



(19)

**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 014298

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента: **2010.10.29**
(21) Номер заявки: **200870050**
(22) Дата подачи: **2006.12.05**

(51) Int. Cl. **C07K 16/24 (2006.01)**
A61K 39/395 (2006.01)

(54) АНТИ-IL-17-АНТИТЕЛА

(31) 60/749,953; 60/801,948
(32) 2005.12.13; 2006.05.19
(33) US
(43) 2009.12.30
(86) PCT/US2006/061586
(87) WO 2007/070750 2007.06.21
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
**Аллан Барретт, Чоу Чи-кин, Хуан Лихуа,
Лю Лин, Лу Цзижун, Нг Кингман, Тетро
Джонатан Уэнделл, Вернер Эндрю Гордон
(US)**

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

(56) WO-A-2004106377
HOFSTETTER ET AL.: "Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis", CELLULAR IMMUNOLOGY, ACADEMIC PRESS, SAN DIEGO, CA, US, vol. 237, no. 2, October 2005 (2005-10), pages 123-130, XP005253007, ISSN: 0008-8749, abstract

WO-A-2006013107
WO-A-2006054059

GIAVEDONI L.D.: "Simultaneous detection of multiple cytokines and chemokines from nonhuman primates using luminex technology", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 301, no. 1-2, June 2005 (2005-06), pages 89-101, XP004976653, ISSN: 0022-1759, table 1

MOSELEY T.A. ET AL.: "Interleukin-17 family and IL-17 receptors", CYTOKINE AND GROWTH FACTOR REVIEWS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 2, April 2003 (2003-04), pages 155-174, XP002321611, ISSN: 1359-6101, table 1

LUBBERTS E.: "THE ROLE OF IL-17 AND FAMILY MEMBERS IN THE PATHOGENESIS OF ARTHRITIS", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, PHARMAPRESS, US, vol. 4, no. 5, May 2003 (2003-05), pages 572-577, XP009056201, ISSN: 1472-4472, the whole document

B1

014298

(57) Идентифицированы анти-IL-17-антитела, которые характеризуются высокой аффинностью к IL-17 и низким коэффициентом выведения из организма человека. Антитела по изобретению могут быть химерными, гуманизированными или полностью человеческими антителами, иммуноконъюгатами антител или их антигенсвязывающими фрагментами. Заявленные антитела могут использоваться, в частности, для лечения аутоиммунных, воспалительных, клеточно-пролиферативных расстройств и расстройств развития.

014298

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к области моноклональных антител против IL-17 человека. Изобретение относится к нейтрализующим анти-IL-17 моноклональным антителам, которые связывают с высокой аффинностью нелинейный или конформационный эпипот IL-17, содержащий аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276). Антитела по изобретению могут быть химерными, гуманизированными или человеческими антителами, иммуноконъюгатами антител или их антигенсвязывающими фрагментами и могут использоваться в качестве лекарственного средства для лечения аутоиммунных и воспалительных нарушений и нарушений пролиферации и развития клеток.

Уровень техники

Сегодня семейство IL-17 цитокинов включает IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F. Все члены семейства IL-17 имеют четыре высококонсервативных цистeinовых остатка, которые вовлечены в формирование межцепочечных дисульфидных связей, и имеют два или более цистeinовых остатка, которые могут быть вовлечены в межцепочечные дисульфидные связи. Члены семейства IL-17 не имеют никакого сходства с последовательностями любых других известных цитокинов. Однако вирусный гомолог IL-17A был найден в открытой рамке считывания 13 герпесвируса saimiri (Yao Z. et al. *Immunity*, 3:811, 1995) и имеет 72% идентичность аминокислотных остатков с IL-17A человека. Для членов семейства IL-17 были сообщены разнообразные функции, которые преимущественно включают в себя регулирование иммунного ответа.

