH, обычно в интервале pH примерно от 5 до 8.

Если речь идёт о парентеральном введении, терапевтические композиции для применения в данном изобретении могут предусматриваться в виде апирогенного, приемлемого для парентерального введения

водного раствора, содержащего нужный антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора в фармацевтически приемлемом носителе. Особенно подходящим носителем для парентеральной инъекции является стерильная дистиллированная вода, в которой антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора готовят в виде стерильного изотонического раствора, соответствующим образом сохраняемого (фиксированного). В некоторых вариантах изобретения препарат может включать состав (рецептуру) заданной молекулы с агентом, таким как инъецируемые микросфера, биоразрушаемые частицы, полимерные соединения (такие как полимолочная кислота или полигликолевая кислота), гранулы или липосомы, способные обеспечить контролированное или пролонгированное высвобождение продукта, который можно доставлять с помощью депо-инъекции. В некоторых вариантах изобретения можно также использовать гиалуроновую кислоту, эффект которой заключается в промотировании пролонгированного пребывания в кровотоке. В некоторых вариантах изобретения для доставки лекарства с целью введения заданного антигенсвязывающего белка можно использовать имплантируемые устройства.

Фармацевтические композиции по изобретению можно приготовить для ингаляции. В этих вариантах изобретения антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора предпочтительно готовят в виде сухого ингаляционного порошка. В конкретных вариантах изобретения можно также приготовить растворы антигенсвязывающего белка для ингаляции с газом-вытеснителем для доставки в виде аэрозоля. В некоторых вариантах изобретения растворы могут распыляться. Методы введения в лёгкие и приготовления рецептур для этого введения подробнее описаны в международной патентной заявке №. PCT YUS 94/001875, которая вводится в данное описание в качестве ссылки и в которой описывается доставка в лёгкие химически модифицированных белков. Также рассматривается, что рецептуры можно вводить перорально. Антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора, которые вводят таким образом, можно приготовить с участием или без участия носителей, обычно применяемых для приготовления твёрдых лекарственных форм, таких как таблетки и капсулы. В некоторых вариантах изобретения можно создать капсулу, позволяющую высвобождать активную часть рецептуры в желудочно-кишечном тракте в тот момент, когда биодоступность максимальна, а пресистемная деградация минимальна. Можно включать дополнительные агенты, способствующие всасыванию антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора. Также могут применяться разбавители, корригенты, низкоплавкие воски, растительные масла, смазки, суспендирующие агенты, агенты, способствующие дезинтеграции таблеток и связующие.

Фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно включает эффективное количество одного или нескольких антигенсвязывающих белков для связывания IL-18 рецептора в смеси с нетоксическими эксципиентами, пригодными для производства таблеток. Растворяя таблетки в стерильной воде или другом подходящем носителе, можно приготовить растворы в виде разовых доз. Подходящие эксципиенты включают, но без ограничения, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат или бикарбонат натрия, лактоза или фосфат кальция; или связующие, такие как крахмал, желатин или камедь (гуммиарабик); или смазки, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк.

Дополнительные фармацевтические композиции будут очевидны для специалистов в данной области техники, в том числе рецептуры, включающие антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора в форме доставки с пролонгированным или контролируемым действием. Методы приготовления различных других средств с пролонгированным или контролируемым действием, таких как липосомные носители, биоразрушаемые микрочастицы или пористые гранулы и депо-инъекции, также известны в уровне техники, см., например, международную патентную заявку №. PCT/US 93/00829, которая вводится в данное описание ссылкой и описывает контролируемое высвобождение пористых полимерных микрочастиц для доставки фармацевтических композиций. Препараты с пролонгированным высвобождением могут включать полупроницаемые полимерные матрицы в виде изделий определённой формы, например плёнок или микрокапсул. Матрицы с пролонгированным высвобождением могут включать сложные полизэфиры, гидрогели, полилактиды (раскрываемые в патенте США №. 3773919 и в опубликованной Европейской патентной заявке №. EP 058481, каждый из этих материалов вводится в данное описание в качестве ссылки), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2: 547-556), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 и Langer, 1982, Chem. Tech. 12: 98-105), сополимеры этилена и винилацетата (Langer et al., 1981, supra) или поли-D(-)-3-гидроксимасляная кислота (опубликованная Европейская патентная заявка №. EP 133988). Композиции с пролонгированным высвобождением могут также включать липосомы, которые можно приготовить любым методом, известным в уровне техники, см., например, Eppstein et al., 1985, Proc. Nail. Acad. Sci. U.S.A. 82: 3688-3692 и опубликованные Европейские патентные заявки №. EP 036676; EP 088046 и EP 143949, вводимые в качестве ссылки.

Фармацевтические композиции для *in vivo* применения обычно предоставляются в виде стерильных препаратов. Стерилизацию можно проводить фильтрацией через стерильные мембранные фильтры. Если композиция является лиофилизированной, стерилизацию этим методом можно проводить либо до, либо после лиофилизации и реконституции (восстановления). Композиции для парентерального введения могут храниться в лиофилизированном виде или в виде раствора. Парентеральные композиции обычно помещают в контейнер со стерильным входным отверстием, например пакет для внутривенного раствора

или виалу с пробкой, в которую вставляют гиподермическую иглу для инъекций.

После того как фармацевтическая композиция готова, её можно хранить в стерильных виалах в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твёрдой композиции, кристаллическом виде или в виде дегидратированного или лиофилизированного порошка. Такие препараты (рецептуры, составы) можно хранить либо в виде готовой формы, либо (например, лиофилизированной) которую восстанавливают (реконструируют) перед введением. Изобретение также включает наборы для получения доз для однократного введения. Каждый набор по изобретению может содержать как первый контейнер с сухим белком, так и второй контейнер с препаратом в водной среде. Некоторые варианты данного изобретения включают наборы, содержащие одно- и многокамерные предварительно заполненные шприцы (например, жидкостные шприцы и шприцы для лиофилизированных форм).

Терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора, зависит, например, от терапевтического случая (контекста) и целей. Специалист в данной области техники понимает, что соответствующие уровни доз меняются в зависимости, частично, от доставляемой молекулы, показания, по которому применяется антигенсвязывающий белок для IL-рецептора, способа введения и физических данных (вес тела, поверхность тела и размер органа) и/или состояния (возраст и общее состояние здоровья) пациента. В некоторых вариантах изобретения практикующий врач может титровать дозу и модифицировать путь введения, чтобы достичь максимального терапевтического эффекта. Типичная доза может находиться в примерном интервале 0,1 мкг/кг-30 мг/кг или более в зависимости от указанных выше факторов. В конкретных вариантах изобретения доза может находиться в примерном интервале 0,1 мкг/кг-30 мг/кг, необязательно от 1 мкг/кг примерно до 30 мг/кг или от 10 мкг/кг примерно до 5 мг/кг.

Частота введения доз зависит от фармакокинетических параметров конкретного антигенсвязывающего белка для связывания IL-18 рецептора в применяемой рецептуре. Обычно практикующий врач (врач-клиницист) вводит композицию до тех пор, пока не достигается доза, которая позволяет добиться заданного эффекта. Следовательно, можно вводить композицию в виде однократной дозы или в виде двух или более доз (которые могут содержать, или могут не содержать одинаковое количество заданной молекулы (вещества)) во времени или в виде непрерывной инфузии с помощью имплантированного устройства или катетера. Дополнительное уточнение подходящей дозы рутинными методами проводят рядовые специалисты в данной области техники, и это входит в круг обычно выполняемых ими задач. Правильность дозы можно подтвердить, используя соответствующие данные зависимости доза-эффект. В некоторых вариантах изобретения антигенсвязывающие белки по изобретению можно вводить пациентам через продолжительный период времени. Длительное применение антигенсвязывающего белка по изобретению сводит к минимуму побочную иммунную или аллергическую реакцию, обычно ассоциирующуюся с антигенсвязывающими белками, являющимися не полностью человеческими, например, с антителом, специфическим к человеческому антигену в отличном от человека животном, например, не полностью человеческим антителом или нечеловеческим антителом, вырабатываемым животным отличного от человека вида. Путь введения фармацевтической композиции соответствует известным методам введения, например пероральный, инъекции: внутривенная, интраперитонеальная, интрацеребральная (в паренхиму), интрацеребровентрикулярная, внутримышечная, внутриглазная, интраартериальная, интрапортальная (в воротную вену) или внутрь поражённых тканей; в виде систем с пролонгированным высвобождением или с помощью имплантированных устройств. В некоторых вариантах изобретения композиции можно вводить в виде болюсной инъекции или длительно с помощью инфузии или имплантированного устройства.

Композиции можно также вводить местно, имплантируя мембрану, губку или другой подходящий материал, на котором адсорбирована или в который инкапсулирована заданная молекула (вещество). В некоторых вариантах изобретения, в которых используют имплантированное устройство, устройство можно имплантировать в любую подходящую ткань или в любой подходящий орган, а доставку заданной молекулы (вещества) можно осуществлять диффузией, болюсом с регулируемым по времени высвобождением или непрерывным (длительным) введением.

Также может быть желательным применять *ex vivo* фармацевтические композиции по изобретению, содержащие антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора. В таких случаях клетки, ткани или органы, взятые у пациента, экспонируют с фармацевтическими композициями по изобретению, содержащими антигенсвязывающий белок для связывания IL-18 рецептора, после чего клетки и/или органы последовательно имплантируют обратно в организм пациента.

В частности, антигенсвязывающие белки для связывания IL-18 рецептора можно доставлять, имплантируя определённые клетки, подвергнутые генетической инженерии с применением методов, таких как методы по данному описанию, для экспрессии и секреции полипептида. В некоторых вариантах изобретения такие клетки могут представлять собой животные или человеческие клетки и могут быть аутологичными, гетерологичными или ксеногенными клетками. В некоторых вариантах изобретения клетки могут быть иммортализованными. В других вариантах изобретения, чтобы уменьшить возможность иммунологической реакции, клетки могут быть инкапсулированы, чтобы избежать инфильтрации окружающих тканей. В других вариантах изобретения материалы для инкапсулирования обычно являются

биосовместимыми, полуупроницаемыми полимерными капсулами (корпусами) или мембранами, которые способствуют высвобождению белкового продукта (белковых продуктов), но предотвращают разрушение клеток иммунной системой пациента или другими вредными факторами из окружающих тканей.

Все ссылочные материалы, цитируемые в настоящем описании, однозначно вводятся в данное описание ссылкой во всей полноте.

Нижеприведённые примеры, включая проведённые эксперименты и достигнутые результаты, приводятся лишь с целью иллюстрации, и их не следует рассматривать как ограничивающие изобретение.

VI. Примеры

А. Пример 1. Продуцирование IgG2 и IgG4 вариантов антител против IL-18 рецептора с применением обеспечивающих транзиторную экспрессию конструкций pVE414N.

В следующем примере описывается создание конструкций для транзиторной экспрессии, применяемых для продуцирования IgG2 и IgG4 вариантов различных анти-IL-18-рецепторсвязывающих белков, и экспериментальные методы тестирования их характеристик и активности связывания.

1. Создание конструкций.

Экспрессионные конструкции для транзиторной экспрессии IgG4 вариантов AM_H9/AM_L9, AM_H11/AM_L7, AM_H3/AM_L14 и AM_H6/AM_L12 получают субклонированием полинуклеотидных последовательностей SEQ ID NO: 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86 в 88 вектор транзиторной экспрессии. IgG2 варианты тех же самых областей получают субклонированием участков полинуклеотидов, кодирующих вариабельные области этих IgG в отдельный вектор транзиторной экспрессии.

2. Транзиторная трансфекция в роллер-флаконах.

Проводят восемь трансфекций в роллер-флаконах в линию клеток CosPKB для каждого из антител. Ниже представлены титры для IgG2

IgG2	Титр
AM _H 9/AM _L 9	33.5
AM _H 11/AM _L 7	35.1
AM _H 3/AM _L 14	42.9
AM _H 6/AM _L 12	41.5

3. Анализы активности и перекрёстной реактивности различных антител.

Анализ высвобождения KG-1 IFN γ . Проверяют различные IgG конструкции для определения их ингибирующей активности и анализа *in vitro* высвобождения интерферона- γ (IFN γ). Анализ высвобождения IFN γ основан на том, что человеческие миеломоноцитарные KG-1 клетки, которые экспрессируют эндогенный IL-18R, высвобождают IFN γ в ответ на IL-18.

Коротко говоря, реагенты, такие как аффинно очищенные scFv, предварительно инкубируют с KG-1 клетками в 96-луночном планшете для тканевых культур. К клеткам добавляют IL-18 (+TNF α), чтобы индуцировать высвобождение IFN γ . TNF α добавляют с IL-18, чтобы повысить IFN γ ответ и, следовательно, сделать анализ более чувствительным, что позволяет использовать более низкую концентрацию IL-18. Это происходит, по меньшей мере частично, по-видимому, вследствие индуцированной TNF α активации поверхности экспрессии IL-18R.

После определённого периода инкубации клеточные супернатанты собирают и анализируют содержание в них IFN γ методом ELISA. Тестируемые соединения, которые ингибируют опосредуемую IL-18R передачу сигнала, в этом анализе можно определять по обнаружению уменьшения высвобождения IFN γ .

Клетки KG-1 получают из Европейской коллекции культур клеток животных (ECACC, 86111306). Клетки выращивают в среде Дульбекко, модифицированной по способу Иськова (IMDM), и сохраняют при плотности 1-2×10⁶ клеток/мл. Рекомбинантный человеческий IL-18 получают от Peprotech (200-18), а рекомбинантный человеческий TNF α приобретают в R&D Systems (210-TA). В каждом эксперименте контролируют количество IFN γ , высвобождающегося в ответ на 1 нМ IL-18 (+1,1 нМ TNF α), интервал составляет примерно от 250 до 4000 пг/мл.

Анализ KG-1 проводят в 96-луночных плоскодонных культуральных планшетах (Costar). Тест-растворы антитела (в двойном повторе) используют неразбавленные (чистые) (или разбавленные до нужной концентрации в среде Dulbecco's PBS) в объёме 50 мкл. Затем антитела титруют в 6-9 точках в серийном разведении 1/3 (используя среду KG-1), а затем при осторожном перемешивании добавляют 50 мкл клеток KG-1. Всегда также включают контроль "без антитела", содержащий только IL-18, и контроль "только клетки". После инкубации смеси антитело/клетки в течение 30-60 мин при 37°C с 5% CO₂ при осторожном перемешивании прибавляют 100 мкл IL-18 +TNF α , разбавленного в среде KG-1. Конечная концентрация ІМАС-очищенного scFv обычно находится в интервале 25-200 мкг/мл. Во всех анализах используют три эталонных ингибитора. Первые два представляют собой моноклональные антитела против двух различных цепей IL-18R, RP1 (R&D Systems, MAB840) и AcPL (R&D Systems, MAB1181). Эти антитела используют, как описано выше для scFv, за исключением того, что последняя исходная концентрация для серийного разведения составляет 10-20 мкг/мл. Кроме того, химерный белок рекомбинантный IL-18BP/Fc (R&D Systems, 119-BP) используют для нейтрализации IL-18. В этом случае в планшет для клеточных культур добавляют 50 мкл среды KG-1, а затем 50 мкл клеток, и клетки инкубируют, как опи-

сано выше для антител. В отдельном 96-луночном планшете для клеточных культур с "U"-образным дном IL-18BP/Fc титруют в 6-9 точках в серийном разведении 1/2 (в среде KG-1) в объёме 60 мкл/лунка. К серийным разведениям IL-18BP/Fc прибавляют равный объём IL-18+TNF α . После инкубации смеси IL-18BP/Fc/IL-18 в течение 30-60 мин при 37°C с 5% CO₂, 100 мкл/лунка, при осторожном перемешивании прибавляют в планшет с KG-1 клетками. Последняя (конечная) исходная концентрация IL-18BP/Fc для серийного разведения составляет 1 мг/мл. Конечная концентрация KG-1 клеток равна 1,5×10⁶ клеток/мл (т.е. 3×10⁵/лунка), а IL-18 используют в конечной концентрации 1 нМ (+1,1 нМ TNF α).

IL-18 также титруют для определения EC₅₀ IFN γ ответа (реакции). IL-18 титруют в 6-10 точках в серийном разведении 1/2 (с применением среды KG-1), при постоянной концентрации TNF α 1,1 нМ. В данном случае в плашку для клеточных культур добавляют 50 мл среды KG-1, а затем 50 мл клеток. Плашку с клетками инкубируют в течение 30-60 мин при 37°C с 5% CO₂, затем при осторожном перемешивании прибавляют 100 мл титрованного IL-18. Конечная концентрация IL-18 для серийного разведения начинается с 5 нМ. Обычно EC₅₀ для IL-18 (+TNF α) находится в интервале 0,5-1 нМ, хотя иногда наблюдаются минимальные и максимальные значения EC₅₀ до 0,3 или до 5 нМ.

Плашки с клетками KG-1 инкубируют при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. Клеточные супернатанты собирают, перенося 180 мл среды в чистый 96-луночный планшет с "U"-образным дном, который затем герметично закрывают и центрифугируют при 1200 об/мин в течение 5 мин. 160 мл бесклеточного супернатанта переносят затем в другой чистый 96-луночный планшет с "U"-образным дном и осветлённые супернатанты тестируют сразу же или замораживают при -20°C.

Количество IFN γ в супернатантах KG-1 клеток определяют стандартным анализом на основе сэндвич-ELISA, используя считывание данных флуорометрии с временным разрешением. В лунки плоскодонных 96-луночных планшетов FLUORONUNC (NUNC, 437958) помещают, 100 мл/лунка, специфического к IFN γ моноклонального иммобилизованного антитела (R&D Systems, MAB2851) с концентрацией 4 мг/мл и оставляют на ночь при +4°C. Планшеты отмывают средой Dulbecco's PBS, затем неспецифическое связывание белка блокируют, добавляя 200 мл/лунка 3% порошкового молока в PBS и инкубируя при комнатной температуре (RT) в течение 1-2 ч. Стандарт рекомбинантного человеческого IFN γ (R&D Systems, 285-IF-100) разводят до 16000 пг/мл разбавителем для реагентов (0,1% BSA, 0,05% Tween-20, 20 mM Tris, 150 mM NaCl; pH 7,2-7,4), затем титруют в 12 точках в серийном разведении. Блокирующий буфер удаляют из планшетов, покрытых иммобилизованным антителом, и добавляют 100 мл/лунка стандарта IFN γ или осветлённых клеточных супернатантов. Для "холостого" контроля добавляют разбавитель для реагента. После инкубации в течение 1-2 ч при RT планшеты отмывают 3X PBS, содержащим 0,1% Tween-20. Биотинилированное поликлональное детектирующее антитело против человеческого IFN γ (R&D Systems, BAF285) разводят до концентрации 100 нг/мл в разбавителе для реагентов, дополненном 2% нормальной козьей сывороткой и добавляют по 100 мл/лунка. После инкубации в течение 1 ч при RT планшеты отмывают 3X PBS, содержащим 0,1% Tween-20. Стреоптавидин-Европий (Perkin-Elmer, 4001-0010) разводят 1/1000 в аналитическом буфере DELFIA (Perkin-Elmer, 4002-0010) и прибавляют по 100 мл/лунка. После инкубации в течение 30-60 мин при RT планшеты отмывают 7X буфером для отмывки DELFIA (Perkin-Elmer, 1244-114). Прибавляют раствор DELFIA Enhancement solution (Perkin-Elmer, 4001-0010) по 100 мл/лунка и планшеты оставляют по меньшей мере на 10 мин при RT. Результирующий флуоресцентный сигнал измеряют с помощью усиленной диссоциацией флуорометрией с временным разрешением, используя планшет-ридер Victor2 V (PerkinElmer).

Среднее значение для ELISA "холостого" контроля вычитают из результатов для IFN γ стандарта, тогда как среднее значение для контроля "только (одни) клетки" вычитают из результатов для клеточного супернатанта. Программу GraphPad PRISM (GraphPad Software, Inc.) используют для расчёта стандартной кривой IFN γ с применением нелинейной регрессии (с переменным тангенсом угла наклона). Затем определяют концентрацию IFN γ в клеточных супернатантах, применяя "неизвестный X из Y" выход для IFN γ стандартной кривой. EC₅₀ для высвобождения IFN γ из KG-1 клеток в ответ на IL-18 рассчитывают, применяя нелинейную регрессию (с переменным наклоном кривой) и при необходимости ограничивая верхнюю и нижнюю границы. Ингибирование высвобождения IFN γ из KG-1 клеток тестируемым соединением нормализуют в процентах среднего значения от контроля "нет (без) антитела" одного IL-18, используя результаты подсчёта флуоресценции. Значения IC₅₀ для тестируемых соединений можно затем рассчитать, применяя нелинейную регрессию (с переменным наклоном кривой) и ограничивая верхнюю и нижнюю границу значениями 0 и 100%.

IgG2 варианты антител AM_H9/AM_L9, AM_H11/AM_L7, AM_H3/AM_L14 и AM_H6/AM_L12 проявляют по меньшей мере активностью, эквивалентной активности первоначальных IgG4 вариантов, в анализе их действия на продуцирование IFN- γ клетками KG1. Кроме того, IgG2 варианты обладают активностью, по меньшей мере, эквивалентной активности первоначальных IgG4 вариантов, в анализе, в котором определяется продуцирование INF- γ человеческими NK клетками.

IgG2 варианты антител обладают активностью, эквивалентной активности первоначальных IgG4 вариантов, в анализе, в котором определяется их действие на индуцированное IL-18 продуцирование

INF- γ клетками PBMC#010182 обезьян циномолгус. Это подтверждает, что конверсия в IgG2 не влияет на перекрёстную реактивность тестируемых антител у обезьян циномолгус.

4. Анализы на специфичность.

IgG различных антител анализируют на перекрёстную реактивность методом ELISA относительно панели белков.

Тестируемые антигены иммобилизуют на 96-луночных планшетах для иммобилизации белков (Protein Immobiliser) (Exiqon, Prd# 10203-111-60) при плотности 1 мкг/мл в PBS (среда Dulbecco's без Ca и Mg, Invitrogen, Cat#14190-086) в двойном повторе, 50 мкл на лунку, в течение ночи при 4°C.