Интерлейкин 17 (IL-17, также указанный как IL-17A) является 20-30 кД гомодимерным гликопротеином, продуцируемым преимущественно активированными CD4+ Т-клетками, и функционирует как провоспалительный цитокин. Если конкретный член семейства IL-17 указан просто как "IL-17", то понятно, что указанный член семейства является IL-17A. IL-17 секретируется активированными Т-клетками в участках воспаления не в большом круге кровообращения. IL-17 связывается с I типом трансмембранным рецептором, названного IL-17R, который является большим повсеместно экспрессируемым протеином, который демонстрирует отсутствие существенного сходства последовательности с другими известными рецепторами цитокинов. IL-17 имеет разнообразные биологические свойства, включая стимулирование адгезии молекул и индуцирование продукции разнообразных воспалительных цитокинов и хемокинов разных типов клеток, включая синовиоциты, хондроциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, кератиноциты и макрофаги. Также IL-17 индуцирует рекрутинг нейтрофилов к воспалительным участкам посредством индукции высвобождения хемокинов, стимулирует производство простагландинов и металлопротеиназ и ингибирует синтез протеогликанов. Кроме того, IL-17 играет важную роль в созревании гематopoэтических прогениторных клеток. Было продемонстрировано, что IL-17 выполняет сигнальную роль в разных органах и тканях, включая легкие, суставной хрящ, кость, мозг, гематopoэтические клетки, почки, кожу и кишечник. Обзор биологической активности IL-17 представлен, например, в Kolls and Linden, *Immunity*, 21:467-476, 2004 или Fossiez et al. *Int. Rev. Immunol.*, 16:541, 1998.

Повышенные уровни IL-17 (т.е. IL-17A) были связаны с некоторыми состояниями, болезнями и расстройствами, включая воспаление дыхательных путей, ревматоидный артрит ("RA"), остеоартрит, костную эрозию, интраперитонеальный абсцесс и спайки, воспалительные заболевания кишечника ("IBD"), отторжение аллотрансплантата, псориаз, некоторые типы рака, ангиогенез, атеросклероз и рассеянный склероз ("MS") (для обзора см. Witkowski et al. *Cell. Mol. Life Sci.*, 61:567-579, 2004). Как IL-17, так и IL-17R повышенны в синовиальной ткани больных ревматоидным артритом. Блокирование биологической активности IL-17 с помощью связывания IL-17 специфическим антителом или растворимым рецептором к IL-17 снижает воспаление и костную эрозию на различных животных моделях артрита (см., например, Lubberts et al. *Arthritis & Rheumatism*, 50:650-659, 2004). К тому же, IL-17 обладает IL-1 β -независимыми эффектами на деградацию коллагенового матрикса и воспаление и повреждение суставов, в то время как IL-17 обладает синергизмом с TNF- α для усиления воспаления.

Таким образом, учитывая локализованное распространение в участках воспаления, IL-17 является новой мишенью для лечения ревматоидного артрита и других воспалительных и аутоиммунных заболеваний с потенциально большим профилем безопасности, чем лекарства, которые нацелены на провоспалительные цитокины большого круга кровообращения, такие как TNF- α . Современные биопродукты, одобренные FDA (антитела ENBREL[®], REMICADE[®] и HUMIRA[®]), которые связывают и нейтрализуют TNF- α , продемонстрировали эффективность в снижении симптомов ревматоидного артрита и в замедлении прогрессирования заболевания у ряда больных ревматоидным артритом. Однако не все больные ревматоидным артритом одинаково отвечают на ингибирование биологической активности TNF- α с этиими биопродуктами. Кроме того, мРНК IL-17 увеличена во множественных склеротических повреждениях и в мононуклеарных клетках в крови и в цереброспинальной жидкости больных рассеянным склерозом, особенно во время клинического обострения. Соответственно, имеется потребность в композициях, которые обладают антагонистическим действием или нейтрализуют активность IL-17 для лечения расстройств, заболеваний или состояний, где присутствие биологической активности IL-17 вызывает или способствует нежелательному патологическому результату, или там, где снижение биологической ак-

тивности IL-17 способствует желательному терапевтическому результату, включая воспалительные нарушения, нарушения пролиферации и развития клеток, аутоиммунные нарушения, такие как ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS) и воспалительные заболевания кишечника (IBD).