Планшеты трижды отмывают в 300 мкл PBS-Tween (0,1 %) (PBS-T) и трижды по 300 мкл PBS на лунку, используя 96-луночный вощер (BIO-TEK, ELX405UV). В отмытые планшеты в качестве блокирующего агента прибавляют по 300 мкл 3% раствора Marvel PBS (MPBS) на лунку. Планшеты блокируют при комнатной температуре (RT) в течение 1 ч.

Планшеты трижды отмывают с помощью PBS-T и трижды с помощью PBS, как заявляется выше.

Антитела (huIgG₄) разводят до концентрации 0,5 мкг/мл в 3% MPBS. В каждую лунку прибавляют 50 мкл разведённого huIgG₄. Планшеты инкубируют при RT в течение 1 ч. Планшеты отмывают, как описано выше.

Первичное детектирующее антитело (моноклональное антитело против человеческого IgG4, клон HP-6025, коньюгат с биотином, Sigma, Cat#B-3648) разводят 1:15000 в 3% MPBS и добавляют в планшеты по 50 мкл на лунку. Инкубацию с первичным детектирующим антителом проводят при RT в течение 1 часа. Планшеты отмывают, как описано выше.

Вторичное детектирующее антитело (коньюгат ExtrAvidin-пероксидаза, Sigma, Cat#E-2886) разводят 1:1000 в 3% MPBS и добавляют в планшеты по 50 мкл на лунку. Инкубацию с вторичным детектирующим антителом проводят при RT в течение 30 мин. Планшеты отмывают, как описано выше.

Добавляют 50 мкл/лунка тетраметилбинзидин (TMB) (жидкий субстрат для ELISA, Sigma, Cat#T-0440) и инкубируют при RT 10 мин. Для прекращения ферментативной цветной реакции в каждую лунку добавляют 50 мкл 0,5 M H₂SO₄.

Планшеты считывают при 450 нм на 96-луночном планшет-ридере (планшет-ридер Victor² V (PerkinElmer)).

Специфические IgG4 антитела против IL-18 рецептора проявляют только положительную реакцию относительно IL-18 рецепторного белка человека и обезьяны циномолгус. Перекрёстная реактивность в отношении других видов отсутствует. IgG2 вариант указанного выше антитела обладает такой же перекрёстной реактивностью, т.е. он перекрёстно реагирует только с IL-18 рецептором обезьяны циномолгус.

Б. Пример 2. Определение характеристик аффинности связывания антитела к IL-18 рецептору

В данном примере приводится типичный метод определения аффинности связывания антигенсвязывающего белка для IL-18 рецептора с экспрессированным на клеточной поверхности человеческим IL-18R α . Антитело к IL-18 рецептору йодируют, используя [¹²⁵I]-реактив Болтона-Хантера (дийодированный; PerkinElmer Life Sciences, Inc., Boston, MA). Один милликори [¹²⁵I]-реактива Болтона-Хантера, выпускаемого в безводном бензоле, упаривают досуха в токе азота. 5 мкл антитела к IL-18 рецептору (16 мкг) разводят в равном объёме физиологического солевого раствора в боратном буфере, а затем прибавляют к высушенному [¹²⁵I]-реактиву Болтона-Хантера в его оригинальную фирмennую. Инкубируют в течение ночи при 4°C, прибавляют 10 мкл PBS, 0,1% желатин и весь образец переносят в уравновешенную колонку P6 на 2 мл (BioRad; Hercules, CA), где йодированное антитело к IL-18 рецептору отделяют от свободного ¹²⁵I гель-фильтрацией с 0,1% желатином в качестве белка-носителя. Фракции, содержащие йодированное антитело, объединяют, разводят до концентрации 100 нМ в связывающей среде (RPMI 1640, содержащей 2,5% бычьего альбумина, фракцию V, 20 мМ Нерес и 0,2% азida натрия, pH 7,2), и хранят при 4°C. Специфическую активность $3,5 \times 10^{15}$ имп./мин·ммоль рассчитывают исходя из начальной концентрации антитела с помощью аминокислотного анализа и регенерации 70% из контрольного опыта, в котором аликвоту йодированного антитела обрабатывают в соответствии с протоколом йодирования за исключением того, что [¹²⁵I]-реактив Болтона-Хантера не добавляют.

1. Непосредственное равновесное связывание.

Клетки KG-1 стимулируют в течение 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в среде IMDM, содержащей 20% фетальной телячьей сыворотки в присутствии 20 нг/мл человеческого TNF α . Стимулированные клетки KG-1 (конечное содержание 5×10^5 клеток/150 мкл) дважды отмывают PBS, а затем инкубируют с йодированным антителом в диапазоне концентраций. Неспецифическое связывание определяют при единственной концентрации антитела (~350 пМ, в тройном повторе) в присутствии 1000-кратного молярного избытка немеченого антитела и полагают, что оно является линейной функцией концентрации присутствующего йодированного антитела. Все реагенты разводят в связывающей среде, содержащей азид натрия (0,2%), чтобы ингибировать возможную интернализацию йодированного антитела клеткой.

Клетки инкубируют в 96-луночных круглодонных микротитрационных планшетах при 37°C, 5% CO₂ на орбитальном мини-шайкере. Через 4 ч две аликвоты каждой смеси по 60 мкл переносят в охлаждённые полиэтиленовые центрифужные пробирки на 400 мкл, содержащие 200 мкл фталатного пласти-

фикатора (1,5 ч. дибутилфталата:1 ч. диоктилфталата) и центрифугируют в течение 1,5 мин при 4°C в настольной микроцентрифуге (Sorvall, Asheville, NC) при 10000 об/мин для отделения ассоциированного с клетками йодированного антитела от свободного йодированного антитела.

Пробирки с пластификатором разрезают, каждый клеточный осадок и супернатант собирают в отдельные стеклянные пробирки 12×75 мм и помещают в счётчик гамма-частиц COBRA (Packard Instrument Company; Boston, MA) для определения числа импульсов в минуту (имп./мин, срт). Число импульсов в минуту (срт) из аликвот в двойном повторе для каждой лунки усредняют для анализа. Результаты уточняют по уравнению простого связывания по 1 сайту линейной регрессией с помощью программы Prism version 3,03 (GraphPad Software, Inc.; San Diego, CA).

Йодированное антитело связывается со стимулированными клетками KG-1 при 37°C с K_D 81 пМ и ~4700 сайтов/клетка.

2. Конкурентный анализ.

Стимулированные и отмытые клетки KG-1 (5×10^5 клеток/150 мкл в конце) инкубируют с единственной концентрацией йодированного антитела (15,6 пМ) и различными концентрациями немеченого антитела в связывающей среде. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 1000-кратного молярного избытка немеченого антитела. Йодированное и немеченое антитело смешивают непосредственно перед добавлением клеток, т.е. стадия преинкубации отсутствует.

Клетки инкубируют в 96-луночных круглодонных микротитрационных планшетах при 37°C, 5% CO_2 на орбитальном мини-шайкере. Через 4 ч две аликвоты каждой смеси по 60 мкл переносят в охлаждённые полиэтиленовые центрифужные пробирки на 400 мкл, содержащие 200 мкл фталатного пластификатора (1,5 ч. дибутилфталата:1 ч. диоктилфталата) и центрифугируют в течение 1,5 мин при 4°C в настольной микроцентрифуге (Sorvall, Asheville, NC) при 10000 об/мин для отделения ассоциированного с клетками йодированного антитела от свободного йодированного антитела. Пробирки с пластификатором разрезают и каждый клеточный осадок и супернатант собирают в отдельные стеклянные пробирки 12×75 мм и помещают в счётчик гамма-частиц COBRA (Packard Instrument Company; Boston, MA) для определения числа импульсов в минуту (имп./мин, срт). Число импульсов в минуту (срт) из аликвот в двойном повторе для каждой лунки усредняют для анализа. Результаты уточняют по уравнению простого связывания по 1 сайту линейной регрессией, используя значение K_d 81 пМ программе Prism.

K_I связывания немеченого антитела равна 53 пМ.

В. Пример 3. Определение характеристик активности антител против IL-18 рецептора.

Анализ высвобождения IFN γ проводят, как описано в примере 1, раздел 3 для различных IgG конструкций, описанных ниже.

1. Сравнение ингибиования высвобождения INF γ клетками KG1 с помощью конструкций AM_H2/AM_L16 , AM_H2/AM_L17 , AM_H1/AM_L16 и AM_HWM_L17 .

Ингибиование высвобождения INF- γ клетками KG1 при обработке AM_H/AM_L антигенсвязывающими конструкциями AM_H2/AM_L16 , AM_H2/AM_L17 , AM_H1/AM_L16 и AM_H1/AM_L17 сравнивают с контролем, обработанным IL-18 связывающим белком (BP). AM_H/AM_L антигенсвязывающие белки значительно более эффективно ингибируют высвобождение IFN γ , причём у всех у них величина ED_{50} составляет между 6 и 10 пМ по сравнению с величиной ED_{50} для IL-18 BP, равной 520 пМ.

2. Сравнение ингибиования высвобождения INF γ клетками KG1 с помощью конструкций AM_H4/AM_L14 , AM_H4/AM_L15 , AM_H3/AM_L14 и AM_H3/AM_L15 .

Ингибиование высвобождения INF- γ клетками KG1 при обработке AM_H/AM_L антигенсвязывающими конструкциями AM_H4/AM_L14 , AM_H4/AM_L15 , AM_H3/AM_L14 и AM_H3/AM_L15 сравнивают с контролем, обработанным IL-18 связывающим белком (BP). AM_H/AM_L антигенсвязывающие белки значительно более эффективно ингибируют высвобождение IFN γ , причём у всех у них величина ED_{50} составляет между 3 и 7 пМ по сравнению с величиной ED_{50} для IL-18 BP, равной 520 пМ.

3. Сравнение ингибиования высвобождения INF γ клетками KG1 с помощью конструкций AM_H6/AM_L12 , AM_H6/AM_L13 , AM_H5/AM_L12 и AM_H5/AM_L13 .

Ингибиование высвобождения INF- γ клетками KG1 при обработке AM_H/AM_L антигенсвязывающими конструкциями AM_H6/AM_L12 , AM_H6/AM_L13 , AM_H5/AM_L12 и AM_H5/AM_L13 сравнивают с контролем, обработанным IL-18 связывающим белком (BP). AM_H/AM_L антигенсвязывающие белки значительно более эффективно ингибируют высвобождение IFN γ , причём у всех у них величина ED_{50} составляет между 1,9 и 11,3 пМ по сравнению с величиной ED_{50} для IL-18 BP, равной 520 пМ.

4. Ингибиование высвобождения INF γ клетками KG1 с помощью AM_H8/AM_L11 , AM_H9/AM_L9 , AM_H10/AM_L8 и AM_H11/AM_L7 IgG.

Ингибиование высвобождения INF- γ клетками KG1 при обработке AM_H/AM_L IgG антигенсвязывающими конструкциями, содержащими комбинации AM_H8/AM_L11 , AM_H9/AM_L19 , AM_H10/AM_L8 и AM_H11/AM_L7 IgG, сравнивают с контролем, обработанным IL-18 связывающим белком (BP). AM_H/AM_L антигенсвязывающие белки значительно более эффективно ингибируют высвобождение IFN γ , причём у всех у них величина ED_{50} составляет между 3 и 45 пМ по сравнению с величиной ED_{50} для IL-18 BP, равной 520 пМ.

5. Ингибирование высвобождения INF γ клетками KG1 с помощью AM_H15/AM_L3, AM_H13/AM_L4, AM_H13/AM_L5 и AM_H16/AM_L2 IgG.

Ингибирование высвобождения INF- γ клетками KG1 при обработке AM_H/AM_L IgG антигенсвязывающими конструкциями, содержащими комбинации AM_H15/AM_L3, AM_H13/AM_L4, AM_H13/AM_L5 и AM_H16/AM_L2 IgG, сравнивают с контролем, обработанным IL-18 связывающим белком (BP). AM_H/AM_L антигенсвязывающие белки значительно более эффективно ингибируют высвобождение IFN γ , причём у всех у них величина ED₅₀ составляет между 17 и 320 пМ по сравнению с величиной ED₅₀ для IL-18 BP, равной 520 пМ.

Г. Пример 4. Идентификация эпитопа связывания описанных антител к IL-18 рецептору.

Проводились эксперименты по определению аминокислотных остатков в человеческом IL-18 рецепторе (IL-18R), важных для связывания с одним или более IL-18-рецепторсвязывающих белков. Типичное антитело связывается с высокой аффинностью с человеческим IL-18R, но не связывается с мышьным ортологом IL-18R. Целью экспериментов было изучение аминокислот, которые различаются в человеческом и мышном IL-18R. Это изучение сопровождалось анализом трёхмерной компьютерной модели IL-18R, чтобы определить, какие из этих аминокислот лежат на поверхности рецептора и, следовательно, вероятность их взаимодействия с антителом выше. Изучают вклад предполагаемых аминокислот (аминокислот-кандидатов) в узнавание антитела, используя сайт-направленный мутагенез для замены конкретных аминокислот из человеческой последовательности на аминокислоты мышьей последовательности, а затем проверяют связывание мутантных молекул IL-18R с антителом. Относительную способность антитела связываться с различными мутациями оценивают с помощью кривых доза-эффект и последующего определения концентраций EC₅₀ (концентрации антитела, необходимой для получения 50% от максимального сигнала связывания).

Определяют область на поверхности человеческого IL-18R, особенно важную для связывания антитела и потому вносящую вклад в эпитоп. Эта область содержит аминокислоты 243-271 (показанные жирным шрифтом на фиг. 5). Когда специфические аминокислоты в данной области мутируют в мышьую последовательность, связывание антитела ослабляется (влияние на связывание антитела показано в табл. 3). Аминокислоты 250-253 (MGFE мутант) и 267-271 (MRIMT мутант) оказывают наиболее сильное влияние на связывание антитела, однако в отдельности ни одна из них не оказывает абсолютного влияния на связывание антитела (см. подчёркнутые аминокислотные остатки). Когда рецептор является мутантным во всех четырёх тестируемых специфических сайтах, связывание антитела фактически прекращается. На связывание контрольного антитела против IL-18R рецептора не оказывают заметного влияния мутации, это показывает, что мутации не разрушают общую структуру рецептора. Аминокислоты 243-271 определяют одно из предсказанных мест контакта, и, следовательно, этот эпитоп согласуется со способностью антитела блокировать связывание IL-18 с рецептором.

Таблица 3

Результаты анализа связывания антитела с IL-18R и мутантным IL-18R

	Связывание типичным Ab: сред. EC50 (пМ)	с Кратность уменьшения способности связывания с huIL18R	Связывание контролльным Ab: сред. EC50 (пМ)
huIL18R	15.7 +/- 9.0	0	7.9 +/- 4.7
EEDV мутация (KDDL)	25.3 +/- 11.9	1.6	6.7 +/- 4.4
MGFE мутация (SIRK)	57.9 +/- 26.7	3.7	5.9 +/- 3.7
MRIMT мутация (TTTWI)	177.5 +/- 58.9	11.3	8.5 +/- 5.1
STGGT (NEEAI)	15.7 +/- 8.5	0	10.0 +/- 6.2
EEDV + MRIMT + STGGT	2615.1	2287.3	7.9 +/- 5.1
EEDV + MRIMT + MGFE + STGGT	слишком низкое, не измерено	N/A	10.3 +/- 5.5
Мышьный IL18R	не связывается	N/A	N/A

(мышиные аминокислоты, соответствующие каждой мутации, приводятся в скобках)

Человеческий IL18R мутирует в мышьиную IL18R последовательность в указанных остатках, и рекомбинантные мутантные рецепторы с авидиновой меткой иммобилизуют на покрытых биотином гранулах (бусинах). Иммобилизованный рецептор используют затем для определения относительной способности связывать антитело в анализе связывания в солубильном (растворённом) состоянии. Связывание также проводят, используя антитело против huIL-18R, которое распознаёт отдельный эпитоп при использовании типичного антитела. Эксперименты по связыванию проводят по меньшей мере дважды. Среднее значение EC₅₀ представляет собой концентрацию антитела, необходимую для достижения 50% от максимального связывания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный антигенсвязывающий белок, который связывает человеческий IL-18 рецептор, содержащий

аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает по меньшей мере одну область CDR, выбранную из группы, состоящей из: (а) области CDRH1 с любой из SEQ ID NO: 89, 92, 95,

98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134, 137; (б) области CDRH2 с любой из SEQ ID NO: 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138; (в) области CDRH3 с любой из SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139; или

аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает по меньшей мере одну область CDR, выбранную из группы, состоящей из: (а) области CDRL1 с любой из SEQ ID NO: 140, 143, 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188; (б) области CDRL2 с любой из SEQ ID NO: 141, 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189; (в) области CDRL3 с любой из SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190.

2. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит

аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает по меньшей мере одну область CDR, выбранную из группы, состоящей из: (а) области CDRH1 с любой из SEQ ID NO: 89, 92, 95, 98, 101, 104, 107, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 128, 131, 134, 137; (б) области CDRH2 с любой из SEQ ID NO: 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138; (в) области CDRH3 с любой из SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139; и

аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает по меньшей мере одну область CDR, выбранную из группы, состоящей из: (а) области CDRL1 с любой из SEQ ID NO: 140, 143, 146, 149, 152, 155, 158, 161, 164, 167, 170, 173, 176, 179, 182, 185, 188; (б) области CDRL2 с любой из SEQ ID NO: 141, 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189; (в) области CDRL3 с любой из SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190.

3. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает области CDRH1, CDRH2 и CDRH3 с любой из SEQ ID NO: 89-139, или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает области CDRL1, CDRL2 и CDRL3 с любой из SEQ ID NO: 140-190.

4. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, которая включает области CDRH1, CDRH2 и CDRH3 с любой из SEQ ID NO: 89-139, и аминокислотную последовательность лёгкой цепи, которая включает области CDRL1, CDRL2 и CDRL3 с любой из SEQ ID NO: 140-190.

5. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-17, или аминокислотную последовательность лёгкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-34.

6. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность тяжёлой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-17, и аминокислотную последовательность лёгкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18-34.

7. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит область CDRH3 с любой из SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139.

8. Антигенсвязывающий белок по п.1, отличающийся тем, что содержит область CDRH3 с любой из SEQ ID NO: 91, 94, 97, 100, 103, 106, 109, 112, 115, 118, 121, 124, 127, 130, 133, 136, 139 и область CDRL3 с любой из SEQ ID NO: 142, 145, 148, 151, 154, 157, 160, 163, 166, 169, 172, 175, 178, 181, 184, 187, 190.

9. Выделенный антигенсвязывающий белок, содержащий тяжёлую цепь IgG с SEQ ID NO: 73, 77, 81 или 85, или лёгкую цепь IgG с SEQ ID NO: 75, 79, 83 или 87.

10. Антигенсвязывающий белок по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что представляет собой моноклональное антитело, человеческое антитело, рекомбинантное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или его фрагмент.

11. Антигенсвязывающий белок по п.10, отличающийся тем, что указанный фрагмент антитела представляет собой миниантитело, доменное антитело, фрагмент F(ab), фрагмент F(ab'), фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент Fd, диатело или молекулу одноцепочечного антитела.

12. Антигенсвязывающий белок по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что является антигенсвязывающим белком IgG1-, IgG2-, IgG3- или IgG4-типа.

13. Антигенсвязывающий белок по п.12, отличающийся тем, что указанный антигенсвязывающий белок является антигенсвязывающим белком IgG2-типа.

14. Молекула нукleinовой кислоты, кодирующая антигенсвязывающий белок по любому из пп.1-9.

15. Молекула по п.14, отличающаяся тем, что функционально связана с регуляторной последовательностью.

16. Вектор, содержащий молекулу нукleinовой кислоты по п.14.

17. Вектор, содержащий молекулу нукleinовой кислоты по п.15.

18. Клетка-хозяин, трансформированная вектором по п.16.

19. Клетка-хозяин, трансформированная вектором по п.17.

20. Способ получения выделенного антигенсвязывающего белка по любому из пп.1-9, включающий стадию культивирования клетки-хозяина по любому из пп.18 или 19 и стадию выделения белка из среды.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один антигенсвязывающий белок

по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемый носитель.

22. Способ предупреждения или лечения состояния, ассоциированного с IL-18 рецептором, у пациента, заключающийся во введении нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции по п.21.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что данное состояние выбирают из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, заболевания печени, заболевания поджелудочной железы и сердечно-сосудистого заболевания.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание выбирают из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, диабета I типа, болезни Крона, воспалительного кишечного заболевания, рассеянного склероза, аутоиммунного гепатита, ВИЧ, атопического дерматита, тяжёлой псевдопаралитической миастении и саркоидоза.

25. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное заболевание печени представляет собой гепатит.

26. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное заболевание поджелудочной железы представляет собой хронический панкреатит или острый панкреатит.

27. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанное сердечно-сосудистое заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни сердца, включающей острые сердечные приступы, разрыв атеросклеротической бляшки, постишемическую сердечную недостаточность, реперфузионное повреждение, сосудистое воспаление и атерогенез.

28. Способ ингибирования связывания IL-18 с IL-18 рецептором, включающий контактирование IL-18 рецептора с антителом связывающим белком по любому из пп.1-9, при этом антителом связывающим белок связывает указанный IL-18 рецептор и предупреждает связывание IL-18 рецептора с IL-18.

29. Выделенный антителом связывающий белок, который связывается с трёхмерной структурой, образованной аминокислотными остатками 250-253 и 267-271 зрелого IL-18 рецептора (SEQ ID NO: 69).

30. Антителом связывающий белок по п.29, отличающийся тем, что представляет собой моноклональное антитело, человеческое антитело, рекомбинантное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело или его фрагмент.

31. Антителом связывающий белок по п.30, отличающийся тем, что указанный фрагмент антитела представляет собой миниантитело, доменное антитело, фрагмент F(ab), фрагмент F(ab'), фрагмент F(ab')₂, фрагмент Fv, фрагмент scFv, фрагмент Fd, диатело или молекулу одноцепочечного антитела.

32. Антителом связывающий белок по п.29, отличающийся тем, что является антителом связывающим белком IgG1-, IgG2-, IgG3- или IgG4-типа.

33. Антителом связывающий белок по п.32, отличающийся тем, что является антителом связывающим белком IgG2-типа.

34. Молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антителом связывающий белок по любому из пп.29-33.