Существует потребность в нейтрализующем анти-IL-17-антителе, которое специфически связывает как IL-17 человеческого происхождения, так и IL-17 нечеловеческого млекопитающего, таким образом позволяя использовать антитело в доклинических и клинических изучениях *in vivo*. К тому же имеется потребность в IL-17-специфическом антителе, которое связывает IL-17 с высокой аффинностью и/или имеет замедленную скорость, таким образом позволяя минимизировать эффективную терапевтическую дозу, приводя к менее частому дозированию с таким антителом, чем с антителом, которое связывает IL-17 с меньшей аффинностью (т.е. высший KD) и/или имеет повышенную скорость. Высокая аффинность IL-17-специфического антитела также является желательной в том, что может позволить вводить антитело пациенту подкожно, а не внутривенно. Также имеется необходимость в IL-17-специфическом антителе с низким значением IC₅₀ в анализе биологической активности IL-17 для того, чтобы получить терапевтическое анти-IL-17-антитело с минимальной эффективной терапевтической дозой. Также является желательным обеспечить антитело, специфическое к IL-17, где иммунный ответ на антитело, вызванный пациентом, получающим антитело, был снижен до минимума. Настоящее изобретение удовлетворяет эти потребности и обеспечивает связанные преимущества.

Краткое описание изобретения

Антитела по настоящему изобретению являются химерными, гуманизированными или полностью человеческими анти-IL-17 моноклональными антителами и их антигенсвязывающими частями, которые связывают нелинейный эпитоп, содержащий аминокислоты IL-17 DGNVDYH (SEQ ID NO:276) и противодействуют или нейтрализуют по крайней мере одну *in vitro* или *in vivo* биологическую активность, связанную с IL-17 или его частью.

В одном из вариантов осуществления антитела по настоящему изобретению имеют IC₅₀ меньше чем или равно приблизительно 1 нМ, 900, 800, 700, 600, 560 или 500 пМ в анализе IL-8-репортер *in vitro*, как описано, например, в примере 6А описания, или меньше или равно 560 пМ в анализе GROα-репортер, как описано, например, в примере 6В данного описания.

В другом из вариантов осуществления антитела по изобретению характеризуются сильным сродством к связыванию (K_D) IL-17 человека, т.е. меньше чем приблизительно 7, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5 или 4,0 пМ. Альтернативно, антитела по изобретению характеризуются K_D для IL-17 человека не больше чем приблизительно 7, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5 пМ или предпочтительно не больше чем приблизительно 4,0 пМ. Более того, антитела по изобретению предпочтительно характеризуются коэффициентом выведения k_{off} для IL-17 человека меньше чем $2 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$.

В другом из вариантов осуществления анти-IL-17-антитело по изобретению характеризуется специфическим связыванием IL-17 человека, также как и IL-17 макаки-крабоеда, в то время как связывание IL-17 мыши или крысы не превышает уровней фона. Дополнительно анти-IL-17-антитело по изобретению связывает IL-17 человека (т.е. IL-17A), но не связывает IL-17 человека B, C, D, E или F.

В одном из вариантов осуществления анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит полипептид вариабельного участка легкой цепи ("LCVR"), содержащий 3 CDR-последовательности, которые вместе присутствуют в Fab, приведенном в табл. 3 описания ниже, и которые присутствуют в антителе по изобретению в том же CDR-положении, как и в Fab, приведенном в табл. 3. Предпочтительно анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит LCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:178-243.

В другом из вариантов осуществления анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит полипептид вариабельного участка тяжелой цепи ("HCVR"), содержащий 3 CDR, которые вместе присутствуют в Fab, приведенном в табл. 2 данного описания ниже, и которые присутствуют в антителе по изобретению в том же CDR-положении, как и в Fab, приведенном в табл. 2. Предпочтительно анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит HCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121.

В другом из вариантов осуществления анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит LCVR-полипептид, содержащий 3 CDR, которые вместе присутствуют в Fab, приведенном в табл. 3 данного описания ниже, и которые присутствуют в антителе по изобретению в том же CDR-положении, как и в Fab, приведенном в табл. 3, и, кроме того, содержит HCVR-полипептид, содержащий 3 CDR, которые вместе присутствуют в Fab, приведенном в табл. 2 описания ниже, и которые присутствуют в антителе по изобретению в том же CDR-положении, как и в Fab, приведенном в табл. 2. Предпочтительно 6 CDR антитела по изобретению или его функционального фрагмента существуют вместе в Fab, приведенном в табл. 1 описания ниже, и присутствуют в антителе по изобретению в том же CDR-положении, как и в Fab, приведенном в табл. 1.

В предпочтительном из вариантов осуществления анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит (i) LCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:178-243, и (ii) HCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью, вы-

бранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121. В более предпочтительном из вариантов осуществления антитело по изобретению, содержащее LCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:178-243, кроме того, содержит HCVR-полипептид, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121, которая присутствует в Fab, приведенном в табл. 1, которая содержит конкретный LCVR, присутствующий в антителе.

В другом из вариантов осуществления моноклональное антитело по изобретению является антителом, которое может конкурировать за связывание IL-17 человека или части IL-17 человека с конкурирующим антителом, где конкурирующее антитело содержит два полипептида с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO:241 и 118.

В другом из вариантов осуществления LCVR-полипептид антис-IL-17 моноклонального антитела по изобретению содержит 1, 2 или 3 пептида, предпочтительно 3 пептида, выбранных из группы, состоящей из пептидов с последовательностью, как показано в (a) SEQ ID NO:122-149; (b) SEQ ID NO:150-167 и (c) SEQ ID NO:168-177 (т.е. один пептид из (a), один пептид из (b) и один пептид из (c) для антитела, содержащего 3 указанных пептида). Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:122-149, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL1. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:150-167, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL2. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:168-177, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL3.

В другом из вариантов осуществления HCVR-полипептид антис-IL-17 моноклонального антитела по изобретению содержит 1, 2 или 3 пептида, предпочтительно 3 пептида, выбранных из группы, состоящей из пептидов с последовательностью, как показано в (a) SEQ ID NO:11-28; (b) SEQ ID NO:29-32 и (c) SEQ ID NO:33-55 и 261 (т.е. один пептид из (a), один пептид из (b) и один пептид из (c) для антитела, содержащего 3 указанных пептида). Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:11-28, когда присутствует в указанном антителе, находится в CDRH1. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:29-32, когда присутствует в указанном антителе, находится в CDRH2. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:33-55 и 261, когда присутствует в указанном антителе, находится в CDRH3.

Настоящее изобретение, кроме того, обеспечивает антис-IL-17 моноклональное антитело, содержащее шесть пептидов, выбранных из группы, состоящей из пептидов с последовательностью, как показано в (a) SEQ ID NO:122-149; (b) SEQ ID NO:150-167; (c) SEQ ID NO:168-177; (d) SEQ ID NO:11-28; (e) SEQ ID NO:29-32 и (f) SEQ ID NO:33-55 и 261 (т.е. один пептид от каждого из (a-f)); предпочтительно шесть пептидов существуют в Fab, приведенном в табл. 1 описания. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:122-149, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL1. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:150-167, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL2. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:168-177, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL3. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:11-28, когда присутствует в указанном антителе, находится в CDRH1. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:29-32, когда присутствует в указанном антителе, находится в CDRH2. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:33-55 и 261, когда присутствует в указанном антителе, находится в CDRH3.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к антис-IL-17 моноклональному антителу,ющему шесть пептидов с последовательностями, как показано в SEQ ID NO:247, 248, 249, 244, 245 и 246. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:247, находится в CDRL1. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:248, находится в CDRL2. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:249, находится в CDRL3. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:244, находится в CDRH1. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:245, находится в CDRH2. Пептид с последовательностью, показанной в SEQ ID NO:246, находится в CDRH3.

Анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению может содержать или состоять из интактного антитела (т.е. полноразмерного), по существу интактного антитела или его антигенсвязывающей части, например Fab-фрагмента, F(ab')₂-фрагмента или одноцепочечного Fv-фрагмента. Более того, антитело по изобретению может быть помечено обнаруживаемой меткой, иммобилизированным на твердой фазе и/или коньюгированным с гетерологичным соединением, например, энзимом, токсином или молекулой полизиленгликоля.

В другом из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к способу получения анти-IL-17 моноклонального антитела по изобретению, содержащему поддержание клетки-хозяина по изобретению (т.е. клетка-хозяин, которая была трансформирована, преобразована или инфицирована вектором (или векторами) по изобретению, экспрессирующая антитело по изобретению) в условиях, подходящих для экспрессии моноклонального антитела по изобретению, при помощи которого такое антитело экспрессируется. Способ, кроме того, может содержать шаг выделения моноклонального антитела по изобретению из клетки или предпочтительно из культуральной среды, в которой выращивали клетку.

Предполагают диагностическое применение антитела по изобретению. В одном из диагностических применений настоящее изобретение обеспечивает способ определения уровней IL-17-протеина в образ-

це, содержащий воздействие на тестируемый образец анти-IL-17-антителом по изобретению в условиях связывания и определение специфического связывания антитела с образцом. Анти-IL-17-антитело по изобретению может быть использовано, чтобы определить уровни IL-17 в тестируемых образцах путем сравнивания значений тестируемого образца со стандартной кривой, полученной с помощью связывания указанного антитела с образцами с известными количествами IL-17. Кроме того, изобретение обеспечивает набор, содержащий антитело по изобретению и предпочтительно инструкцию по использованию антитела для обнаружения IL-17-протеина в образце.

Изобретение относится к композиции, предпочтительно фармацевтической композиции, содержащей анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению. Фармацевтическая композиция по изобретению содержит фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель и/или разбавитель. В указанной фармацевтической композиции анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению является единственным активным ингредиентом. Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит гомогенную или по существу гомогенную популяцию анти-IL-17 моноклонального антитела по изобретению. Композиция для терапевтического использования является физиологически совместимой, стерильной и может быть лиофилизированной и необязательно снабженной подходящим разбавителем.

Изобретение относится к способу ингибиования по крайней мере одной биологической активности IL-17 у животного, предпочтительно у млекопитающего, более предпочтительно у человека, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества или нейтрализующего IL-17 количества анти-IL-17 моноклонального антитела по изобретению указанному животному. Изобретение, кроме того, относится к способу лечения заболевания или нарушения, улучшаемого нейтрализацией или противодействием биологической активности IL-17, например ингибирование трансдукции сигналов, обусловленной связыванием IL-17 с его рецептором, который содержит введение пациенту (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества или нейтрализующего IL-17 количества моноклонального антитела по изобретению.

Изобретение относится к анти-IL-17 моноклональному антителу по изобретению для использования для производства лекарственного средства для введения млекопитающему, предпочтительно человеку, для лечения, например, аутоиммунных нарушений или воспалительных нарушений, или клеточно-пролиферативных нарушений.

Кроме того, изобретение относится к изделию, содержащему упаковочный материал и антитело по изобретению, содержащееся в указанном упаковочном материале, где упаковочный материал содержит упаковочный вкладыш, в котором указывает, что антитело специфически нейтрализует активность IL-17 или снижает уровень функционального IL-17, присутствующего в системе.

Изобретение, кроме того, относится к выделенным молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующей антитело по изобретению или его легкую или тяжелую цепь; вектор (или векторы), содержащий указанную нуклеиновую кислоту, необязательно функционально связанную с контрольными последовательностями, которые распознаются клеткой-хозяином, трансформированной вектором; клетку-хозяина, содержащую такой вектор; процесс продуцирования антитела по изобретению, который включает культивирование клетки-хозяина таким образом, чтобы экспрессировать нуклеиновую кислоту и, необязательно, восстанавливая антитело из культуральной среды клетки-хозяина.