35. Молекула по п.34, отличающаяся тем, что функционально связана с регуляторной последовательностью.

36. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.34.

37. Вектор, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты по п.35.

38. Клетка-хозяин, трансформированная вектором по п.36.

39. Клетка-хозяин, трансформированная вектором по п.37.

40. Способ получения выделенного антителом связывающего белка по любому из пп.29-33, включающий стадию культивирования клетки-хозяина по любому из пп.38 или 39 и стадию выделения белка из среды.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один антителом связывающий белок по любому из пп.29-33 и фармацевтически приемлемый носитель.

42. Способ предупреждения или лечения состояния, ассоциированного с IL-18 рецептором, у пациента, заключающийся во введении нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции по п.41.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что данное состояние выбирают из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, заболевания печени, заболевания поджелудочной железы и сердечно-сосудистого заболевания.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что указанное аутоиммунное заболевание выбирают из группы, состоящей из псориаза, ревматоидного артрита, диабета I типа, болезни Крона, воспалительного кишечного заболевания, рассеянного склероза, аутоиммунного гепатита, ВИЧ, атопического дерматита, тяжёлой псевдопаралитической миастении и саркоидоза.

45. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанное заболевание печени представляет собой гепатит.

46. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанное заболевание поджелудочной железы представляет собой хронический панкреатит или острый панкреатит.

47. Способ по п.42, отличающийся тем, что указанное сердечно-сосудистое заболевание выбирают

из группы, состоящей из болезни сердца, включающей острые сердечные приступы, разрыв атеросклеротической бляшки, постишемическую сердечную недостаточность, реперфузионное повреждение, сосудистое воспаление и атерогенез.

48. Способ ингибирования связывания IL-18 с IL-18 рецептором, включающий контактирование IL-18 рецептора с антигенсвязывающим белком по любому из пп.29-33, при этом антигенсвязывающий белок связывает IL-18 рецептор и предупреждает связывание IL-18 рецептора с IL-18.

AM_{u1} полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:35)

cagggtgcagctgggtgcagtctggggggaggcggtgggtccaggcctggggagggtccctggagactc	60
Q V Q L V Q S G G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcagcgctggattcacccctcagcgggttatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggactggagtggtggcagtaataatcaaatgtatggaaagaaatattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tcaagactccgtgaaggggccgattcacccatccctccagagacaattccaaaaacacgcgttat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctgagagctgaggacacggctgtatattactgtgcgaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G S	
agttccatatggctgaccctggaccactggggcaggggaccacggtcacccgtc	360
S S I W L T Q S L D H W G Q G T T V T V	
tccctca .	366
S S	

AM_{u1} аминокислотная последовательность (SEQ ID:1)

QVQLVQSGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGSKYY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLTSQSLDHWGQGTTVTV	120
SS	122

AM_{u2} полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:36)

gagggtgcagctgggtggagttctggggggaggcggtgggtccaggcctggggagggtccctggagactc	60
E V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcagcgctggattcacccctcagcgggttatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggactggagtggtggcagtaataatcaaatgtatggaaagaaatattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tcaagactccgtgaaggggccgattcacccatccctccagagacaattccaaaaacacgcgttat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctgagagctgaggacacggctgtatattactgtgcgaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G S	
agttccatatggctgaccctggaccactggggcaggggaccacggtcacccgtc	360
S S I W L T Q S L D H W G Q G T T V T V	
tccctca .	366
S S	

AM_{u2} аминокислотная последовательность (SEQ ID:2)

EVOLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGSKYY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLTSQSLDHWGQGTTVTV	120
SS	122

Фиг. 1А

AM_{H3} полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:37)

cagggtgcagctgggtgcagtcgtggggaggcggtggccagcctgggagggtccctgagactc	60
Q V Q L V Q S G G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcacgcgtctggattcacccatcgccgtatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggctggagtgggtggcagtaataatcaaataatgtggagaataagaaatattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tcacactccgtgaaggccgcattaccatcccgagacaattccaaaaacacgctgtat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctgagactgaggacacggctgtatattactgtgcggaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G S	
agttccatatggctgtcgccagtcctggacggctggggcaggggaccacggtcacccgc	360
S S I W L S Q S L D G W G Q G T T V T V	
tccctca	366
S S	

AM_{H3} аминокислотная последовательность (SEQ ID:3)

QVQLVQSGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWRQAPGKCLEWVAVISNDGSKKY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLSQSLDGWGGTGT	120
SS	122

AM_{H4} полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:38)

gagggtgcagctgggtggagtctggggaggcggtggccagcctgggagggtccctgagactc	60
E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcacgcgtctggattcacccatcgccgtatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggctggagtgggtggcagtaataatcaaataatgtggagaataagaaatattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tcacactccgtgaaggccgcattaccatcccgagacaattccaaaaacacgctgtat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctgagactgaggacacggctgtatattactgtgcggaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G S	
agttccatatggctgtcgccagtcctggacggctggggcaggggaccacggtcacccgc	360
S S I W L S Q S L D G W G Q G T T V T V	
tccctca	366
S S	

AM_{H4} аминокислотная последовательность (SEQ ID:4)

EVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWRQAPGKGLEWVAVISNDGSKKY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLSQSLDGWGGTGT	120
SS	122

Фиг. 1В

AM₁₅ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:39)

cagggtgcagctgggtgcagttctggggggaggcgctggccagcctggggagggtccctgagactc	60
Q V Q L V Q S G G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcagcgctctggattcaccttcagcggttatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggctggagttgggtggcagtaatataatcaatgtatggaaataattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tccagactccgtgaaggccgattcacatctccagacataatccaaaacacgctgttat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctggagatggacacggctgtatattactgtgcgaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y C A K G S	
agttccatatggctgacccctcgccctgaacctgtggggcaggggaccacggtcacccgc	360
S S I W L T S A L N L W G Q G T T V T V	
tccctca	366
S S	

AM₁₅ аминокислотная последовательность (SEQ ID:5)

QVQLVQSGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWRQAPGKGLIEWVAVISNDGSKYY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLTSALNLWQGQTTVTV	120
SS	122

AM₁₆ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:40)

gagggtgcagctgggtggagttctggggggaggcgctggccagcctggggagggtccctgagactc	60
E V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcagcgctctggattcaccttcagcggttatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggctggagttgggtggcagtaatataatcaatgtatggaaataattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tccagactccgtgaaggccgatcacatctccagacataatccaaaacacgctgttat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctggagatggacacggctgtatattactgtgcgaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y C A K G S	
agttccatatggctgacccctcgccctgaacctgtggggcaggggaccacggtcacccgc	360
S S I W L T S A L N L W G Q G T T V T V	
tccctca	366
S S	

AM₁₆ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:6)

EVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWRQAPGKGLIEWVAVISNDGSKYY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLTSALNLWQGQTTVTV	120
SS	122

Фиг. 1C

AM₁₇ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:41)

gagggtgcagctgggtggagttctggggggaggcgctggccagcctggggagggtccctgagactc	60
E V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L	
tccctgtgcagcgctctggattcaccttcagcggttatggcatgcactgggtccggccaggct	120
S C A A S G F T F S G Y G M H W V R Q A	
ccaggcaaggggctggagttgggtggcagtaatataatcaatgtatggaaataattat	180
P G K G L E W V A V I S N D G S K K Y Y	
tccagactccgtgaaggccgattcacatctccagacataatccaaaacacgctgttat	240
S D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcagatgaacacgcctggagatggacacggctgtatattactgtgcgaaagggtcc	300
L Q M N S L R A E D T A V Y C A K G S	
agttccatatggctggggagaccgttactactggggcaggggaccacg	351
S S I W F G E T V D Y W G Q G T T	

AM₁₇ аминокислотная последовательность (SEQ ID:7)

EVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWRQAPGKGLIEWVAVISNDGSKYY	60
SDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGSSSIWLTSALNLWQGQTTVTV	120
SS	117

AM₁₈ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:42)

cagggtgcagctgggtgcagttctggggctgggtgaagaaggcctggggccctcagtgaaagggtc	60
Q V Q L W Q S G A E V K K P G A S V K V	
tccctgtcaagggttccggatcacccctcactggatataatccatgcactgggtggcagacaggct	120
S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A	
cctggaaaaggggctggatggatgggggggttttgcgtgaagatgtatggaaataatccac	180
P G K G D R E G F D D E T I H	
gcacacggatgtccaggccaggatgtcaccatgcgggggggggggggggggggggggggggggggg	240
A Q K F Q G R V T M T E D T S T D T A Y	
atggaaactggcggccgtcgatctgg	300
M E L S S L R S E D T A V Y C A T D L	
atgggtgtggggcgatttttggatccggactggggccgggggggggggggggggggggggggggggg	360
M V W G D F W I Q H W G Q G T L V T V S	
tca	363
S	

AM₁₈ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:8)

QVQLVQSGAEVKPGASVVKSCVKVSGYTLTELSMHWRQAPGKGLIEWMGFDREDDETIH	60
AQKFQGRVTMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLMVWGDWQIWHWQGQTLVTVS	120
S	121

Фиг. 1D

AM_H9 полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:43)

cagggtgcagctgggtgcagtcggggctgagggtgaagaagccctggggcctcagtgaaggtc	60
Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V	
tccgtcaagggttccggatacacccctcactgaatataccatgcactgggtgcacaggct	120
S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A	
cctggaaaaggccttggatgggggggtttgtcgatgtggatggatgtggatggatggatggat	180
P G K G L E W M G G F D R E D D E T I H	
gcacagaagttccaggcgaggtcaccatgaccggggacacatctcagacacacggctac	240
A Q K F Q G R V T M T E D T S T D T A Y	
atggaaactgagcagccgtcgatctggggacacggggcttattactgtgcacacatctt	300
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T D L	
atgggtgtggggcattttggatccggactctggggccaggggacactggtcaccgtctcc	360
M V W G D F W T Q H W G Q G T L V T V S	
tca	363
S	

AM_H9 аминокислотная последовательность (SEQ ID:9)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWRQAPGKGLEWMGGFDREDDETIR	60
AQKFQGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLMWGFPIQHNGQGTLVTVS	120
S	121

AM_H10 полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:44)

cagggtgcagctgggtgcagtcggggctgagggtgaagaagccctggggcctcagtgaaggtc	60
Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V	
tccgtcaagggttccggatacacccctcactgaatataccatgcactgggtgcacaggct	120
S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A	
cctggaaaaggccttggatgggggggtttgtcgatgtggatggatgtggatggatggatggat	180
P G K G L E W M G G F D R E D D E T I H	
gcacagaagttccaggcgaggtcaccatgaccggggacacatctcagacacacggctac	240
A Q K F Q G R V T M T E D T S T D T A Y	
atggaaactgagcagccgtcgatctggggacacggggcttattactgtgcacacatctt	300
M E L S S L R S E D T A V Y Y C A T D L	
atggcctggactaccgcggccatccggactctggggccaggggacactggtcaccgtctcc	360
M A W D Y P P I Q H W G Q G T L V T V S	
tca	363
S	

AM_H10 аминокислотная последовательность (SEQ ID:10)

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWRQAPGKGLEWMGGFDREDDETIR	60
AQKFQGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLMWGFPIQHNGQGTLVTVS	120
S	121

Фиг. 1Е

AM_H11 полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:45)

cagggtgcagctgggtcagttctggggctgggtgaagaaaggcctggggccctcagtgaaggc	60
Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V	
tccctgcacagggttccggatcacccctactgaattatccatgcactgggtgcacaggct	120
S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A	
cctggaaaagggttggatggggagggtttgtatgtaaacatccac	180
P G K G L E W M G G F D R E D D E T I H	
gcacagaagggtccaggcaggtcaccatgcacggaggacatctacagacacagctac	240
A Q K F Q G R V T M T E D T S T D T A Y	
atggaaactgagcggccctggatctggggaggacacggccgttttactgtcaacagatctt	300
M E L S S L R S E D T A V Y C A T D L	
atgggtgtggaaactccccatccacggactctggggccaggggacactggtcaccgtctcc	360
M V W N F P R I O H W G Q G T L V T V S	
tca	363
S	

AM_H11 аминокислотная последовательность (SEQ ID:11)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWRQAPGKGLEWMGGFDREDDETIH	60
AQKFQGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDATAVYCATDLMVWNFPPIQHWRQGQTLTVVS	120
S	121

AM_H12 полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:46)

cagggtgcagctgggtcagttctggggctgggtgaagaaaggcctggggccctcagtgaaggc	60
Q V O L V Q S G A E V K K P G A S V K V	
tccctgcacagggttccggatcacccctactgaattatccatgcactgggtgcacaggct	120
S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A	
cctggaaaagggttggatggggagggtttgtatgtaaacatccac	180
P G K G L E W M G G F D R E D D E T I H	
gcacagaagggtccaggcaggtcaccatgcacggaggacatctacagacacagctac	240
A Q K F Q G R V T M T E D T S T D T A Y	
atggaaactgagcggccctggatctggggaggacacggccgttttactgtcaacagatctt	300
M E L S S L R S E D T A V Y C A T D L	
atgggtgtggggcgatcttggatccacggactctggggcaaggggacaatcg	348
M V W G D F W Y Q H W G K G T M	

AM_H12 аминокислотная последовательность (SEQ ID:12)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWRQAPGKGLEWMGGFDREDDETIH	60
AQKFQGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDATAVYCATDLMVWNFPPIQHWRQGQTLTVVS	121

Фиг. 1F

AM_H13 полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:47)

gagggtgcagctgtggaggctgggtacagcctgggggtccctgagactc	60
E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L	
tccctgtcagccctgtggattcaccccttagcagctatgcccattggctggccaggct	120
S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A	
ccagggaaggggctggagggttcacgtattatgtgttagtgggtggccacatactac	180
P G K G L E W V V S A I S G S G Q G T Y Y	
gcagactccgtgaaggccgggttcacccatctccaggacataatccaaacacgctgtat	240
A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcaatgtaaacacccgtggaggccaggacacggccgttattactgtcgagaaatccg	300
L Q M N S L R A E D T A V Y C A R I R	
ggcgactaccggacggacatctggggccggaaaccacggtcacccgtctccctca	354
G D Y R T D I W G Q G T T V T V S S	

AM_H13 аминокислотная последовательность (SEQ ID:13)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYY	60
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVYCARIRGDYRTDIWGGTTVTVSS	118

AM_H14 полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:48)

gagggtgcagctgtggaggctgggtacagcctgggggtccctgagactc	60
E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L	
tccctgtcagccctgtggatcaccccttagcagctatgcccattggctggccaggct	120
S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A	
ccagggaaggggctggagggttcacccatctccaggacataatccaaacacgctgtat	180
P G K G L E W V V S A I S G S G Q G T Y Y	
gcagactccgtgaaggccgggttcacccatctccaggacataatccaaacacgctgtat	240
A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y	
ctgcaatgtaaacacccgtggaggccaggacacggccgttattactgtcgagaaatccg	300
L Q M N S L R A E D T A V Y C A R I R	
ggcgactaccggacggacatctggggccggaaaccctggtcacccgtctccctca	354
G D Y R T D I W G Q G T T V T V S S	

AM_H14 аминокислотная последовательность (SEQ ID:14)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGTYY	60
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYVYCARIRGDYRTDIWGGTTVTVSS	118

Фиг. 1G

AMn15 полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:49)

gagggtgcagctgtggagtctggggggggctggcacagcctgggggggtccctgagactc 60
 E V L E S G G G L A Q P G G S L R L
 tctctgtgcggccctgggttacccatgtcagactatggccatggactgtggggccggagct 120
 S C A A S G F T F S S Y A M S W V R Q A
 ccagggtggggggctggggcttcagcttattgtggtaggtggtagacacatactac 180
 P G K G L E W V S A I S G S G G S T Y Y
 gcagactccgtgaaggggccgggttaccatctccagagacaatccaaagaacacgctgtat 240
 A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
 cccaaatggacacggccgtggccggccggacacccggccgtgtattactgtggagacttcgg 300
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V R
 ggggactacccggacgacatctggggccggggaaaccttggtacccgtctcccta 354
 G D Y R T D I W G R G T L V T V S S

AM_H15 аминокислотная последовательность (SEQ ID:15)

EVQLLESGGLAQPQGSRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYY 60
ADSVKGRTFISRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARVRGDDYRTDIWGRGTLVTVSS 118

AM₁₆, полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:50)

AMu16 аминокислотная последовательность (SEQ ID:16)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYY 60
ADSVKGRTFISRDNSKNITLYLQMNISLRAEDTAVYVCARVRGQYRTDJIWGRGTLVTVSS 118

Фиг. 1Н

AM_n17 полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:51)

gaggtgcagctgtggaggtctggggggggctgttacagcctgggggggtccctgagactc
 E V Q O L L E S G G G L V Q P G G S L R L
 tcctgtgcaggcttagattcaccttttagcaagctatggcatggactatggggccggct
 S C A A S R F T T F S S Y A M S W V R Q A
 ccaggggaaaggggctggatgggtctcaagtttttttttttttttttttttttttttttt
 P G G L E W V G S S G G T S T Y X
 gcagactccgtgaaggcccgggttaccatctccagagacaattccaaagacacgtgtat
 A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y
 ctgcaaatgacacagccgttagagccggagacacggccgttattactgtcgagagtccg
 L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R V R
 ggcataatcggtatggacgttttttttttttttttttttttttttttttttttttttt
 G T Y D M D V W G B R G T L
 60
 120
 180
 240
 300
 339

AM₁₇ аминокислотная последовательность (SEQ ID:17)

EVQLLESGGGLVQPGGSRLSCAASRFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYY 60
ADSVKGRFTLSRDNSKNTLYLQMNLSRAEDTAVYVCARVRGJYGMVWGRGTL 113

AM_1 полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:52)

```

cagectgtgtgtactcagccccccctcagtgtccgtgtcccccaggacagactggcagcatc 60
 Q P V L T Q P P S V S V S P G Q T A S I
acctgtctggagataaaatggggaaaaatatgttcctggatcaggcagaaggccagge 120
 T C S G D K L G D K Y A S W Y Q Q K P G
aagtccccctgtactggtcatctacaaatggccatcgcccccctcaggggatccctgagcga 180
 K S P G V L W I Y Q D S N R P S G I P E R
ttctctggcttcaactctggggacacacggccactctgaccatcagggggaccaggctagg 240
 F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A R
gatggggctgtacttactgttcaggcgtggggacacggcactgtcatcggtgttcggcgg 300
 D E A D Y Y C Q A W D S S T A S V F G G
ggggaccaag 309
 G T K

```

AM₁ аминокислотная последовательность (SEQ ID:18)

QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGKSPLVLYQDSNRPSGIPER 60
 FSGNSNGNTATLTISGTQARDEADYYCQAWDSSTASVFGGGTK 103

Фиг. 11

AM₁,2_ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:53)

cagccctgtgtactcagccccctcagtgtccgtgtccccaggacagactgcccacatc	60
Q P V L T Q P P S V S V S P G Q T A S I	
acctgctctggagataatggggataatatgtcttcgttatcagcagaaggcaggc	120
T C S G D K L G D K Y A S W Y Q O K P G	
aagtccccgtactgtcatctatcaagattcaatcgccctcagggatccctgagcga	180
K S P V L V I Y Q D S N R P S G I P E R	
tctctggctccaactctggaaacacagccacttgcattcagcgggaccaggctagg	240
F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A R	
gtatggctgacttactgtcaggcgtggaccactcctgcagcacaggttcggcgg	300
D E A D Y C Q A W D H S L Q H R F G G	
gggaccaaggtcaccgtccatgg	324
G T K V T V L G	

AM₁,2 аминокислотная последовательность (SEQ ID:19)

QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGKSPVVLVIYQDSNRPSGIPER	60
FGSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQAWDHSLQHREFGGGTKVTVLG	108

AM₁,3_ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:54)

cagccctgtgtactcagccccctcagtgtccgtgtccccaggacagactgcccacatc	60
Q P V L T Q P P S V S P G Q T A S I	
acctgctctggagataatggggataatatgtcttcgttatcagcagaaggcaggc	120
T C S G D K L G D K Y A S W Y Q O K P G	
cagccccctgtactgtcatctatcaagattccaaatcgccctcagggatccctgagcga	180
O T P V L V I Y Q D S N R P S G I P E R	
tctctggctccaactccggaaacacagccacttgcattcagcgggaccaggctagg	240
F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A R	
gtatggctgacttactgtcaggcgtggaccactcctgcagcgttgcggcgg	300
D E A D Y C Q A W T S A L N S Q F G G	
gggaccaaggtcaccgtccatgg	324
G T K V T V L G	

AM₁,3 аминокислотная последовательность (SEQ ID:20)

QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGKSPVVLVIYQDSNRPSGIPER	60
FGSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQAWTHSLQHREFGGGTKVTVLG	108

Фиг. 1J

AM₁,4_ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:55)

cagccctgtgtactcagccccctcagtgtccgtgtccccaggacagactgcccacatc	60
Q P V L T Q P P S V S P G Q T A S I	
acctgctctggagataatggggataatatgtcttcgttatcagcagaaggcaggc	120
T C S G D K L G D K Y A S W Y Q Q K P G	
cagccccctgtactgtcatctatcaagattccaaatcgccctcagggatccctgagcga	180
O S P V L V I Y Q D S N R P S G I P E R	
tctctggctccaactctggggacacagccacttgcattcagcgggaccaggctagg	240
F S G S N S G D T A T L T I S G T Q A R	
gtatggctgacttactgtcaggcgtggaccactcctgcagcgttgcggcgg	300
D E A D Y C Q A W T H S L S T L F G G	
gggaccaaggtcaccgtccatgg	324
G T K V T V L G	

AM₁,4 аминокислотная последовательность (SEQ ID:21)

QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGKSPVVLVIYQDSNRPSGIPER	60
FGSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQAWTHSLQHREFGGGTKVTVLG	108

AM₁,5_ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:56)

tctatggctgactcagccccctcagtgtccgtgtccccaggacagactgcccacatc	60
S Y E L T Q P P S V S V S P G Q T A S I	
acctgctctggagataatggggataatatgtcttcgttatcagcagaaggcaggc	120
T C S G D K L G D K Y A S W Y Q Q K P G	
cagccccctgtactgtcatctatcaagattccaaatcgccctcagggatccctgagcga	180
O S P V L V I Y Q D S N R P S G I P E R	
tctctggctccaactctggggacacagccacttgcattcagcgggaccaggctatg	240
F S G S N S G N T A T L T I S G T Q A M	
gtatggctgacttactgtcaggcgtggaccacagccctgcagcgttgcggcgg	300
D E A D Y C Q A W T H S L S T L F G G	
gggaccaaggctgaccgtccatgg	324
G T K L T V L G	

AM₁,5 аминокислотная последовательность (SEQ ID:22)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGKSPVVLVIYQDSNRPSGIPER	60
FGSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWTHSLSTLFGGGTKVTVLG	108

Фиг. 1K

AM_{1.6} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:57)

cagtctgtgtgactcagccacccctcagegtctgggaccccccggcagagggtcacccatc	60
Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I	
tcttgttctggagaaggaaactccaaacatcggaaagtatactgttaacctgttaccaggagctc	120
S C S G R N S N I G S Y T V T W Y Q Q L	
ccaggaaacggccccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	180
P G T A P K L L I Y S N S Q R P S G V P	
gaccgatttcagggctccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	240
D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q	
tctgaagatgaggctgattattactgtgcagcatggatgacagctgaatggcccggtg	300
S E D E A D Y Y C A A W D D S L N G P V	
ttcggcgagggaccaag	318
F G G G T K	

AM_{1.6} аминокислотная последовательность (SEQ ID:23)

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGRNSNIGSYTVTWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGV	60
DRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCVAWDDSLNGPVGGGT	106

AM_{1.7} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:58)

cagtctgtgtgactcagccacccctcagcgtctgggaccccccggcagagggtcacccatc	60
Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I	
tcttgttctggagaaggaaactccaaacatcggaaagtatactgttaacctgttaccaggagctc	120
S C S G R N S N I G S Y T V T W Y Q Q L	
ccaggaaacggccccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	180
P G T A P K L L I Y S N S Q R P S G V P	
gaccgatttcagggctccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	240
D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q	
tctgaagatgaggctgattattactgtgtgtgtggatgacgtgtgtgaatggcccggtg	300
S E D E A D Y Y C V V W D D V L N G P V	
ttcggcgagggaccaagtcgaccgtcttaggt	333
F G G G T K L T V L G	

AM_{1.7} аминокислотная последовательность (SEQ ID:24)

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGRNSNIGSYTVTWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGV	60
DRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCVAWDDSLNGPVGGGT	111

Фиг. 1L

AM_{1.8} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:59)

cagtctgtgtgactcagccacccctcagcgtctgggaccccccggcagagggtcacccatc	60
Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I	
tcttgttctggagaaggaaactccaaacatcggaaagtatactgttaacctgttaccaggagctc	120
S C S G R N S N I G S Y T V T W Y Q Q L	
ccaggaaacggccccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	180
P G T A P K L L I Y S N S Q R P S G V P	
gaccgatttcagggctccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	240
D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q	
tctgaagatgaggctgattattactgtgtgtgtggatgacgtgtgtgaatggcccggtg	300
S E D E A D Y Y C V V W D D K L N G P V	
ttcggcgagggaccaagtcgaccgtcttaggt	333
F G G G T K L T V L G	

AM_{1.8} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:25)

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGRNSNIGSYTVTWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGV	60
DRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCVAWDDSLNGPVGGGT	111

AM_{1.9} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:60)

cagtctgtgtgactcagccacccctcagcgtctgggaccccccggcagagggtcacccatc	60
Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I	
tcttgttctggagaaggaaactccaaacatcggaaagtatactgttaacctgttaccaggagctc	120
S C S G R N S N I G S Y T V T W Y Q Q L	
ccaggaaacggccccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	180
P G T A P K L L I Y S N S Q R P S G V P	
gaccgatttcagggctccaaactcctcatctatagttaatagtccagcggccctcaggggtccct	240
D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q	
tctgaagatgaggctgattattactgtgtgtgtggatgacgtgtgtgaatggcccggtg	300
S E D E A D Y Y C V V W D D E I L N G P V	
ttcggcgagggaccaagtcgaccgtcttaggt	333
F G G G T K L T V L G	

AM_{1.9} аминокислотная последовательность (SEQ ID:26)

QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGRNSNIGSYTVTWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGV	60
DRFSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCVAWDDSLNGPVGGGT	111

Фиг. 1M

AM₁₀ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:61)

tcgtctgagctgactcaggaccctgtgtgtggccttgggacagacagttagatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R I	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcagaagctgttaccaggcagaaggcaga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgtcatctctgtctaaaaacaaccggccctcaggatcccagaccga	180
O A P V L V I S A K N N R P S G I P D R	
tctctggctccaggctcaggaaacacagcttcttgcattactgtgggtcaggccgaa	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgacttattactgtactcccccgaacgcgtaccatgtggatccgggaa	300
D E A D Y Y C N S R D S S N H V V F G G	
gggaccaag	309
G T K	

AM₁₀ аминокислотная последовательность (SEQ ID:27)

SSELTDQPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSNNHVVFGGGTKLTVLG	103

AM₁₁ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:62)

cagtctgtgtactcaggaccctcagcgtctgggaccccccggcagagggtcaccatc	60
Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T I	
tcttggcttggaaaggaaactccaaatcgaaatgttatactgttaacctggtaccaggcagetc	120
S C S G R N S N I G S Y T V T W Y Q Q L	
ccaggaaacggccccaaactccatcatctatagtatagtcaagccgcctcagggtccct	180
P G T A P K L I Y S T A N S Q R P S G V P	
gaccggatctcaggctccaaatgttggcaccctcaggttcttggccatcagtgggtccag	240
D R F S G S K S G T S A S L A I S G L Q	
tctgaatgaggctgatttactgttctgtgtggacgcgtccatgtggatggccctg	300
S E D E A D Y Y C L V W D D V L N G P V	
ttcggcgaggggaccaagctgaccgtcttagt	333
F G G G T K L T V L G	

AM₁₁ аминокислотная последовательность (SEQ ID:28)

QSVLTQPPSASGTPGQTVTISCSGRNSNIGSYTVTWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGVF	60
DRFGSKSGTSASLIAISGLQSEDEADYYCLVWDDVLNGPVGGGTAKLTVLG	111

Фиг. 1Н

AM₁₂ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:63)

tcgtctgagctgactcaggaccctgtgtgtggccttgggacagacagttagatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R I	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcagaagctgttaccaggcagaaggcaga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgtcatctctgtctaaaaacaaccggccctcaggatcccagaccga	180
O A P V L V I S A K N N R P S G I P D R	
tctctggctccaggctcaggaaacacagcttcttgcattactgtgggtcaggccgaa	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgacttattactgtactcccccgaacgcgtggaccatgtggatccgggaa	300
D E A D Y Y C A S R N G W N H V V F G G	
gggaccaagctgaccgtcttagt	324
G T K L T V L G	

AM₁₂ аминокислотная последовательность (SEQ ID:29)

SSELTDQPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRNGWNHVVFGGGTAKLTVLG	108

AM₁₃ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:64)

tcgtctgagctgactcaggaccctgtgtgtggccttgggacagacagttagatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R V	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcagaagctgttaccaggcagaaggcaga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgtcatctctgtctaaaaacaaccggccctcaggatcccagaccga	180
Q A P V L V I S A K N N R P S G I P D R	
tctctggctccaggctcaggaaacacagcttcttgcattactgtgggtcaggccgaa	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgacttattactgtactcccccgaacgcgtggaccatgtggatccgggaa	300
D E A D Y Y C A S R N G W N H V V F G G	
gggaccaagctgaccgtcttagt	324
G T K L T V L G	

AM₁₃ аминокислотная последовательность (SEQ ID:30)

SSELTDQPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRNGWNHVVFGGGTAKLTVLG	108

Фиг. 1О

AM₁₄ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:65)

tcgtctgagctgactcaggaccctgctgtctgtggcctggacagacagtcaaggatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R -I	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcaagctgttaccacgagaagccagga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgcatactctgtctaaaaacaacccggccctcaggatcccagaccga	180
Q A P V L V I S A K N R P S G I P D R	
tctctggctccagctcaggaaacacagcttcttgcatactctggctcaggatcccagaccga	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgactattactgtgcgtcccgaaacggctggaaaccatgtggatccggcggaa	300
D E A D Y Y C A S R N G W N H V V F G G	
gggaccaagctgaccgtccatgt	324
G T K L T V L G	

AM₁₄ аминокислотная последовательность (SEQ ID:31)

SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCASRNGWNHVVFGGGTKLTVLG	108

AM₁₅ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:66)

tcgtctgagctgactcaggaccctgctgtctgtggcctggacagacagtcaaggatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R V	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcaagctgttaccacgagaagccagga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgcatactctgtctaaaaacaacccggccctcaggatcccagaccga	180
Q A P V L V I S A K N R P S G I P D R	
tctctggctccagctcaggaaacacagcttcttgcatactctggctcaggatcccagaccga	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgactattactgtgcgtcccgaaacggctggaaaccatgtggatccggcggaa	300
D E A D Y Y C A S R N G W N H V V F G G	
gggaccaagctgaccgtccatgt	324
G T K L T V L G	

AM₁₅ аминокислотная последовательность (SEQ ID:32)

SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCASRNGWNHVVFGGGTKLTVLG	108

Фиг. 1Р

AM₁₆ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:67)

tcgtctgagctgactcaggaccctgctgtctgtggcctggacagacagtcaaggatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R I	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcaagctgttaccacgagaagccagga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgcatactctgtctaaaaacaacccggccctcaggatcccagaccga	180
Q A P V L V I S A K N R P S G I P D R	
tctctggctccagctcaggaaacacagcttcttgcatactctggctcaggatcccagaccga	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgactattactgtgcgtcccgaaacggctggaaaccatgtggatccggcggaa	300
D E A D Y Y C A T R N G W N H V V F G G	
gggaccaagctgaccgtccatgt	324
G T K L T V L G	

AM₁₆ аминокислотная последовательность (SEQ ID:33)

SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCATRNGWNHVVFGGGTKLTVLG	108

AM₁₇ полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:68)

tcgtctgagctgactcaggaccctgctgtctgtggcctggacagacagtcaaggatc	60
S S E L T Q D P A V S V A L G Q T V R V	
acatgccaaggagacagcctcagaagcttattatgcaagctgttaccacgagaagccagga	120
T C Q G D S L R S Y Y A S W Y Q Q K P G	
caggccctgtacttgcatactctgtctaaaaacaacccggccctcaggatcccagaccga	180
Q A P V L V I S A K N N R P S G I P D R	
tctctggctccagctcaggaaacacagcttcttgcatactctggctcaggatcccagaccga	240
F S G S S G N T A S L T I T G A Q A E	
gatgaggctgactattactgtgcgtcccgaaacggctggaaaccatgtggatccggcggaa	300
D E A D Y Y C A T R N G W N H V V F G G	
gggaccaagctgaccgtccatgt	324
G T K L T V L G	

AM₁₇ аминокислотная последовательность (SEQ ID:34)

SSELTDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYASWYQQKPGQAPVVLVISAKNNRPSGIPDR	60
FSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCATRNGWNHVVFGGGTKLTVLG	108

Фиг. 1Q

AM_{H1} аминокислотная последовательность (SEQ ID:1)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKOLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H2} аминокислотная последовательность (SEQ ID:2)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKGLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H3} аминокислотная последовательность (SEQ ID:3)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKGLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H4} аминокислотная последовательность (SEQ ID:4)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKGLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H5} аминокислотная последовательность (SEQ ID:5)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKGLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H6} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:6)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKGLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H7} аминокислотная последовательность (SEQ ID:7)

EVQLVQSGGGVVVQPGRSRLSCAASGFTSGYGMHIVRQAPGKGLEWVAISNDGSKKYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGSSSIWLTOSLDWNGQGTTVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

Фиг. 2А

AM_{H8} полинуклеотидная последовательность(SEQ ID:8)

EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHNIVRQAPGKGLEWNGGFDREDDETIHAOKFOGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLWVNGDFVIOHNGQGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H9} аминокислотная последовательность (SEQ ID:9)

EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHNIVRQAPGKGLEWNGGFDREDDETIHAOKFOGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLWVNGDFVIOHNGQGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H10} аминокислотная последовательность (SEQ ID:10)

EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHNIVRQAPGKGLEWNGGFDREDDETIHAOKFOGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLWVNGDFVIOHNGQGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H11} аминокислотная последовательность (SEQ ID:11)

EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHNIVRQAPGKGLEWNGGFDREDDETIHAOKFOGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLWVNGDFVIOHNGQGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H12} аминокислотная последовательность (SEQ ID:12)

EVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHNIVRQAPGKGLEWNGGFDREDDETIHAOKFOGRVTMTEDTSTDAYMELSSLRSEDTAVYYCATDLWVNGDFVIOHNGQGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H13} аминокислотная последовательность (SEQ ID:13)

EVQLLESQGGLVQPGGSRLSCAASGFTSSYAMSHNIVRQAPGKGLEWVAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR1RGYRIDINGRGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_{H14} аминокислотная последовательность (SEQ ID:14)

EVQLLESQGGLVQPGGSRLSCAASGFTSSYAMSHNIVRQAPGKGLEWVAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR1RGYRIDINGRGTLVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

Фиг. 2В

AM_H15 аминокислотная последовательность (SEQ ID:15)

EVQLLESGGGLADPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSIVRQAPGKQLEWVSAISGSGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNSLRAEDTAVVYCARVGRGDVRTDINGRGTIVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_H16 аминокислотная последовательность (SEQ ID:16)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFSSYAMSIVRQAPGKQLEWVSAISGSGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNSLRAEDTAVVYCARVGRGDVRTDINGRGTIVTVSS
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_H17 аминокислотная последовательность (SEQ ID:17)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASRFTFSSYAMSIVRQAPGKQLEWVSAISGSGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNSLRAEDTAVVYCARVGRGIVKHDVNGRGT
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I1 аминокислотная последовательность (SEQ ID:18)

QPVLTOPPSVSVSPGQTASITCSGGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLIYQDSNRPQGIPERFSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQANDHSLQHBFGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I2 аминокислотная последовательность (SEQ ID:19)

QPVLTOPPSVSVSPGQTASITCSGGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLIYQDSNRPQGIPERFSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQANDHSLQHBFGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I3 аминокислотная последовательность (SEQ ID:20)

QPVLTOPPSVSVSPGQTASITCSGGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLIYQDSNRPQGIPERFSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQANDHSLQHBFGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I4 аминокислотная последовательность (SEQ ID:21)

QPVLTOPPSVSVSPGQTASITCSGGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLIYQDSNRPQGIPERFSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQANDHSLQHBFGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

Фиг. 2C

AM_I5 аминокислотная последовательность (SEQ ID:22)

SYELTOPPSVSVSPGQTASITCSGGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLIYQDSNRPQGIPERFSGNSGNTATLTISGTQARDEADYYCQANDHSLQHBFGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I6 аминокислотная последовательность (SEQ ID:23)

QSVLTOPPSAGTPGQRVTISCGRNNSNIGSYTVTYWQQLPGTAPKLLIYNSNDRPESGVPDFRSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCQANDHSLQHBFGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I7 аминокислотная последовательность (SEQ ID:24)

QSVLTOPPSAGTPGQRVTISCGRNNSNIGSYTVTYWQQLPGTAPKLLIYNSNDRPESGVPDFRSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCIVMDDVINGPVPGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I8 полинуклеотидная последовательность (SEQ ID:25)

QSVLTOPPSAGTPGQRVTISCGRNNSNIGSYTVTYWQQLPGTAPKLLIYNSNDRPESGVPDFRSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCIVMDDVINGPVPGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I9 аминокислотная последовательность (SEQ ID:26)

QSVLTOPPSAGTPGQRVTISCGRNNSNIGSYTVTYWQQLPGTAPKLLIYNSNDRPESGVPDFRSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCIVMDDVINGPVPGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I10 аминокислотная последовательность (SEQ ID:27)

SSELTQOPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVVLVIAKHNRPQGIPDRFSGSSGNTASLITITGAQAEDEADYYCNSRDSNNKVYPGGGTK
 CDR1 CDR2 CDR3

AM_I11 аминокислотная последовательность (SEQ ID:28)

QSVLTOPPSAGTPGQRVTISCGRNNSNIGSYTVTYWQQLPGTAPKLLIYNSNDRPESGVPDFRSGSKSGTSASLAIISGLQSEDEADYYCIVMDDVINGPVPGGGTVTVLG
 CDR1 CDR2 CDR3

Фиг. 2D

AM₁₂ аминокислотная последовательность (SEQ ID:29)

SSELTDPAVSV~~ALGQTVR~~TCGDS~~LSR~~SY~~ASWYQQKPGQAF~~VLV~~ISAKNNR~~P~~SG~~IPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYY~~CASRN~~NNHV~~FGGGT~~KLTVLG
CDR1 CDR2 CDR3

AM₁₃ аминокислотная последовательность (SEQ ID:30)

SSELTDPAVSV~~ALGQTVR~~TCGDS~~LSR~~SY~~ASWYQQKPGQAF~~VLV~~ISAKNNR~~P~~SG~~IPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYY~~CASRN~~NNHV~~FGGGT~~KLTVLG
CDR1 CDR2 CDR3

AM₁₄ аминокислотная последовательность (SEQ ID:31)

SSELTDPAVSV~~ALGQTVR~~TCGDS~~LSR~~SY~~ASWYQQKPGQAF~~VLV~~ISAKNNR~~P~~SG~~IPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYY~~CASRN~~NNHV~~FGGGT~~KLTVLG
CDR1 CDR2 CDR3

AM₁₅ аминокислотная последовательность (SEQ ID:32)

SSELTDPAVSV~~ALGQTVR~~TCGDS~~LSR~~SY~~ASWYQQKPGQAF~~VLV~~ISAKNNR~~P~~SG~~IPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYY~~CASRN~~NNHV~~FGGGT~~KLTVLG
CDR1 CDR2 CDR3

AM₁₆ аминокислотная последовательность (SEQ ID:33)

SSELTDPAVSV~~ALGQTVR~~TCGDS~~LSR~~SY~~ASWYQQKPGQAF~~VLV~~ISAKNNR~~P~~SG~~IPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYY~~CASRN~~NNHV~~FGGGT~~KLTVLG
CDR1 CDR2 CDR3

AM₁₇ аминокислотная последовательность (SEQ ID:34)

SSELTDPAVSV~~ALGQTVR~~TCGDS~~LSR~~SY~~ASWYQQKPGQAF~~VLV~~ISAKNNR~~P~~SG~~IPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYY~~CASRN~~NNHV~~FGGGT~~KLTVLG
CDR1 CDR2 CDR3

Фиг. 2Е

ТЯЖЕЛАЯ ЦЕПЬ

1

CDR2

CDR1

AM₁ SEQ ID NO: 1 QVQLVQSGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₂ SEQ ID NO: 2 EVQLVESGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₃ SEQ ID NO: 3 QVQLVQSGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₄ SEQ ID NO: 4 EVQLVESGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₅ SEQ ID NO: 5 QVQLVQSGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₆ SEQ ID NO: 6 EVQLVESGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₁₅ SEQ ID NO: 15 EVQLLESGGG L~~A~~Q~~P~~Q~~G~~SLRL SCAASRFTFS SYAMS~~N~~VRQA PGKGLEWVA~~S~~ ISGSGG~~S~~TYY ADSVKGRFTI
AM₁₆ SEQ ID NO: 16 EVQLLESGGG LVQ~~P~~Q~~G~~SLRL SCAASRFTFS SYAMS~~N~~VRQA PGKGLEWVA~~S~~ ISGSGG~~S~~TYY ADSVKGRFTI
AM₁₃ SEQ ID NO: 13 EVQLLESGGG LVQ~~P~~Q~~G~~SLRL SCAASRFTFS SYAMS~~N~~VRQA PGKGLEWVA~~S~~ ISGSGG~~S~~TYY ADSVKGRFTI
AM₁₄ SEQ ID NO: 14 EVQLLESGGG LVQ~~P~~Q~~G~~SLRL SCAASRFTFS SYAMS~~N~~VRQA PGKGLEWVA~~S~~ ISGSGG~~S~~TYY ADSVKGRFTI
AM₈ SEQ ID NO: 8 QVQLVQSGAE V~~K~~K~~P~~Q~~G~~AS~~V~~K V~~K~~V~~S~~C~~V~~Y~~T~~LT ELSMHHVVRQA PGKGLEW~~M~~GG FDREDDETIH A~~Q~~KFQGRVTM
AM₉ SEQ ID NO: 9 QVQLVQSGAE V~~K~~K~~P~~Q~~G~~AS~~V~~K V~~K~~V~~S~~C~~V~~Y~~T~~LT ELSMHHVVRQA PGKGLEW~~M~~GG FDREDDETIH A~~Q~~KFQGRVTM
AM₁₀ SEQ ID NO: 10 QVQLVQSGAE V~~K~~K~~P~~Q~~G~~AS~~V~~K V~~K~~V~~S~~C~~V~~Y~~T~~LT ELSMHHVVRQA PGKGLEW~~M~~GG FDREDDETIH A~~Q~~KFQGRVTM
AM₁₁ SEQ ID NO: 11 QVQLVQSGAE V~~K~~K~~P~~Q~~G~~AS~~V~~K V~~K~~V~~S~~C~~V~~Y~~T~~LT ELSMHHVVRQA PGKGLEW~~M~~GG FDREDDETIH A~~Q~~KFQGRVTM
AM₇ SEQ ID NO: 7 EVQLVESGGG VVQPRGRSLRL SCAASGFTFS GYGMHHVVRQA PGKGLEWVAV ISNDGSKKYY SDSVKGRFTI
AM₁₂ SEQ ID NO: 12 QVQLVQSGAE V~~K~~K~~P~~Q~~G~~AS~~V~~K V~~K~~V~~S~~C~~V~~Y~~T~~LT ELSMHHVVRQA PGKGLEW~~M~~GG FDREDDETIH A~~Q~~KFQGRVTM
AM₁₇ SEQ ID NO: 17 EVQLLESGGG LVQ~~P~~Q~~G~~SLRL SCAASRFTFS SYAMS~~N~~VRQA PGKGLEWVA~~S~~ ISGSGG~~S~~TYY ADSVKGRFTI

71

122

CDR3

AM₁ SEQ ID NO: 1 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WL_TQ_SL_D H_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₂ SEQ ID NO: 2 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WL_TQ_SL_D H_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₃ SEQ ID NO: 3 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WL_TQ_SL_D G_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₄ SEQ ID NO: 4 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WL_TQ_SL_D G_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₅ SEQ ID NO: 5 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WL_TS_AL_N L_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₆ SEQ ID NO: 6 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WL_TS_AL_N L_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₁₅ SEQ ID NO: 15 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AR_V G_DY...R_D I_WG_RG_TL_VT_V S_S.....
AM₁₆ SEQ ID NO: 16 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AR_V G_DY...R_D I_WG_RG_TL_VT_V S_S.....
AM₁₃ SEQ ID NO: 13 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AR_I G_DY...R_D I_WG_RG_TL_VT_V S_S.....
AM₁₄ SEQ ID NO: 14 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AR_I G_DY...R_D I_WG_RG_TL_VT_V S_S.....
AM₈ SEQ ID NO: 8 T_ED_TS_TD_TY M_EL_SS_LR_SE_D T_AV_YC_AT_D L_M.V_WG_DP_WI_Q H_WG_QG_TL_VT_V S_S.....
AM₁₀ SEQ ID NO: 10 T_ED_TS_TD_TY M_EL_SS_LR_SE_D T_AV_YC_AT_D L_M.A_MY_VP_PI_Q H_WG_QG_TL_VT_V S_S.....
AM₁₁ SEQ ID NO: 11 T_ED_TS_TD_TY M_EL_SS_LR_SE_D T_AV_YC_AT_D L_M.V_WN_FP_PI_Q H_WG_QG_TL_VT_V S_S.....
AM₇ SEQ ID NO: 7 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AK_GS S_SI_WM_GE_TY D_Y H_WG_QG_TT_VV_TV_S.....
AM₁₂ SEQ ID NO: 12 T_ED_TS_TD_TY M_EL_SS_LR_SE_D T_AV_YC_AT_D L_M.V_WG_DE_WI_Q H_WG_QG_T...
AM₁₇ SEQ ID NO: 17 SRDN_{SK}N_{TL}Y LQ_MN_SL_RA_ED T_AV_YC_AR_I C_DY_G M_VW_GR_GT_L...

Фиг. 3А

ЛЕГКАЯ ЦЕЛЬ

1

70

		CDR1	CDR2
AM ₁₇	SEQ ID NO:34	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQG..	PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₁₆	SEQ ID NO:33	SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₁₅	SEQ ID NO:32	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₁₃	SEQ ID NO:30	SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₁₄	SEQ ID NO:31	SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₁₂	SEQ ID NO:29	SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₃	SEQ ID NO:20	QPVLTQPPSV SVSPGQTASI	TCSG.. DKLG DKYASWYQQK PGQTPVLVIY QDSNRPMSGIP ERFSGSNSGN
AM ₄	SEQ ID NO:21	QPVLTQPPSV SVSPGQTASI	TCSG.. DKLG DKYASWYQQK PGQTPVLVIY QDSNRPMSGIP ERFSGSNSGD
AM ₂	SEQ ID NO:19	QPVLTQPPSV SVSPGQTASI	TCSG.. DKLG DKYASWYQQK PGQSPVLVIY QDSNRPMSGIP ERFSGSNSGN
AM ₅	SEQ ID NO:22	SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQAPVLVIS AKNNRPGSIP DRFGSSSGN
AM ₁₁	SEQ ID NO:28	QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI	SCSGRNSNIG SYTVTVWYQQL PGTAPKLLIY SNSQRPGSVP DRFGSKSGT
AM ₇	SEQ ID NO:24	QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI	SCSGRNSNIG SYTVTVWYQQL PGTAPKLLIY SNSQRPGSVP DRFGSKSGT
AM ₉	SEQ ID NO:26	QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI	SCSGRNSNIG SYTVTVWYQQL PGTAPKLLIY SNSQRPGSVP DRFGSKSGT
AM ₈	SEQ ID NO:25	QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI	SCSGRNSNIG SYTVTVWYQQL PGTAPKLLIY SNSQRPGSVP DRFGSKSGT
AM ₁₀	SEQ ID NO:27	SSELTQDPAV SVALGQTVRI TCQG..	DSLR SYYASWYQQK PGQSPVLVIY QDSNRPMSGIP ERFSGSNSGN
AM ₁	SEQ ID NO:18	QPVLTQPPSV SVSPGQTASI	TCSG.. DKLG DKYASWYQQK PGKSPVLVIY QDSNRPMSGIP ERFSGSNSGN
AM ₆	SEQ ID NO:23	QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI	SCSGRNSNIG SYTVTVWYQQL PGTAPKLLIY SNSQRPGSVP DRFGSKSGT

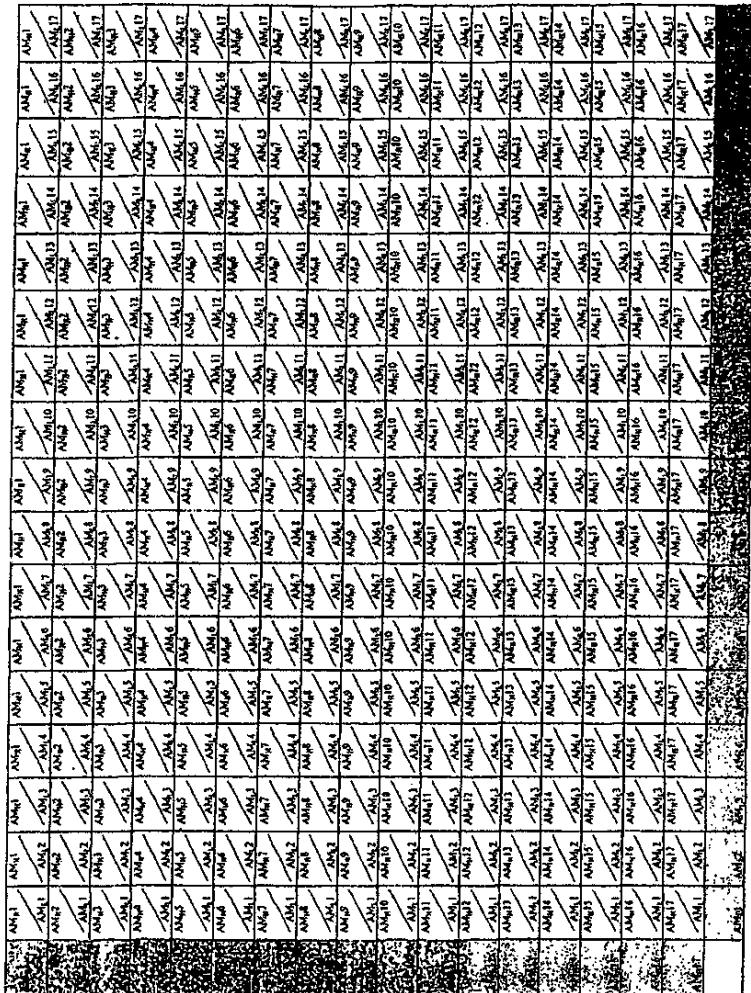
51

CDR3

129

AM ₁₇	SEQ ID NO:34	TASLTITGAQ AEDEADYCA TRNGWNH..VV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁₆	SEQ ID NO:33	TASLTITGAQ AEDEADYCA TRNGWNH..VV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁₅	SEQ ID NO:32	TASLTITGAQ AEDEADYCA TRNGWNH..VV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁₃	SEQ ID NO:30	TASLTITGAQ AEDEADYCA TRNGWNH..VV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁₄	SEQ ID NO:31	TASLTITGAQ AEDEADYCA TRNGWNH..VV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁₂	SEQ ID NO:29	TASLTITGAQ AEDEADYCA TRNGWNH..VV FGGGTKLTVL G.....
AM ₃	SEQ ID NO:20	TATLTISGTQ ARDEADYCYC AWTHSLS..SQ FGGGTKVTL G.....
AM ₄	SEQ ID NO:21	TATLTISGTQ ARDEADYCYC AWTHSLS..TL FGGGTKVTL G.....
AM ₂	SEQ ID NO:19	TATLTISGTQ ARDEADYCYC AWTHSLS..HR FGGGTKVTL G.....
AM ₅	SEQ ID NO:22	TATLTISGTQ AMDEADYCYC AWTHSLS..TL FGGGTKVTL G.....
AM ₁₁	SEQ ID NO:28	SASLAISGLQ SEDEADYCYC VVDDVINGFV FGGGTKLTVL G.....
AM ₇	SEQ ID NO:24	SASLAISGLQ SEDEADYCYC VRDBVLAQGPV FGGGTKLTVL G.....
AM ₉	SEQ ID NO:26	SASLAISGLQ SEDEADYCYC VVDBILNGFV FGGGTKLTVL G.....
AM ₈	SEQ ID NO:25	SASLAISGLQ SEDEADYCYC VVDDDKLNGFV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁₀	SEQ ID NO:27	TASLTITGAQ AEDEADYCYC VVDDDKLNGFV FGGGTKLTVL G.....
AM ₁	SEQ ID NO:18	TATLTISGTQ ARDEADYCYC AWDS..TASV FGGGTK.....
AM ₆	SEQ ID NO:23	SASLAISGLQ SEDEADYCYC AWDSLNGFV FGGGTK.....

Фиг. 3В



Фиг. 4

MNCRELPLTLWVLISVSTAESCTSRPHITVVEGEPEFYLKHCSCSLAHEIETTTSWYKSSGSQEHLVELNPR
 SSSRIALHDCVLEFWPVELNDTGSYFFQMKNYTQWKLNVIRRHKHSCFTEROVTSKIEVKKFFQITCE
 NSYYQTQVNSTSLSYKNCKKLLLENKKNPTIKKNAEEDQGYYSCVHFLHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNI
 VPVLGPKLNHVAEVLGKVNRLNCALLNEEDVYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRIMTPEGKWHASKVL
 RIENIGESNLNVLYNCTVASTGGDTKSFLVRKADAMDIPGHVTRGMIAVLLVAVVCLTVCVIYRVDLV
 LFYRHLTRRDETLTGDGTYDAFVSYLKECRPENGEHTFAVEILPRVLEKHFGYKLICFERDV/PGGAVVD
 EIHSLEIKSRRRLIIVLSKSYMSNEVRYELSGLHEALVERKIKILIEFTPVTDFLQLPSLKLKSHRVLKWKA
 DKSLSYNSRFWKNLLYLMPAKTVKPGRDEPEVLPVLSSES

Аминокислотные последовательности человеческого IL-18 рецептора, которые вносят вклад в эпитоп антигена для связывания, показаны жирным шрифтом (аминокислоты 243-271).
 Специфические аминокислоты, которые, как определено экспериментально, влияют на связывание, выделены жирным шрифтом.

Фиг. 5

AM_H6 (SEQ ID NO:74)

GTGAGCGCCGCCACCATGGGTCAACGCCATCCTGGCCTCCTGGCTGT
 CCTGCAGGGAGGGCGCOCGGAGGTGCAAGCTGGACTCTGGATTCACT
 GGTCCAGCCTGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAAGCTGTGGATTCACT
 TCAGCGGTTATGGCATGCACTGGGTCGCCAGGTCCAGGAAGGGCTGGA
 GTGGGGCAGTAATCAAATGATGGAAGTAAGAAATATTATTCAGACTCC
 GTGAGGGCCGATTACCCAGTCCAGAGACAATTCACAAACAGCTGTATC
 TGCAGATGAAAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTATAATTACTGTGCAA
 AGGGTCCAGTCCATATGGCTGACCTCGGCCCTGAACCTGTGGGGCAGGGG
 ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCT
 GGCGCCCTGCTCCAGGACACCTCCAGAGAGCACAGCGGCCCTGGCTGCTG
 GTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGGAACTCAGGCCTC
 TGACCAAGCGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC
 TCCCCTAGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAACTTCCGACCCAGACCT
 ACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAG
 TTGAGCGAAATGTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCTGGACTACAGTGTGGC
 AGGACCGTCAGTCTCCCTCTCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCT
 CCGGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGC
 CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGATAATGCCAAG
 ACAAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGGTCCGTGGTGGTGGC
 TCACCGTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGT
 CTCCAACAAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCCAAA
 GGGCAGCCCCAGAACCCACAGGTGACACCCCTCCCCCATCCGGGAGGAG
 ATGACCAAGAACCGGTGACGGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTACAGCAAG
 AGACCAACCTCCATGCTGGACTCCGACGGTGGCAGCAGGGAACTGCTTCT
 CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACTGCTTCTCATGCTCG
 TGATGCACTGAGGCTCTGACAACCAACTACACGCGAGAAGAGCCTCTCCGT
 TCCGGTAAATGAGCGCCCGC

AM_H6 (SEQ ID NO:73)

MGSTAIGLLAVLQGGRA^EVQLVESGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSG
 YGMHWVRQAPGKGLEWVAVISNDGSKYYSDSVKGRFTISRDNSKNTLYL
 QMNSLRRAEDTAVYYCAKGSSSIWLTSLNWLQGQTTTVSSASTKGPSVF
 PLAPCSRSTSESTAAAGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTPAPLQS
 SGLYSLSSVTVPSNNGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC
 PAPPVAGPSVFLPPPDKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD
 GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPA
 PIEKTISKTKGQPREGQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTPPMQLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 6

AM_{L12} (SEQ ID NO:76)

GTGACGTTAACGCCACCATGGAGACAGACACACTCCGTATGGGT
 ACTGCTGCTGGGTTCCAGGTTCACTGGTCTGAGCTGACTCAGGACC
 CTGCTGCTGCTGGCCTGGACAGACAGTCAGGATCACATGCCAAGGAGA
 CAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAAGCAGAAGCCAGGACAGGCC
 CCTGTAACCTCTGCTAAAAAACACCGGCCCTCAGGATCCCAGACC
 GATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCTTGACCATCACTGGGCT
 CAGGCGGAAGATGAOGCTGACTATTACTGTGCGTCCCGAACGCGCTGGAACC
 ATGTGGTATTCGGCGAGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGCCAACGAAAGC
 GGCGCCCTCGGTACTCTGTTCCGCCCTCTGAGGAGCTCAAGCCAACA
 AGGCCACACTGGTGTCTCATAAAGTGACTTCTACCCGGAGCGTGAAGCT
 GGCTGGAAAGCAGATAGCAAGCCCGTCAAGGGGGAGTGGAGACCAACAC
 ACCCTCAAACAAAGCAACAAGTACGGGCCAGCAGCTATCTGAGGCTG
 ACGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACCGATG
 AAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTATAGGGGG
 CGCG

AM_{L12} (SEQ ID NO:75)

METDTLLWVLLWVPGSTG^SSELTQDPAVSVALQTVRITCQGDSLRSYYA
 SWYQQKPGQAPVLVISAKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADY
 YCASRNGWNHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLPSSSEELQANKATLVCLI
 SDFYPGAFTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS
 HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Фиг. 7

AM_{H4} (SEQ ID NO:78)

ATGGGGTCAACGCCATCCTGGCTCCTGGCTGTCTGCAGGGAGGGC
 GCGCCGAGGTGCACTGGTGGACTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGG
 GGTCCCTGAGACTCTCTGTGCAAGCTCTGGATTCACTTCAGCGGTTATGGC
 ATGCACTGGTGTGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTAA
 TATCAAATGATGGAAGTAAGAAATATTCACTCCGTGAAGGGCCGATT
 CACCATCTCAGAGACAATTCCAAAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGC
 CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCAAAGGOTCCAGTTCA
 TATGGCTGTCGCACTCCCTGGACGGCTGGGGGAGGGACACGGTCACCGT
 CTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGGCCCTGCTCCA
 GGAGCACCTCCAGGAGGACACAGCGGCCCTGGGCTGGCTCAAGGACTACTT
 CCCGAACCCGGTACGGGTGTCGAACTCAGCTTCAAGGACTACTCCCTCAGCAGCGT
 GGTGACCGTGCCTCCAGCAACTCCGGACCCAGACCTACACCTGCAACGTA
 GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGT
 TGTGTCGAGTGCACCGTGGCAGCACCTGTGGCAGGACCGTCACT
 TCCCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGACCCCTGAG
 GTCACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCA
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATGCCAAGACAAGGCCACGGG
 AGGAGCAGTCAACAGCACGTTCCGTGGTCAGCGTCTCACCGTTGCA
 CCAGGACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGG
 CCTCCCAGGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGA
 GAACCCAGGTGACACCTGCCCCCATCCGGAGGAGATGACCAAGAAC
 AGGTGAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCAACCCAGCGACATCGCCGT
 GGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCCACACCTCC
 CATGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA
 AGAGCAGGTTGGCAGCAGGGAACGCTCTCATGCTCCGTGATGCAAGG
 TCTGCACAACCACTACACGCAAGAGGCTCTCCCTGTCCTGGTAAATGA

AM_{H4} (SEQ ID NO:77)

MGSTAJLGLLAVALQQGRA^EVQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSG
 YGMHWVRQAPGKLEWVAVISNDGSKKYSDSVKRFTISRDNKNTLYL
 QMNSLRAEDTAVYYCAKGSSSIWLSQSLDGWQGQTTVTVSSASTKGPSVF
 PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
 SGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC
 PAPPVAGPSVFLPPPDKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD
 GVEVHNNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVHWDWLNGKEYKCKVSNKGLPA
 PIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
 WESNGQPENNYKTPPMILSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 8

AMLI4 (SEQ ID NO:80)

ATGGAGACAGACACACTCTGCTATGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCT
CACTGGTTCTGCTGAAGCTGACTCAGGACCCCTGCTGTGCTGTGCCCCCTGGAC
AGACAGTCAGGATCACATGCCAACGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAG
CTGGTACCAAGCAGAACGCCAGCAGGGCCCTGCTATCTGGTACATCTGCTAA
AACACCCGGCCCTCAGGGATCCCCAGACCGATCTCTGGCTCCAGCTCAGGAA
ACACAGCTTCTTGACCATCACTGGGCTCAGGGCGAAGATGAGGCTGACTA
TTACTGTGCGTCCCGGAACGGCTGGAACCATGTGGTATTGGCGGAGGGACC
AAGCTGACCGTCTCTAGGCCAACCGAAAGCGGCCCTCGGTACTCTGTTCC
CGCCCTCTCTGAGGAGCTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGCTCAT
AAGTGAAGCTTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTGGAAGGCAGATAGCAGC
CCCGTCAAGGGGGAGTGGAGACCAACCCCTCCAAACAAAGCAACAAC
AAGTACGGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCCTGAGCAGTGGAACTGCA
ACAGAACGCTACAGCTGCCAGGTACAGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGA
CAGTGGCCCTACAGAATGTTCATAGGCGGCCG

AM14 (SEQ ID NO:79)

METDTLLLWVLLLWVPGSTG^SSELQTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYA
SWYQQKPGQAPVLVISAKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADY
YCASRNGWNHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFFPSSEELQANKATLVCLI
SDFYPGAVTVAKADSSPVKAGVTFITTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS
HRSYSQCOVTHEGSTVKEVKTVPATCFS

Фиг. 9

AM_h9 (SEQ ID NO:82)

ATGGGGTCAACCGCCATCTGGCTCTGGCTGCTCTGCAGGGAGGGC
GCGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTAAAGAACGCTGGGGC
CTCACTGAAGGTCTCTGCAGGGTACACCCACTGAATTATCCA
TGCACTGGTGCAGGGCTCTGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGTTT
TGATCGTGAAGATGAAACAACTCCACGCACAGAACAGTCCAGGGCAGAGTC
ACCATGACCGAGGACACATCTACAGACAGCCTACATGGAACTGAGCAGCC
TGCATCTGAGGACACGGCGCTTATTACTGTGCAACAGATCTTATGGTGTGG
GGCGATTTGGATCCAGCACTGGGGCAGGGGACACTGGTACCCGCTCTCT
CAGCTAGACCAAGGGCCATCGGTCTCCCCCTGGGCCCTOCTCAGGAG
CACCTCCAGAGCACAGCGGCCCTGGCTGCTGGTCAAGGACTACTCCCC
GAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCCTCTGACCAGCGGCCGTCACA
CTTCCCACGTTCTACGTCAGGACTCTACTCCCTCAGCGCTGGTG
ACCGTGCCTCCAGCAACTTCCGGCACCCGACACATCACCTGCAAGCTGATC
ACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGAAATTTGTG
CGAGTGCCTCCAGGTGCCCAGCACCCCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTCTCT
TCCCCCCTAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTAC
GTGCGTGTGGTGGACGTGAGGCCAGAAGACCCGAGGTCAGTCACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGCCAAGAACAAAGGCCACGGAGGAG
CAGTTAACAGCAGCTTCTGGTGGAGGTGCACTGGTCTCACCGTGTGACCAAGG
ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCCTAACAAAGGGCT
CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGA
ACCACAGGTGACACCCCTGCCCATCCGGAGGAGATGACCAAGAACAG
GTCAGCTGACCTGCTGGTCAAGGCTCTACCCAGCGACATGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAACAACTACAGAACACACTTCCA
TGCTGGACTCCGAGGGCTTACAGCAAGTCCACGGTGGACAAAG
AGCAGTGGCAGCAGGGCTTACAGTGTCTCCAGTGTGGTGTGATCAGGGCTC
TGCACAAACCACTACACCGAGAAGAGGCTCTCCGTCTCCGGTAAATGA

AM_H9 (SEQ ID NO:81)

MGSTAILGLLLAVLQGGRA^QVQLVQSGAEVKPKGASVKVSCKVSGYTLTE
LSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDREDDETIHAQKFQGRVTMTEDTSTDAYM
ELSSLRSEDTAVYYCATDLMVWGFVWQHGQGTLVTVSSASTKGPSPVP
LAPCSRSTSEESTAALGCKVDKYDFPPEVTVWSNSGALTSGVHTFPVAQSS
GLYLSLSVVTVPSNNFQTQTYTCNDVHDPSNTVKDVTKVERKCCVECPCP
APPVAGPSVFLFPFPKPKDTLMISRTPETVCVVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVYSNKGPA
IEKTISKTQKGPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAE
ESNGQPNENYYKTTPPMILDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEA
LHNHYTOKSLSLSPGK

Фиг. 10

AM₁9 (SEQ ID NO:84)

ATGGAGACAGACACACTCTGCTATGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGGTTC
 CACTGGTCTAGCCAGTCTGCTGACTCAGCACCCCTCAGCGTCTGGGACCC
 CCGGGCAGAGGGTCAACCATCTCTTCTGGAAGGAACCTCAAACATCGGAAG
 TTATACTGTAACCTGGTACCAAGCAGCTCCAGGAACGGCCCCAAACTCCTC
 ATCTATAGTAATAGTCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCAGGCTC
 CAAGTCTGGCACCTCAGCTCTGGCCATCAGTGGCTCCAGTCTGAAGAT
 GAGGCTGATTATTACTGTGTTGGGACGAGATCCTGAATGGCCGGTGT
 TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGCTAGGCCAACCGAAAGCGGCCCTC
 GGTCACTCTGTCCTGGCCCTCTGAGGAGCTTCAGGCCAACAGGCCACA
 CTGGTGTCTCATAGTACTTCTACCCGGAGCCGTGACAGTGGCTGG
 AGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGAGTGGAGACCACACCCCTCCA
 AACAAAGCACAACAAGTACCGCGCCAGCAGCTATCTGAGGCTGACGCTG
 AGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAAGCTACAGCTGCCAGGTACCCATGAAGGGA
 GCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCATAG

AM₁9 (SEQ ID NO:83)

METDTLLLWVLLWVPGSTG^ASQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRNSN
 IGSYTVTWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISG
 LQSEDEADYYCVVWDEILNPGVFGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE
 LQANKATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAQGVETTPSKQSNNKYAA
 SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Фиг. 11

AM_H11 (SEQ ID NO:86)

ATGGGGTCAACCGCCATCCTGGCCTCCTCCTGGCTGTCTGCAGGGAGGGC
 GCGCCCAGGTGCAGCTGGTCAAGGTCTCCGATAACACCCCTACTGAATTATCCA
 TGCACGGGTGCGACAGGCTCTGGAAAAGGGCTTGAAGTGGATGGGAGGTTT
 TGATCGTGAAGATGATGAAACAATCAGCACAGCAGCTACATGGAACACTGAGCAGCC
 ACCATGACCGAGGACACATCTACAGACACAGCCTACATGGAACACTGAGCAGCC
 TGCATCTGAGGACACGGCGTTTATTACTGTGCAACAGATTTATGGTGTGG
 AACTTCCCCCCCACATCCAGCACTGGGCCAGGGGACACTGGTACCGTCTCCT
 CAGCTAGCACAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGGCCCTGCTCCAGGAG
 CACCTCCAGAGCACAGGCCCTGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCC
 GAACCGGTGACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGCTGACCAAGGGCGTGCACA
 CCTTCCCCAGCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTG
 ACCGTQCCCTCCAGCAACTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATC
 ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGT
 CGAGTGGCCACCGTGGCCAGCACCCCTGGCAGGACCGTCACTTCTCT
 TCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTAC
 GTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCACTGAACTGG
 TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATATGCAAGACAAAGCCACGGGAGGAG
 CAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTTGTCAGCGTCTCACCCTGTCACCAAG
 ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGCTCCAAACAAAGGCCCTCCC
 AGGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 ACAGGTGTACACCCCTGCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGGTC
 AGCCTGACCTGCTGGTCAAGGCTTCAACCCAGGACATGCCGTGGAGT
 GGGAGAGCAATGGGCAAGGGAGAACAAACTACAAGACCAACACCTCCATGC
 TGGACTCCGAAGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
 CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTCTCATGTCCTGATGCAAGGCTCTG
 CACAACCAACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCAGGGTAAATGA

AM_H11 (SEQ ID NO:85)

MGSTAILGLLAVLQGGRA^QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKVSGYTLTE
 LSMHWVRQAPGKGLEWMGGFDREDDETIHAQKFQGRVTMTEDTSTDAYM
 ELSLRLSEDTAVYYCATDLMVWNFPPIQHWGQGTLTVVSSASTKGPSVFP
 LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
 GLYSLSSVVTVPSNSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP
 APPVAGPSVFLFPPPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQFNSTRVVSVLTVVHQDWLNKEYKCKVSNKGLPAP
 IJEKTISKTGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNQQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

Фиг. 12

AM_L7 (SEQ ID NO:88)

ATGGAGACAGACACACTCTGCTATGGTACTGCTGCTGGGTTCCAGGTTCTGGTGTCTGGGACCC
CACTGGTGTCTAGCCAGTCTGCTGACTCAGCCACCCCTCAGCGTCTGGGACCC
CCGGGCAGAGGGTCAACCATCTTGTCTGGAAAGGAACCTCAACATCGGAAG
TTATACTGTAACCTGGTACCAAGCAGCTCCAGGAACGGCCCCAAACTCCTC
ATCTATAGTAATAAGTCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCAGGCTC
CAAGTCTGGCACCTCAGCCTCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGAT
GAGGCTGATTATTACTGTGTGGTGTGGGATGACGTGCTGAATGGCCCGGTGTT
CGGCAGGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGCCAACCGAAAGCGGCCCTC
GGTCACTCTGTTCCGCCCTCTGAGGAGCTCAAGCCAACAAGGCCACA
CTGGTGTCTCATAGTACCTTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCTGGA
AGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCA
AACAAAGCAACAACAAGTACGCCAGCAGCTATCTGAGGCTGACGCC
AGCAGTGGAAAGTCCCACAGAACGCTACAGCTGCCAGGTACCCATGAAGGG
GCACCGTGGAGAACAGACTGGCCCCCTACAGAATGTTCATAG

AM_L7 (SEQ ID NO:87)

METDTLLWVLLWVPGSTG^ASQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGRNSN
IGSYTVTVWYQQLPGTAPKLLIYSNSQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISG
LQSEDEADYYCVVWDDVNLNGPVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE
LQANKATLVLCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAA
SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

Фиг. 13

Список последовательностей

<110> АМГЕН ИНК.
 СМИТ, Дирк, Е.
 СИМЗ, Джон, Е.
 МАКТРЮ, Джеффри, Т.
 КУВИН, Марек, З.
 КОЧРЕЙН, Дункан
 КОНРОЙ, Луиз

<120> АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ ДЛЯ IL-18 РЕЦЕПТОРА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

<130> 3946/5001

<150> 60/951,691
 <151> 2007-07-24

<150> 60/951,692
 <151> 2007-07-24

<150> 61/073,142
 <151> 2008-06-17

<160> 292

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 122
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Gln Ser Leu Asp His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 2
 <211> 122
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 2

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Gln Ser Leu Asp His Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 3
 <211> 122
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

016783

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Ser Gln Ser Leu Asp Gly Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 122
<212> BEJIOK
<213> Homo sapiens

<400> 4

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Ser Gln Ser Leu Asp Gly Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 122
<212> BEJIOK
<213> Homo sapiens

<400> 5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Ser Ala Leu Asn Leu Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 6
 <211> 122
 <212> BEJIOK
 <213> Homo sapiens

<400> 6

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Ser Ala Leu Asn Leu Trp

100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115	120	
<210> 7		
<211> 117		
<212> BEJOK		
<213> Homo sapiens		
<400> 7		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr		
20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Phe Gly Glu Thr Val Asp Tyr Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr		
115		
<210> 8		
<211> 121		
<212> BEJOK		
<213> Homo sapiens		
<400> 8		
Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu		
20	25	30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45

016783

Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Asp Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 121
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Asp Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 121
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

016783

<400> 10

Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Asp Leu Met Ala Trp Asp Tyr Pro Pro Ile Gln His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 121
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 11

Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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

016783

Ala Thr Asp Leu Met Val Trp Asn Phe Pro Pro Ile Gln His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 116
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 12

Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Asp Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln His Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Met
115

<210> 13
<211> 118
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens
<400> 13

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

016783

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 118
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15

<211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 16
 <211> 118
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 17
 <211> 113
 <212> БЕЛОР
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Arg Gly Ile Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

Leu

<210> 18
 <211> 103
 <212> БЕЛОР
 <213> Homo sapiens
 <400> 18

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

016783

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Arg
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Ser
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100

<210> 19

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 19

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Arg
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp His Ser Leu Gln His
85 90 95

Arg Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 20

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 20

016783

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Arg
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Ser Ala Leu Asn Ser
85 90 95

Gln Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 21
<211> 108
<212> BEJNOK
<213> Homo sapiens

<400> 21
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Arg
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr His Ser Leu Ser Thr
85 90 95

Leu Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

016783

<210> 22
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 22

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr His Ser Leu Ser Thr
85 90 95

Leu Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 23
<211> 106
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

016783

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100 105

<210> 24
<211> 111
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 24

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Val Trp Asp Asp Val Leu
85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 25
<211> 111
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 25

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Val Trp Asp Asp Lys Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 26
 <211> 111
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30

Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Val Trp Asp Glu Ile Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 27
 <211> 103
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 27

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Asn His Val
 85 90 95

Val Phe Gly Gly Thr Lys
 100

<210> 28
 <211> 111
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30

Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Val Trp Asp Asp Val Leu
 85 90 95

Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 29
 <211> 108
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 29

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15

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

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

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Asn Gly Trp Asn His Val
 85 90 95

Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 30

<211> 108

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 30

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Asn Gly Trp Asn His Val
 85 90 95

Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 31

<211> 108

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 31

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1															15

Thr	Val	Arg	Ile	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala
20															30

Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Ser
35															45

Ala	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
50															60

Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
65															80

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Arg	Asn	Gly	Trp	Asn	His	Val
85															95

Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
100											

<210> 32

<211> 108

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ser	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser	Val	Ala	Leu	Gly	Gln
1															15

Thr	Val	Arg	Val	Thr	Cys	Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala
20															30

Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Val	Leu	Val	Ile	Ser
35															45

Ala	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
50															60

Ser	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala	Glu
65															80

Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Arg	Asn	Gly	Trp	Asn	His	Val
85															95

Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
100											

016783

<210> 33
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Asn Gly Trp Asn His Val
85 90 95

Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 34
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 34

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Asn Gly Trp Asn His Val

016783

85

90

95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 35
<211> 366
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 35
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc ggttatggca tgcactgggt ccggccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaatgaa 180
tcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcc 300
atgtccatat ggctgaccca gtccctggac cactggggc aggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 36
<211> 366
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 36
gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc ggttatggca tgcactgggt ccggccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaatgaa 180
tcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcc 300
atgtccatat ggctgaccca gtccctggac cactggggc aggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 37
<211> 366
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 37
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc ggttatggca tgcactgggt ccggccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaatgaa 180
tcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcc 300

agtccatat ggctgtcgca gtccctggac ggctggggc aggggaccac ggtcaccgtc	360
tcctca	366
<210> 38	
<211> 366	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 38	
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggccagc ctgggaggc cctgagactc	60
tcctgtcgac cgtctggatt caccctcagc ggttatggca tgcactgggt ccggccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaagtaa gaaatattat	180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcc	300
agtccatat ggctgtcgca gtccctggac ggctggggc aggggaccac ggtcaccgtc	360
tcctca	366
<210> 39	
<211> 366	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 39	
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggccagc ctgggaggc cctgagactc	60
tcctgtcgac cgtctggatt caccctcagc ggttatggca tgcactgggt ccggccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaagtaa gaaatattat	180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcc	300
agtccatat ggctgacctc ggccctgaac ctgtggggc aggggaccac ggtcaccgtc	360
tcctca	366
<210> 40	
<211> 366	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 40	
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggccagc ctgggaggc cctgagactc	60
tcctgtcgac cgtctggatt caccctcagc ggttatggca tgcactgggt ccggccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaagtaa gaaatattat	180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagggtcc	300

agttccatat ggctgacctc ggccctgaac ctgtggggc aggggaccac ggtcaccgtc	360
tcctca	366
<210> 41	
<211> 351	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 41	
gaggtgcagc tggtgagtc tggggaggc gtggccagc ctgggaggc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt cacccctcagc gttatggca tgcactgggt ccggcaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagta atatcaaatg atgaaatgaa gaaatattat	180
tcaagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctatata attactgtgc gaaagggtcc	300
agttccatat gttcgggaa gaccgttgac tactggggc aggggaccac g	351
<210> 42	
<211> 363	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 42	
caggtgcagc tggtgagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc	60
tcctgcaagg tttccggata caccctcaact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcgtg aagatgtga aacaatccac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac	240
atgaaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc aacagatctt	300
atggtgtgg gcgattttg gatccagcac tggggccagg ggacactggt caccgtctcc	360
tca	363
<210> 43	
<211> 363	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 43	
caggtgcagc tggtgagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc	60
tcctgcaagg tttccggata caccctcaact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct	120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcgtg aagatgtga aacaatccac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac	240
atgaaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc aacagatctt	300
atggtgtgg gcgattttg gatccagcac tggggccagg ggacactggt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 44		
<211> 363		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 44		
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
tcctgcaagg tttccggata caccctcaact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct	120	
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcgtg aagatgtga aacaatccac	180	
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac	240	
atggaactga gcagcctgctg atctgaggac acggccgttt attactgtgc aacagatctt	300	
atggcctggg actacccgccc catccagcac tggggccagg ggacactggt caccgtctcc	360	
tca	363	
<210> 45		
<211> 363		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 45		
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
tcctgcaagg tttccggata caccctcaact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct	120	
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcgtg aagatgtga aacaatccac	180	
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac	240	
atggaactga gcagcctgctg atctgaggac acggccgttt attactgtgc aacagatctt	300	
atggtgtggg acttcccccc catccagcac tggggccagg ggacactggt caccgtctcc	360	
tca	363	
<210> 46		
<211> 348		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 46		
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
tcctgcaagg tttccggata caccctcaact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct	120	
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt tttgatcgtg aagatgtga aacaatccac	180	
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac	240	
atggaactga gcagcctgctg atctgaggac acggccgttt attactgtgc aacagatctt	300	
atggtgtggg gcgattttg gatccagcac tggggcaagg ggacaatg	348	
<210> 47		

<211> 354	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 47	
gagggtgcagc tggggggggc ttgggtacagc ctggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccggccaggct	120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtt gtgggtggtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaattcgg	300
ggcgactacc ggacggacat ctggggccag ggaaccacgg tcaccgtctc ctca	354
<210> 48	
<211> 354	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 48	
gagggtgcagc tggggggggc ttgggtacagc ctggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccggccaggct	120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtt gtgggtggtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaattcgg	300
ggcgactacc ggacggacat ctggggccgg ggaaccctgg tcaccgtctc ctca	354
<210> 49	
<211> 354	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 49	
gagggtgcagc tggggggggc ttggcacagc ctggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccggccaggct	120
ccagggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtt gtgggtggtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagttcgg	300
ggcgactacc ggacggacat ctggggccgg ggaaccctgg tcaccgtctc ctca	354
<210> 50	
<211> 354	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 50	
gagggtgcagc tggggggggc ttgggtacagc ctggggggc cctgagactc	60

tcctgtgcag cctctagatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggagg ggctggagtg ggctctagct attagtggtt gtgggtggtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagttcg	300
ggggactacc ggacggacat ctggggccgg ggaaccctgg tcaccgtctc ctca	354
<210> 51	
<211> 339	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 51	
gagggtgcaggc tggtggagtc tggggggaggc ttgggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctagatt caccttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggagg ggctggagtg ggctctagct attagtggtt gtgggtggtag cacatactac	180
gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagttcg	300
ggcatatacg gtagggacgt ctggggccgg ggaaccctg	339
<210> 52	
<211> 309	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 52	
cagccctgtgc tgactcagcc cccctcagtg tccgtgtccc caggacagac tgccagcatc	60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgtttctt ggtatcagca gaagccaggc	120
aagtccccctg tactggtcat ctatcaagat tccaatcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctagg	240
gatgaggctg actattactg tcagggcgtgg gacagcagca ctgcacatcggt gttcggcgga	300
gggaccaag	309
<210> 53	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
cagccctgtgc tgactcagcc cccctcagtg tccgtgtccc caggacagac tgccagcatc	60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgtttctt ggtatcagca gaagccaggc	120
aagtccccctg tactggtcat ctatcaagat tccaatcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctagg	240
gatgaggctg actattactg tcagggcgtgg gaccactcct tgcagcacag gttcggcgga	300

gggaccaagg tcaccgtcct aggt	324
<210> 54	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 54	
cagctctgtc tgactcagcc cccctcagtg tccgtgtccc caggacagac tgccagcatac	60
acctgctctg gagataaatt ggggataaaa tatgcttcct ggtatcagca gaagccaggc	120
cagccccctg tactggtcat ctatcaagat tccaatcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactccgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctagg	240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg accagcggcc tgaactcgca gttcggcggaa	300
gggaccaagg tcaccgtcct aggt	324
<210> 55	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 55	
cagctctgtc tgactcagcc cccctcagtg tccgtgtccc caggacagac tgccagcatac	60
acctgctctg gagataaatt ggggataaaa tatgcttcct ggtatcagca gaagccaggc	120
cagccccctg tactggtcat ctatcaagat tccaatcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg ggacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctagg	240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg acgcactccc tcagcacgtt gttcggcggaa	300
gggaccaagg tcaccgtcct aggt	324
<210> 56	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 56	
tcctatgagc tgactcagcc cccctcagtg tccgtgtccc caggacagac tgccagcatac	60
acctgctctg gagataaatt ggggataaaa tatgcttcct ggtatcagca gaagccaggc	120
cagccccctg tactggtcat ctatcaagat tccaatcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg ggacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg	240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg acccacagcc tgagcacgtt gttcggcggaa	300
gggaccaagg tgaccgtcct aggt	324
<210> 57	
<211> 318	
<212> ДНК	

<213> Homo sapiens
 <400> 57
 cagtcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaaggaactc caacatcgga agttatactg taacctggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaatagtc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct caggctccaa gtctggcacc tcagcctct tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gcatggatg acagectgaa tggcccggtg 300
 ttccggcgag ggaccaag 318

<210> 58
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 cagtcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaaggaactc caacatcgga agttatactg taacctggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaatagtc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct caggctccaa gtctggcacc tcagcctct tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gtgtggatg acgtgctgaa tggcccggtg 300
 ttccggcgag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 59
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 cagtcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaaggaactc caacatcgga agttatactg taacctggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaatagtc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct caggctccaa gtctggcacc tcagcctct tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggctgatta ttactgtgca gtgtggatg acaagctgaa tggcccggtg 300
 ttccggcgag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 60
 <211> 333
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 cagtcgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaaggaactc caacatcgga agttatactg taacctggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaatagtc agcgccctc aggggtccct	180
gaccgattct caggctccaa gtctggcacc tcagcctctt tggccatcag tggctccag	240
tctgaagatg aggctgatta ttactgtgtg gtgtggacg agatcctgaa tggcccggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt	333
<210> 61	
<211> 309	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 61	
tcgttgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tggacagac agtcaggatc	60
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggccctg tacttgtcat ctctgctaaa aacaacccgc cctcaggat cccagaccga	180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactgggc tcaggcggaa	240
gatgaagctg actattactg taactcccg gacagcagta accatgtggt attcggcggaa	300
gggaccaag	309
<210> 62	
<211> 333	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 62	
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc	60
tcttgtctg gaaggaactc caacatcggaa agttatactg taacctggta ccagcagctc	120
ccaggaacgg ccccaaact cctcatctat agtaatagtc agcgccctc aggggtccct	180
gaccgattct caggctccaa gtctggcacc tcagcctctt tggccatcag tggctccag	240
tctgaagatg aggctgatta ttactgtctc gtgtggacg acgtcctgaa tggcccggtg	300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt	333
<210> 63	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 63	
tcgttgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tggacagac agtcaggatc	60
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggccctg tacttgtcat ctctgctaaa aacaacccgc cctcaggat cccagaccga	180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactgggc tcaggcggaa	240
gatgaggctg actattactg tgctcccg aacggctgaa accatgtggt attcggcggaa	300
gggaccaagc tgaccgtcct aggt	324

<210> 64	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 64	
tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tggacagac agtcagggtc	60
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggccccctg tacttgcatt ctctgctaaa aacaaccggc cctcaggat cccagaccga	180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcagggcgaa	240
gatgaggctg actattactg tgcgtcccg aacggctgga accatgtggt attcggcgaa	300
gggaccaagc tgaccgtcct aggt	324
<210> 65	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 65	
tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tggacagac agtcaggatc	60
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggccccctg tacttgcatt ctctgctaaa aacaaccggc cctcaggat cccagaccga	180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcagggcgaa	240
gatgaggctg actattactg tgcgtcccg aacggctgga accatgtggt attcggcgaa	300
gggaccaagc tgaccgtcct aggt	324
<210> 66	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 66	
tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tggacagac agtcagggtc	60
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga	120
caggccccctg tacttgcatt ctctgctaaa aacaaccggc cctcaggat cccagaccga	180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcagggcgaa	240
gatgaggctg actattactg tgcgtcccg aacggctgga accatgtggt attcggcgaa	300
gggaccaagc tgaccgtcct aggt	324
<210> 67	
<211> 324	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	

<400> 67
 tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
 cagggccctg tacttgcata ctctgctaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcagggcgaa 240
 gatgaggctg actattactg tgccgacccgg aacggctgga accatgtggt attcggcgga 300
 gggaccaagc tgaccgtcct aggt 324

<210> 68
 <211> 324
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 tcgtctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tgggacagac agtcaggatc 60
 acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
 cagggccctg tacttgcata ctctgctaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
 ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcagggcgaa 240
 gatgaggctg actattactg tgccgacccgg aacggctgga accatgtggt attcggcgga 300
 gggaccaagc tgaccgtcct aggt 324

<210> 69
 <211> 541
 <212> ВЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 69

Met Asn Cys Arg Glu Leu Pro Leu Thr Leu Trp Val Leu Ile Ser Val
 1 5 10 15

Ser Thr Ala Glu Ser Cys Thr Ser Arg Pro His Ile Thr Val Val Glu
 20 25 30

Gly Glu Pro Phe Tyr Leu Lys His Cys Ser Cys Ser Leu Ala His Glu
 35 40 45

Ile Glu Thr Thr Lys Ser Trp Tyr Lys Ser Ser Gly Ser Gln Glu
 50 55 60

His Val Glu Leu Asn Pro Arg Ser Ser Ser Arg Ile Ala Leu His Asp
 65 70 75 80

Cys Val Leu Glu Phe Trp Pro Val Glu Leu Asn Asp Thr Gly Ser Tyr
 85 90 95

016783

Phe Phe Gln Met Lys Asn Tyr Thr Gln Lys Trp Lys Leu Asn Val Ile
100 105 110

Arg Arg Asn Lys His Ser Cys Phe Thr Glu Arg Gln Val Thr Ser Lys
115 120 125

Ile Val Glu Val Lys Lys Phe Phe Gln Ile Thr Cys Glu Asn Ser Tyr
130 135 140

Tyr Gln Thr Leu Val Asn Ser Thr Ser Leu Tyr Lys Asn Cys Lys Lys
145 150 155 160

Leu Leu Leu Glu Asn Asn Lys Asn Pro Thr Ile Lys Lys Asn Ala Glu
165 170 175

Phe Glu Asp Gln Gly Tyr Tyr Ser Cys Val His Phe Leu His His Asn
180 185 190

Gly Lys Leu Phe Asn Ile Thr Lys Thr Phe Asn Ile Thr Ile Val Glu
195 200 205

Asp Arg Ser Asn Ile Val Pro Val Leu Leu Gly Pro Lys Leu Asn His
210 215 220

Val Ala Val Glu Leu Gly Lys Asn Val Arg Leu Asn Cys Ser Ala Leu
225 230 235 240

Leu Asn Glu Glu Asp Val Ile Tyr Trp Met Phe Gly Glu Glu Asn Gly
245 250 255

Ser Asp Pro Asn Ile His Glu Glu Lys Glu Met Arg Ile Met Thr Pro
260 265 270

Glu Gly Lys Trp His Ala Ser Lys Val Leu Arg Ile Glu Asn Ile Gly
275 280 285

Glu Ser Asn Leu Asn Val Leu Tyr Asn Cys Thr Val Ala Ser Thr Gly
290 295 300

Gly Thr Asp Thr Lys Ser Phe Ile Leu Val Arg Lys Ala Asp Met Ala
305 310 315 320

Asp Ile Pro Gly His Val Phe Thr Arg Gly Met Ile Ile Ala Val Leu
325 330 335

Ile Leu Val Ala Val Val Cys Leu Val Thr Val Cys Val Ile Tyr Arg
340 345 350

016783

Val Asp Leu Val Leu Phe Tyr Arg His Leu Thr Arg Arg Asp Glu Thr
355 360 365

Leu Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Ala Phe Val Ser Tyr Leu Lys Glu
370 375 380

Cys Arg Pro Glu Asn Gly Glu Glu His Thr Phe Ala Val Glu Ile Leu
385 390 395 400

Pro Arg Val Leu Glu Lys His Phe Gly Tyr Lys Leu Cys Ile Phe Glu
405 410 415

Arg Asp Val Val Pro Gly Gly Ala Val Val Asp Glu Ile His Ser Leu
420 425 430

Ile Glu Lys Ser Arg Arg Leu Ile Ile Val Leu Ser Lys Ser Tyr Met
435 440 445

Ser Asn Glu Val Arg Tyr Glu Leu Glu Ser Gly Leu His Glu Ala Leu
450 455 460

Val Glu Arg Lys Ile Lys Ile Ile Leu Ile Glu Phe Thr Pro Val Thr
465 470 475 480

Asp Phe Thr Phe Leu Pro Gln Ser Leu Lys Leu Leu Lys Ser His Arg
485 490 495

Val Leu Lys Trp Lys Ala Asp Lys Ser Leu Ser Tyr Asn Ser Arg Phe
500 505 510

Trp Lys Asn Leu Leu Tyr Leu Met Pro Ala Lys Thr Val Lys Pro Gly
515 520 525

Arg Asp Glu Pro Glu Val Leu Pro Val Leu Ser Glu Ser
530 535 540

<210> 70
<211> 1626
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 70
atgaattgt a gagaatttacc cttgaccctt tgggtgctta tatctgttaag cactgcagaa 60
tcttgtaactt c acgtccccca cattactgtg gttgaagggg aacctttcta tctgaaacat
tgctcgtgtt cacttgacaca tgagattgaa acaaccacca aaagctggta caaaaggcagt 120
ggatcacagg aacatgtgga gctgaacccca aggagttctt cgagaattgc tttgcatgat
tgtgtttgg agttttggcc agttgagttg aatgacacag gatcttactt tttccaaatg 180
240
300

aaaattata ctcgaaaat gaaattaaat gtcatcgaa gaaataaaca cagcttttc	360
actgaaagac aagtaactag taaaattgtg gaagttaaaa aatttttca gataacctgt	420
aaaaacagtt actatcaaac actggtaaac acgacatcat tgtataagaa ctgtaaaaag	480
ctactactgg agaacaataa aaacccaacg ataaagaaga acgcccagtt tgaagatcg	540
gggttattact cctgcgtcata ttcccttcat cataatggaa aactatttaa tatcacccaa	600
accttcaata taacaatagt ggaagatcgc agtaatatacg ttccgggtct tcttggacca	660
aagcttaacc atgttgcagt ggaatttagga aaaaacgtaa ggctcaactg ctctgcttgc	720
ctgaatgaag aggatgtaat ttattggatg ttccgggaag aaaaatggatc ggatcctaata	780
atacatgaag agaaagaat gagaattatg actccagaag gcaaatggca tgcttcaaaa	840
gtattgagaa ttgaaaatat tggtgaaagc aatctaaatg ttttatataa ttgcactgtg	900
gccagcacgg gaggcacaga caccaaaagc ttcatcttgg tgagaaaagc agacatggct	960
gatatcccg gccacgtctt cacaaggagga atgatcatag ctgtttgtat ctgggtggca	1020
gtagtgtgcc tagtgactgt gtgtgtcatt tataaggttg acttgggtct attttataga	1080
catttaacga gaagagatga aacattaaca gatggaaaaa catatgtgc ttttgtgtct	1140
tacctaaaag aatgccgacc tgaaaatgga gaggagcaca cctttgtgt ggagatttg	1200
cccagggtgt tggagaaaca ttttgggtat aagttatgca tatttggaaag ggatgttagtg	1260
cctggaggag ctgttgttgc tgaaaatccac tcactgtatag agaaaaaggcg aagactaatac	1320
attgtcctaa gtaaaaagtta tatgtctaat gaggtcagggt atgaacttgc aagtggactc	1380
catgaagcat tggtggaaag aaaaattaaa ataatcttaa ttgaatttac acctgttact	1440
gacttcacat tcttgcggca atactaaag cttttgaaat ctcacagagt tctgaagtgg	1500
aggccgata aatcttcttc ttataactca aggttctgga agaaccttct ttacttaatg	1560
cctgcaaaaa cagtcaagcc aggttagagac gaaccggaaag tcttgcgttgc tctttccgag	1620
tcttaa	1626

<210> 71
<211> 599
<212> БЕЛОК
<213> *Homo sapiens*

<400>

Met Leu Cys Leu Gly Trp Ile Phe Leu Trp Leu Val Ala Gly Glu Arg
1 5 10 15

Ile Lys Gly Phe Asn Ile Ser Gly Cys Ser Thr Lys Lys Leu Leu Trp
20 25 30

Thr Tyr Ser Thr Arg Ser Glu Glu Glu Phe Val Leu Phe Cys Asp Leu
 35 40 45

016783

Pro Glu Pro Gln Lys Ser His Phe Cys His Arg Asn Arg Leu Ser Pro
50 55 60

Lys Gln Val Pro Glu His Leu Pro Phe Met Gly Ser Asn Asp Leu Ser
65 70 75 80

Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Pro Ser Asn Gly Asp Pro Leu Glu Asp
85 90 95

Ile Arg Lys Ser Tyr Pro His Ile Ile Gln Asp Lys Cys Thr Leu His
100 105 110

Phe Leu Thr Pro Gly Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Ile Cys Arg Pro
115 120 125

Lys Met Ile Lys Ser Pro Tyr Asp Val Ala Cys Cys Val Lys Met Ile
130 135 140

Leu Glu Val Lys Pro Gln Thr Asn Ala Ser Cys Glu Tyr Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Lys Gln Asp Leu Leu Leu Gly Ser Thr Gly Ser Ile Ser Cys Pro
165 170 175

Ser Leu Ser Cys Gln Ser Asp Ala Gln Ser Pro Ala Val Thr Trp Tyr
180 185 190

Lys Asn Gly Lys Leu Leu Ser Val Glu Arg Ser Asn Arg Ile Val Val
195 200 205

Asp Glu Val Tyr Asp Tyr His Gln Gly Thr Tyr Val Cys Asp Tyr Thr
210 215 220

Gln Ser Asp Thr Val Ser Ser Trp Thr Val Arg Ala Val Val Gln Val
225 230 235 240

Arg Thr Ile Val Gly Asp Thr Lys Leu Lys Pro Asp Ile Leu Asp Pro
245 250 255

Val Glu Asp Thr Leu Glu Val Glu Leu Gly Lys Pro Leu Thr Ile Ser
260 265 270

Cys Lys Ala Arg Phe Gly Phe Glu Arg Val Phe Asn Pro Val Ile Lys
275 280 285

Trp Tyr Ile Lys Asp Ser Asp Leu Glu Trp Glu Val Ser Val Pro Glu
290 295 300

Ala Lys Ser Ile Lys Ser Thr Leu Lys Asp Glu Ile Ile Glu Arg Asn
 305 310 315 320

Ile Ile Leu Glu Lys Val Thr Gln Arg Asp Leu Arg Arg Lys Phe Val
 325 330 335

Cys Phe Val Gln Asn Ser Ile Gly Asn Thr Thr Gln Ser Val Gln Leu
 340 345 350

Lys Glu Lys Arg Gly Val Val Leu Leu Tyr Ile Leu Leu Gly Thr Ile
 355 360 365

Gly Thr Leu Val Ala Val Leu Ala Ala Ser Ala Leu Leu Tyr Arg His
 370 375 380

Trp Ile Glu Ile Val Leu Leu Tyr Arg Thr Tyr Gln Ser Lys Asp Gln
 385 390 395 400

Thr Leu Gly Asp Lys Lys Asp Phe Asp Ala Phe Val Ser Tyr Ala Lys
 405 410 415

Trp Ser Ser Phe Pro Ser Glu Ala Thr Ser Ser Leu Ser Glu Glu His
 420 425 430

Leu Ala Leu Ser Leu Phe Pro Asp Val Leu Glu Asn Lys Tyr Gly Tyr
 435 440 445

Ser Leu Cys Leu Leu Glu Arg Asp Val Ala Pro Gly Gly Val Tyr Ala
 450 455 460

Glu Asp Ile Val Ser Ile Ile Lys Arg Ser Arg Arg Gly Ile Phe Ile
 465 470 475 480

Leu Ser Pro Asn Tyr Val Asn Gly Pro Ser Ile Phe Glu Leu Gln Ala
 485 490 495

Ala Val Asn Leu Ala Leu Asp Asp Gln Thr Leu Lys Leu Ile Leu Ile
 500 505 510

Lys Phe Cys Tyr Phe Gln Glu Pro Glu Ser Leu Pro His Leu Val Lys
 515 520 525

Lys Ala Leu Arg Val Leu Pro Thr Val Thr Trp Arg Gly Leu Lys Ser
 530 535 540

Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Trp Ala Lys Met Arg Tyr His Met Pro
 545 550 555 560

016783

Val Lys Asn Ser Gln Gly Phe Thr Trp Asn Gln Leu Arg Ile Thr Ser
565 570 575

Arg Ile Phe Gln Trp Lys Gly Leu Ser Arg Thr Glu Thr Thr Gly Arg
580 585 590

Ser Ser Gln Pro Lys Glu Trp
595

<210> 72
<211> 1800
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 72
atgctctgtt tgggctggat atttctttgg cttgttgac gagagcgaat taaaggattt 60
aatatttcag gttgttccac aaaaaaaactc ctttggacat attctacaag gagtgaagag 120
gaatttgc tattttgtga ttaccagag ccacagaaat cacattctg ccacagaaat 180
cgactctcac caaaaacaatg ccctgagcac ctggccctca tgggtatgaa cgacctatct 240
gatgtccaaat ggtaccaaca accttcgaat ggagatccat tagaggacat tagaaaaagc 300
tatcctcaca tcattcagga caaatgtacc cttcactttt tgacccagg ggtgaataat 360
tctgggtcat atattttagt acccaagatg attaagagcc cctatgtatgt agcctgttgt 420
gtcaagatgta ttttagaagt taagccccag acaaattgc cctgtgagta ttccgcata 480
cataagcaag acctacttct tgggagcact ggctctatctt cttggccctg ttcagctgc 540
caaagtatg cacaaggatcc agcggttaacc tggtaacaaga atggaaaact cctctctgtg 600
gaaaggagca accgaatcgt agtggatgaa gtttatgact atcaccagg cacatatgta 660
tgtgattaca ctcagtcgga tactgtgagt tcgtggacag tcagagctgt tggtcaagt 720
agaaccattt gggagacac taaactcaaa ccagatattc tggatctgt cgaggacaca 780
ctggaaatgtag aacttggaaa gcctttaact attagctgca aagcacgatt tggcttgaa 840
agggtcttta accctgtcat aaaatggtac atcaaagatt ctgacctaga gtggaaatgc 900
tcagtagctg aggcaaaaatg tattaaatcc actttaaagg atgaaatcat tgagcgtaat 960
atcatcttgg aaaaagtccac tcagcgtat cttcgcaggaa agtttggatctt ctttgcctc 1020
aactccattt gaaacacaac ccagtccgtc caactgaaag aaaagagagg agtgggtgtc 1080
ctgtacatcc tgcttggcac catcggtacc ctgggtggccg tgctggcggc gagtgcctc 1140
ctctacaggc actggattga aatagtgtcg ctgtaccggc cctaccagag caaggatcag 1200
acgcttgggg ataaaaagga ttttgatgct ttcgtatctt atgaaaatg gagctttt 1260
ccaaatgttgg ccacttcata tcgtgatgaa gaacacttgg ccctgagcct atttcctgat 1320

gttttagaaa acaaatatgg atatagcctg ttttgcttg aaagagatgt ggctccagga	1380
ggagtgtatg cagaagacat tggagcatt attaagagaa gcagaagagg aatatttac	1440
tttagccccca actatgtcaa tggaccagt atctttaac tacaagcgc agtgaatctt	1500
gccttggatg atcaaactact gaaactcatt ttaattaagt tctgttactt ccaagagcca	1560
gagtcctac ctcatctcgtaaaaaagct ctcagggttt tgcccacagt tacttggaga	1620
ggcttaaat cagttcctcc caattctagg ttctgggcca aaatgcgcta ccacatgcct	1680
gtgaaaaact ctcagggatt cacgtggAAC cagctcagaa ttacctctag gatTTTcag	1740
tggaaaggac tcagtagAAC agaaaccact gggaggagct cccagcctaa ggaatggta	1800
<210> 73	
<211> 467	
<212> БЕЛЮК	
<213> Homo sapiens	
<400> 73	
Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly	
1 5 10 15	
Gly Arg Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln	
20 25 30	
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe	
35 40 45	
Ser Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu	
50 55 60	
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser	
65 70 75 80	
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn	
85 90 95	
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val	
100 105 110	
Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Ser Ile Trp Leu Thr Ser Ala Leu	
115 120 125	
Asn Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr	
130 135 140	
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser	
145 150 155 160	

016783

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
225 230 235 240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

016783

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 74
<211> 1427
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 74
gtcgacgcgg ccaccatggg gtcacccggcc atccctggcc tcctctggc tgcctgcag 60
ggagggcgcg ccgagggtgca gctgggtggag tctgggggag ggcgtgtcca gcctgggagg 120
tcctctgagac tctcctgtgc agcgtctgga ttcaccttca gcggttatgg catgcactgg 180
gtccggccagg ctccaggccaa ggggctggag tgggtggcag taatatcaa tgatggaaatg 240
aagaaatatt attcagactc cgtgaaggcc cgattcacca tctccagaga caattccaaa 300
aacacgctgt atctgcagat gaacagcctg agagctgagg acacggctgt atattactgt 360
gcgaaagggtt ccagttccat atggctgacc tcggccctga acctgtgggg gcaggggacc 420
acggtcaccg tctcctcagc tagcaccaag ggcccatcg 480
tccaggagac cctccgagag cacagccggcc ctgggtggcc tggtaagga ctacttcccc 540
gaaccgggtga cgggtgcgtg gaactcaggc gctctgacca gcggcgtgca caccttcccc 600
gctgtccctac agtccctcagg actctactcc ctcagcagcg tgggtgaccgt gcccctcc 660
aacttcggca cccagaccta cacctgcaac gtagatcaca agcccgacaa caccaagggt 720
gacaagacac ttgagcgcac atgttgcgtc gagtgcccac cgtgcccagc accacctgtg 780
gcaggaccgt cagttccct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg 840
acccctgagg tcacgtgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccccgaa ggtccagttc 900
aacttggtacg tggacggcgt ggagggtgcac aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag 960
ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgac ctcaccgttg tgccaccaggac ctggctgaac 1020
ggcaaggagt acaagtgcac ggtctccaaac aaaggccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080
atctccaaaa ccaaaggggca gccccggagaa ccacagggtgt acaccctgac cccatccccgg 1140
gaggagatgca ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctacccacgc 1200
gacatcgcccg tggagtgggaa gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct 1260

cccatgctgg actccgacgg ctcccttctc ctctacagca agctcacccgt ggacaagagc 1320
 aggtggcago aggggaacgt ctctctatgc tccgtgtatgc atgaggctct gcacaaccac 1380
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaatgag cggccgc 1427

<210> 75
 <211> 233
 <212> EEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 75

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val
 20 25 30

Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg
 35 40 45

Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
 50 55 60

Leu Val Ile Ser Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg
 65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly
 85 90 95

Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Asn Gly
 100 105 110

Trp Asn His Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 115 120 125

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 195 200 205

016783

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 76
<211> 733
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 76
gtcgacgttt aaacgccc accatggaga cagacacact cctgctatgg gtactgctgc 60
tctgggttcc aggttccact gttcgtctg agctgactca ggacctgct gtgtctgtgg 120
ccttggaca gacagtccagg atcacatgcc aaggagacag cctcagaagc tattatgcaa 180
gctgttacca gcagaagccca ggacaggccc ctgtacttgcatctctgct aaaaacaacc 240
ggccctcagg gatcccagac cgattctctg gctccagctc aggaaacaca gttcccttga 300
ccatcaactgg ggctcaggcg gaagatgagg ctgactattatctgtcc cgaaacggct 360
ggaaccatgt ggtattccgc ggagggacca agctgaccgt cctaggccaa ccgaaagccg 420
ccgcctcggt cactctgttc ccgcctctctgtccaggact tcaagccaa acggccacac 480
tggtgtgtct cataagtgcac ttctacccgg gagccgtgac agtggcttgg aaggcagata 540
gcagccccgtt caaggccggga gtggagacca ccacaccctcaaaacaaagc aacaacaagt 600
acgcggccag cagctatctg agcctgacgc ctgagcagtg gaaagtccac agaagctaca 660
gctgccaggta caccatgaa gggagcacccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt 720
cataggccgc cgc 733

<210> 77
<211> 467
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 77

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

016783

Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Ser Ser Ser Ile Trp Leu Ser Gln Ser Leu
115 120 125

Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
225 230 235 240

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
305 310 315 320

016783

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350 355

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 78
<211> 1404
<212> DHK
<213> Homo sapiens

<400> 78
atggggtaaa ccggccatccct tgccctccctc ctggctgtcc tgcagggagg gcgcgcggag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcggt gtccagccctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtcagcggt ctggattcac cttcagcggt tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagtaata tcaaattatgc gaagtaagaa atattattca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaaaaacac gctgtatctg 300
cagatgaaca gcctgagagc tgaggacacgc gctgtatatt actgtgcgaa agggcccgat 360
tccatatggc tgtcgagtc cctggacggc tggggcagg ggaccacggc caccgtctcc 420
tcagctagca ccaagggccc atcggcttcc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 480

gagagcacag cggccctggg ctgcctggc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540
 tcgtgaaact caggcgctc gaccagcggc gtgcacaccc tcccgatgt cctacagtcc 600
 tcaggactct actccctcag cagcgtggc accgtgcctt ccagcaactt cggcacccag 660
 acctacaccc gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 720
 cggaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 780
 ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgtatcc cccggacccc tgaggtaac 840
 tgctgtgggg tggacgtgag ccacgaagac cccgagggtcc agttcaactg gtacgtggac 900
 ggcgtggagg tgcatatgc caagacaaag coacgggagg agcgttcaa cagcacgttc 960
 cgtgtggtaa ggttcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 1020
 tgcaaggctt ccaacaaagg cctcccaagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaaa 1080
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
 aaccagggtca gcctgacccctg cctggtaaaa ggcttctacc ccagcgcacat cgccgtggag 1200
 tggagagaca atggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc 1260
 gacggctctt tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
 aacgtttctt catgtccgt gatgtcatgatg gctctgcaca accactacac gcaagaagagc 1380
 ctctccctgt ctccggtaa atga 1404

<210> 79
 <211> 233
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 79

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val
 20 25 30

Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg
 35 40 45

Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
 50 55 60

Leu Val Ile Ser Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg
 65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly
 85 90 95

016783

Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Asn Gly
100 105 110

Trp Asn His Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
115 120 125

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130 135 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
195 200 205

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 80
<211> 710
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 80
atggagacag acacactcct gctatggta ctgctgtct gggttccagg ttccactgg 60
tcgtctgacg tgactcagga ccctgctgtg tctgtggct tggacagac agtcaggatc 120
acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 180
caggccccctg tacttgcat ctctgctaaa aacaaccggc cctcaggatccc 240
ttctctggct ccagctcagg aacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcgaa 300
gatgaggctg actattactg tgctcccgg aacggctgga accatgtggat attcggcgaa 360
gggaccaagg tgaccgtcct aggccaacccg aaagcggcgc cctcggtcac tctgttccc 420
ccctccctcg aggagttca agccaacaag gccacactgg tggctctcat aagtgacttc 480
taccggggc ccgtgacagt ggctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggccggagtg 540
gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggecagcag cttatctgac 600
ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660

agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat aggcggccgc

<210> 81

<211> 466

<212> BELOK

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Arg Ala Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp
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 Thr Asp Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln
115 120 125

His 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> 82
 <211> 1401
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 82
 atgggtcaa ccggccatctc tggcctccctc ctggctgtcc tgcaggaggagg ggcgcggccag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggctctcc 120
 tgcaagggttt ccggatacac cctcactgaa ttatccatgc actgggtgcg acaggctcct 180
 ggaaaagggc ttgagtggat gggaggtttt gatcgtgaag atgatgaaac aatccacgca 240
 cagaagttcc agggcagagt caccatgacc gaggacacat ctacagacac agcctacatg 300
 gaactgagca gcctgcgatc tgaggacacg gccgtttatt actgtgcaac agatctttag 360
 gtgtggggcg atttttggat ccagcaactgg ggccagggggca cactggtcac cgtctccatca 420
 gctagcacca agggccatc ggtttccccct ctggcgccct gtcaggagcacccctcc 480
 agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccgggt gacgggtgtcg 540
 tggaaactcag ggcgtctgac cagcggcgtg cacaccccttcc cagctgtcccttca 600
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgcctccca gcaacttcgg cacccagacc 660
 tacacccgtca acgttagatca caagcccgac aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttggat tggactgtccc accgtgccccca gacccacccctg tggcaggacc gtcagtttcc 780
 ctcttccccca caaaacccaa ggaccccttc atgatctccc ggaccccttga ggtcacgtgc 840
 gtgggtggggc acgtgagcca cgaagaccccc ggggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacac cacgttccgt 960
 gtggtcagcg tcctcaccgt tggcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggcttccca acaaaggccct cccagccccccatccca atcgagaaaa ccattccaa aacccaaagg 1080
 cagccccccgag aaccacaggt gtacccctg ccccccattccca gggaggagat gaccaagaac 1140
 cagggtcagcc tggactgtccctt ggtccaaaggcc ttcttccca ggcacatcgcc cgtggagttgg 1200
 gagagcaatg ggcagccggaa gacaaactac aagacccacac ctcccatgtt ggactccgac 1260
 ggctcccttcttcccttccatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaaac 1320
 gtcttctcat gtcgggtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacacgca gaagagccctc 1380
 tccctgtctc cgggttaatg a 1401

<210> 83
 <211> 238
 <212> ВЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 83

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
 20 25 30

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn
 35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
 50 55 60

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly
 65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
 85 90 95

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val
 100 105 110

Val Trp Asp Glu Ile Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe
 130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 165 170 175

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys
 180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
 210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230 235

<210> 84
 <211> 717
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 84
 atggagacag acacactcct gctatggta ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60
 gctagccagt ctgtgtgac tcagccaccc tcagcgtctg ggaccccccgg gcagagggtc 120
 accatctctt gttctggaag gaactccaac atcggaaagt atactgtaac ctggtaccag 180
 cagtcggccag gaacggccccc caaactccctc atctatagta atagtcagcg gccctcagg 240
 gtcctcgacc gattctcagg ctccaagtct ggcacccctcag ctccttggc catcagtggg 300
 ctccagtctg aagatgaggc tgattattac tgtgtgggt gggacgagat cctgaatggc 360
 ccgggtttcg gggggggac caagctgacc gtccttaggccc aaccgaaagc ggcgcctcg 420
 gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagccca acaaggccac actgggtgt 480
 ctcataagtgc attcttaccc gggagccgtg acagtggccct ggaaggcaga tagcagcccc 540
 gtcaaggcgg gagtgagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgggccc 600
 agcagctatc tgagctgac gcctgagcag tggaaagtccc acagaagcta cagctgccag 660
 gtcacgcatg aaggggcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcatag 717

<210> 85
 <211> 466
 <212> BEJIOK
 <213> Homo sapiens

<400> 85

Met Gly Ser Thr Ala Ile Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Leu Gln Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Ala Gln 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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu
 35 40 45

Thr Glu Leu Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp
 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 Thr Asp Leu Met Val Trp Asn Phe Pro Pro Ile Gln
 115 120 125

016783

His 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> 86
 <211> 1401
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 86
 atggggtaaa cggccatcct tggcttcctc ctggctgtcc tgcagggagg ggcgcgcacag 60
 gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgagggtg aagaaggctg gggcctcagt gaaggcttc 120
 tgcagggttt cggatacac cctcaactgaa ttatccatgc actgggtgcg acaggctct 180
 ggaaaagggc ttgagtggat gggagggttt gatcgtaag atatgaaac aatccacgca 240
 cagaagttcc agggcagagt caccatgacc gaggacacat ctacagacac agcctacatg 300
 gaactgagca gcctgcgatc tgaggacacg gccgtttatt actgtgcaac agatcttatg 360
 gtgtggact tccccccat ccagcaactgg ggcaggggaa cactggtcac cgtctccca 420
 gctagcacca agggcccatc ggtttcccc ctggcgccct gctccaggag caccccgag 480
 agcacacggg ccctgggctg cctggtcaag gactacttc ccgaaccgggt gacgggttcg 540
 tggaaactcg gcgcgtctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtccct acagtctca 600
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgcctccca gcaacttcgg cacccagacc 660
 tacacctgca acgttagatca caagcccacg aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720
 aaatgttgc tgcagtgccc accgtgccc gcaccacgtg tggcaggacc gtcagtcttc 780
 ctcttcccc caaaacccaa ggacacccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 840
 gtgggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020
 aaggcttcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgtc ggactccgac 1260
 ggctccttc tccctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggggaaac 1320
 gtttctcat gtcctgtat gcatgaggct ctgcacaacc actacaacgca gaagagcctc 1380
 tccctgtctc cgggttaaatg a 1401

<210> 87
 <211> 238
 <212> BEJIOK
 <213> Homo sapiens

<400> 87

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Ala Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
 20 25 30

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Arg Asn
 35 40 45

Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
 50 55 60

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly
 65 70 75 80

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
 85 90 95

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val
 100 105 110

Val Trp Asp Asp Val Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe
 130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160

016783

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
165 170 175

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys
180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 88
<211> 717
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 88
atggagacag acacactcct gctatggta ctgctgtct gggttccagg ttccactgg 60
gctagccagt ctgtgtgac tcagccaccc tcagcgtctg ggacccccc gcagagggtc 120
accatcttctt gttcttggaaag gaactccaac atcggaaagtt atactgttaac ctggtaaccag 180
cagctcccaag gaacggccccc caaactccctc atctatagta atagtcagcg gccctcagg 240
gtccctgtacc gattctcagg ctccaagtctt ggcacccctcag cttcccttggc catcagtggg 300
ctccaggctg aagatgaggc tgattattac tggatgggtgt gggatgacgt gctgaatggc 360
ccgggtttcg gcggaggggac caagctgacc gtccttaggcc aaccgaaaagc ggcgcctc 420
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag ctcaagccca acaaggccac actgggtgt 480
ctccataaggta ctcttcttaccc gggagccgtg acagtggccct ggaaggcaga tagcagcccc 540
gtcaaggccgg gagttggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacggcc 600
agcagctatc tgagctgac gcctgagccag tggaaagtccc acagaagcta cagctgccag 660
gtcacgcattt aaggaggcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcatag 717

<210> 89
<211> 5
<212> ЕЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 89
Gly Tyr Gly Met His
1 5

<210> 90
<211> 18

<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 90

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 91
<211> 12
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 91

Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Gln Ser Leu Asp His
1 5 10

<210> 92
<211> 5
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 92

Gly Tyr Gly Met His
1 5

<210> 93
<211> 18
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 93

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 94
<211> 12
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 94

Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Gln Ser Leu Asp His
1 5 10

<210> 95
<211> 5
<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 95

Gly Tyr Gly Met His
1 5

<210> 96

<211> 18

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 96

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 97

<211> 12

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 97

Ser Ser Ser Ile Trp Leu Ser Gln Ser Leu Asp Gly
1 5 10

<210> 98

<211> 5

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 98

Gly Tyr Gly Met His
1 5

<210> 99

<211> 18

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 99

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 100

<211> 12

<212> БЕЛЮК

<213> Homo sapiens

<400> 100

Ser Ser Ser Ile Trp Leu Ser Gln Ser Leu Asp Gly
 1 5 10

<210> 101

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 101

Gly Tyr Gly Met His

1 5

<210> 102

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 102

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 103

<211> 12

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ser Ser Ser Ile Trp Leu Ser Gln Ser Leu Asp Gly
 1 5 10

<210> 104

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 104

Gly Tyr Gly Met His

1 5

<210> 105

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 105

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly Arg

```

<210> 106
<211> 12
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 106

Ser Ser Ser Ile Trp Leu Thr Ser Ala Leu Asn Leu
1           5           10

<210> 107
<211> 5
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 107

Gly Tyr Gly Met His
1           5

<210> 108
<211> 18
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 108

Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1           5           10           15

```

Gly Arg

```

<210> 109
<211> 12
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 109

Ser Ser Ser Ile Trp Phe Gly Glu Thr Val Asp Tyr
1           5           10

<210> 110
<211> 5
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 110

Glu Leu Ser Met His
1           5

```

<210> 111
 <211> 18
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 111

Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 112
 <211> 11
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 112

Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln His
 1 5 10

<210> 113
 <211> 5
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 113

Glu Leu Ser Met His
 1 5

<210> 114
 <211> 18
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 114

Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 115
 <211> 11
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 115

Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln His
 1 5 10

<210> 116

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 116

Glu Leu Ser Met His
1 5

<210> 117

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 117

Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 118

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 118

Leu Met Ala Trp Asp Tyr Pro Pro Ile Gln His
1 5 10

<210> 119

<211> 5

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 119

Glu Leu Ser Met His
1 5

<210> 120

<211> 18

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 120

Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 121

```

<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 121

Leu Met Val Trp Asn Phe Pro Pro Ile Gln His
1 5 10

<210> 122
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 122

Glu Leu Ser Met His
1 5

<210> 123
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 123

Gly Phe Asp Arg Glu Asp Asp Glu Thr Ile His Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 124
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 124

Leu Met Val Trp Gly Asp Phe Trp Ile Gln His
1 5 10

<210> 125
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 125

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 126
<211> 18
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 126

```

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 127
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 127

Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile
 1 5

<210> 128
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 128

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 129
 <211> 18
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 129

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly Arg

<210> 130
 <211> 8
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 130

Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile
 1 5

<210> 131
 <211> 5
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 132
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 132

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 133
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 133

Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile
1 5

<210> 134
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 134

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 135
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 135

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
1 5 10

<210> 136
<211> 8
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 136

Arg Gly Asp Tyr Arg Thr Asp Ile
1 5

<210> 137
<211> 5
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 137
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 138
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 138
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
 1 5 10

<210> 139
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 139
 Val Arg Gly Ile Tyr Gly Met Asp Val
 1 5

<210> 140
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 140
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 141
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 141
 Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 142
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 142
 Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Ser Val
 1 5 10

<210> 143
 <211> 11
 <212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens
 <400> 143
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser
 1 5 10

 <210> 144
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 144
 Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 145
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 145
 Gln Ala Trp Asp His Ser Leu Gln His Arg
 1 5 10

 <210> 146
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 146
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser
 1 5 10

 <210> 147
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 147
 Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 148
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 148
 Gln Ala Trp Thr Ser Ala Leu Asn Ser Gln
 1 5 10

 <210> 149

<211> 11
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens
 <400> 149
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 150
 <211> 7
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens
 <400> 150
 Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 151
 <211> 10
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens
 <400> 151
 Gln Ala Trp Thr His Ser Leu Ser Thr Leu
 1 5 10

<210> 152
 <211> 11
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens
 <400> 152
 Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 153
 <211> 7
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens
 <400> 153
 Gln Asp Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 154
 <211> 10
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens
 <400> 154
 Gln Ala Trp Thr His Ser Leu Ser Thr Leu
 1 5 10

```

<210> 155
<211> 13
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 155

Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr
1           5           10

<210> 156
<211> 7
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 156

Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1           5

<210> 157
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 157

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1           5           10

<210> 158
<211> 13
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 158

Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr
1           5           10

<210> 159
<211> 7
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 159

Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1           5

<210> 160
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 160

Val Val Trp Asp Asp Val Leu Asn Gly Pro Val

```

1	5	10
---	---	----

<210> 161			
<211> 13			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 161			
Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr			
1	5	10	
<210> 162			
<211> 7			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 162			
Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser			
1	5		
<210> 163			
<211> 11			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 163			
Val Val Trp Asp Asp Lys Leu Asn Gly Pro Val			
1	5	10	
<210> 164			
<211> 13			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 164			
Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr			
1	5	10	
<210> 165			
<211> 7			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 165			
Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser			
1	5		
<210> 166			
<211> 11			
<212> БЕЛОК			
<213> Homo sapiens			
<400> 166			

Val Val Trp Asp Glu Ile Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 167
<211> 11
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 167

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 168
<211> 7
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 168

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 169
<211> 10
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 169

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Asn His Val Val
1 5 10

<210> 170
<211> 13
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 170

Ser Gly Arg Asn Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr Val Thr
1 5 10

<210> 171
<211> 7
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 171

Ser Asn Ser Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 172
<211> 11
<212> БЕЛЮК
<213> Homo sapiens

<400> 172

Leu	Val	Trp	Asp	Asp	Val	Leu	Asn	Gly	Pro	Val
1					5					10

<210> 173

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 173

Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5						10

<210> 174

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 174

Ala	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser
1				5		

<210> 175

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 175

Ala	Ser	Arg	Asn	Gly	Trp	Asn	His	Val	Val
1				5				10	

<210> 176

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 176

Gln	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5						10

<210> 177

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 177

Ala	Lys	Asn	Asn	Arg	Pro	Ser
1				5		

<210> 178

<211> 10

<212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 178
 Ala Ser Arg Asn Gly Trp Asn His Val Val
 1 5 10

<210> 179
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 180
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 181
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 181
 Ala Ser Arg Asn Gly Trp Asn His Val Val
 1 5 10

<210> 182
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 182
 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 183
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 183
 Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 184
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 184

 Ala Ser Arg Asn Gly Trp Asn His Val Val
 1 5 10

 <210> 185
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 185

 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

 <210> 186
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 186

 Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 187
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 187

 Ala Thr Arg Asn Gly Trp Asn His Val Val
 1 5 10

 <210> 188
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 188

 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

 <210> 189
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

 <400> 189

 Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 190		
<211> 10		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 190		
Ala Thr Arg Asn Gly Trp Asn His Val Val		
1	5	10
<210> 191		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 191		
ggttatggca tgcac		15
<210> 192		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 192		
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga		54
<210> 193		
<211> 36		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 193		
tccagttcca tatggctgac ccagtccctg gaccac		36
<210> 194		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 194		
ggttatggca tgcac		15
<210> 195		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 195		
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga		54
<210> 196		
<211> 36		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 196		

tccagttcca tatggctgac ccagtccctg gaccac	36
<210> 197	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 197	
ggtatggca tgcac	15
<210> 198	
<211> 54	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 198	
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga	54
<210> 199	
<211> 36	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 199	
tccagttcca tatggctgtc gcagtccctg gacggc	36
<210> 200	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 200	
ggtatggca tgcac	15
<210> 201	
<211> 54	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 201	
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga	54
<210> 202	
<211> 36	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 202	
tccagttcca tatggctgtc gcagtccctg gacggc	36
<210> 203	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
ggtatggca tgcac	15

<210> 204		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 204		
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga		54
<210> 205		
<211> 36		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 205		
tccagttcca tatggctgac ctcggccctg aacctg		36
<210> 206		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 206		
ggttatggca tgcac		15
<210> 207		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 207		
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga		54
<210> 208		
<211> 36		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 208		
tccagttcca tatggctgac ctcggccctg aacctg		36
<210> 209		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 209		
ggttatggca tgcac		15
<210> 210		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 210		
gtaatatcaa atgatggaag taagaaatat tattcagact ccgtgaaggg ccga		54

<210> 211		
<211> 36		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 211		
tccagttcca tatggttcgg ggagaccgtt gactac		36
<210> 212		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 212		
gaattatcca tgcac		15
<210> 213		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 213		
ggttttgatc gtgaagatga taaaacaatc cacgcacaga agttccaggg caga		54
<210> 214		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 214		
cttatggtgtt gggcgattt ttggatccag cac		33
<210> 215		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 215		
gaattatcca tgcac		15
<210> 216		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 216		
ggttttgatc gtgaagatga taaaacaatc cacgcacaga agttccaggg caga		54
<210> 217		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 217		
cttatggtgtt gggcgattt ttggatccag cac		33

<210> 218		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 gaattatcca tgcac		15
<210> 219		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 <400> 219		
ggttttgatc gtgaagatga tgaaaacaatc cacgcacaga agttccaggg caga		54
<210> 220		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 <400> 220		
cttatggcct gggactaccc gcccatccag cac		33
<210> 221		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 <400> 221		
gaattatcca tgcac		15
<210> 222		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 <400> 222		
ggttttgatc gtgaagatga tgaaaacaatc cacgcacaga agttccaggg caga		54
<210> 223		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 <400> 223		
cttaggtgt ggaacttccc ccccatccag cac		33
<210> 224		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 <400> 224		
gaattatcca tgcac		15
 <210> 225		

<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 225		
ggttttgatc gtgaagatga tgaaaacaatc cacgcacaga agttccaggg caga		54
<210> 226		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 226		
cttatggtgt ggggcgattt ttggatccag cac		33
<210> 227		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 227		
agctatgcc a tgagc		15
<210> 228		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 228		
gctattatgt gtagtgggtgg tggcacatac tacgcagact ccgtgaaggg ccgg		54
<210> 229		
<211> 24		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 229		
cggggcgaact accggacgga catc		24
<210> 230		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 230		
agctatgcc a tgagc		15
<210> 231		
<211> 54		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 231		
gctattatgt gtagtgggtgg tggcacatac tacgcagact ccgtgaaggg ccgg		54
<210> 232		
<211> 24		

<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 232		
cggggggact accggacgga catc		24
<210> 233		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 233		
agctatgcca tgagc		15
<210> 234		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 234		
gctattatgtg gtagtggtgg tagcacatac tac		33
<210> 235		
<211> 24		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 235		
cggggggact accggacgga catc		24
<210> 236		
<211> 15		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 236		
agctatgcca tgagc		15
<210> 237		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 237		
gctattatgtg gtagtggtgg tagcacatac tac		33
<210> 238		
<211> 24		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 238		
cggggggact accggacgga catc		24
<210> 239		
<211> 15		
<212> ДНК		

<213> Homo sapiens		
<400> 239		
agctatgcca tgagc	15	
<210> 240		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 240		
gctattatgtg gtagtgggtgg tagcacatac tac	33	
<210> 241		
<211> 27		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 241		
gttcggggca tatacggtat ggacgtc	27	
<210> 242		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 242		
tctggagata aattggggga taaaatatgct tcc	33	
<210> 243		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 243		
caagattcca atcgccctc a	21	
<210> 244		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 244		
caggcgtggg acagcagcac tgcatacggtg	30	
<210> 245		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 245		
tctggagata aattggggga taaaatatgct tcc	33	
<210> 246		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		

<400> 246	caagattcca atcggccctc a	21
<210> 247		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 247	caggcgtggg accactcctt gcagcacagg	30
<210> 248		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 248	tctggagata aattggggga taaatatgct tcc	33
<210> 249		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 249	caagattcca atcggccctc a	21
<210> 250		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 250	caggcgtgga ccagcgccct gaactcgca	30
<210> 251		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 251	tctggagata aattggggga taaatatgct tcc	33
<210> 252		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 252	caagattcca atcggccctc a	21
<210> 253		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		

<400> 253	caggcgtgga cgcactccct cagcacgttg	30
<210> 254		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 254	tctggagata aattggggga taaatatgct tcc	33
<210> 255		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 255	caagattcca atcggccctc a	21
<210> 256		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 256	caggcgtgga cccacagcct gagcacgttg	30
<210> 257		
<211> 39		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 257	tctggaagga actccaaacat cggaagttat actgttaacc	39
<210> 258		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 258	agtaatagtc agcggccctc a	21
<210> 259		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 259	gcagcatggg atgacagcct gaatggcccg gtg	33
<210> 260		
<211> 39		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 260		

tctggaaagga actccaacat cggaagttat actgtaacc	39
<210> 261	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 261	
agtaatagtc agcggccctc a	21
<210> 262	
<211> 33	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 262	
gtgggtgggg atgacgtgct gaatggcccg gtg	33
<210> 263	
<211> 39	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 263	
tctggaaagga actccaacat cggaagttat actgtaacc	39
<210> 264	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 264	
agtaatagtc agcggccctc a	21
<210> 265	
<211> 33	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 265	
gtcgtgtggg atgacaagct gaatggcccg gtg	33
<210> 266	
<211> 39	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 266	
tctggaaagga actccaacat cggaagttat actgtaacc	39
<210> 267	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 267	
agtaatagtc agcggccctc a	21

<210> 268		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 gtggtgtggg acgagatcct gaatggcccg gtg		33
<210> 269		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc		33
<210> 270		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 gctaaaaaca accggccctc a		21
<210> 271		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 tgtaactccc gggacacgag taaccatgtg gta		33
<210> 272		
<211> 39		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 tctggaaagga actccaaacat cggaagttat actgttaacc		39
<210> 273		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 agtaataagtc agcggccctc a		21
<210> 274		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
 ctcgtgtggg acgacgtcct gaatggcccg gtg		33

<210> 275		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 275		
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc		33
<210> 276		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 276		
gctaaaaaca accggccctc a		21
<210> 277		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 277		
gcgtcccgga acggctggaa ccatgtggta		30
<210> 278		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 278		
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc		33
<210> 279		
<211> 21		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 279		
gctaaaaaca accggccctc a		21
<210> 280		
<211> 30		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 280		
gcgtcccgga acggctggaa ccatgtggta		30
<210> 281		
<211> 33		
<212> ДНК		
<213> Homo sapiens		
<400> 281		
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc		33

<210> 282	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 282	
gctaaaaaca accggccctc a	21
<210> 283	
<211> 30	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 283	
gcgtcccgga acggctggaa ccatgtggta	30
<210> 284	
<211> 33	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 284	
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc	33
<210> 285	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 285	
gctaaaaaca accggccctc a	21
<210> 286	
<211> 30	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 286	
gcgtcccgga acggctggaa ccatgtggta	30
<210> 287	
<211> 33	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 287	
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc	33
<210> 288	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 288	
gctaaaaaca accggccctc a	21
<210> 289	

<211> 30
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 289
gcgacccgga acggctggaa ccatgtggta 30

<210> 290
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 290
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc 33

<210> 291
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 291
gctaaaaaca accggccctc a 21

<210> 292
<211> 30
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 292
gcgacccgga acggctggaa ccatgtggta 30