Изобретение, кроме того, относится к выделенным молекулам нуклеиновой кислоты, кодирующей IL-17 макаки-крабоеда (SEQ ID NO:253) или IL-17 кролика (SEQ ID NO:251); IL-17-протеин, кодируемый нуклеиновой кислотой обезьяны или кролика (SEQ ID NO:10 или 9 соответственно); векторы, содержащие указанную молекулу нуклеиновой кислоты; клетку-хозяина, содержащую указанный вектор; и процесс продуцирования IL-17 макаки-крабоеда или IL-17 кролика.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показано выравнивание аминокислотной последовательности членов семейства IL-17-протеинов человека (IL-17, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F).

На фиг. 2 показано выравнивание аминокислотной последовательности IL-17 из человека, кролика, крысы, макаки-крабоеда и мышиных видов.

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к химерным, гуманизированным или полностью человеческим анти-IL-17 моноклональным антителам или их антигенсвязывающим частям, способным нейтрализовать или противодействовать активности IL-17 *in vitro* и/или *in vivo*. Предпочтительно такие антитела по изобретению, кроме того, отличаются тем, что значение IC₅₀ составляет меньше приблизительно 600 или 560 пМ в, например, IL-8-репортер или GRO α -репортер анализе (см., например, пример 6) и/или предпочтительно имеют сильное средство к связыванию IL-17 меньше чем 4 пМ. Антитела по изобретению, кроме того, отличаются тем, что специфически связывают IL-17 человека или макаки-крабоеда (SEQ ID NO:1 и 10 соответственно), но не связывают IL-17 мыши или крысы (SEQ ID NO:7 и 8 соответственно). Антигенный эпитоп, с которым моноклональные антитела по изобретению связываются, является нелинейным эпитопом IL-17 человека (и обезьяны) и содержит остатки DGNVDYH (SEQ ID NO:276) IL-17. Антитело по изобретению производит контакт с DGNVDYH (SEQ ID NO:276) пептидом, если он находится в контексте полноразмерного IL-17.

Определения

"Интерлейкин 17", также указанный как "IL-17" или "IL-17A", является 20-30 кД гликозилированным гомодимерным протеином. Ген IL-17 человека кодирует 155-ти аминокислотный протеин, который имеет 19-ти аминокислотную сигнальную последовательность и 136-ти аминокислотный зрелый сегмент. Аминокислотная последовательность IL-17 человека на 62,5 и 58% идентична аминокислотным последовательностям мыши и крысы соответственно, как показано на фиг. 2. Аминокислотная последовательность IL-17 человека на 97,4% идентична последовательности интерлейкина-17 макаки-крабоеда.

Полноразмерное антитело в том виде, в котором оно встречается в природе, представляет собой молекулу иммуноглобулина, которая состоит из четырех пептидных цепей, две тяжелые (H) цепи (приблизительно 50-70 кД при полной длине) и две легкие (L) цепи (приблизительно 25 кД при полной длине), взаимосвязанных дисульфидными мостиками. Аминоконцевая часть каждой цепи включает вариабельный участок из приблизительно 100-110 или более аминокислот, которые в основном отвечают за распознавание антигенов. Карбоксиконцевая часть каждой цепи определяет константный участок, главным образом, отвечающий за функцию эффектора.

Легкие цепи классифицируют как каппа или лямбда и они характеризуются конкретным константным участком. Каждая легкая цепь состоит из вариабельного участка N-концевой легкой цепи (в данной заявке "LCVR") и константного участка легкой цепи, состоящего из одного домена, CL. Тяжелые цепи классифицируют как гамма, мю, альфа, дельта или эпсилон, и они определяют изотип антитела, такой как IgG, IgM, IgA, IgD и IgE, соответственно, и несколько из них могут быть дополнительно разделены на подклассы (изотипы), например IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ и IgA₂. Каждый тип тяжелой цепи характеризуется конкретным константным участком. Каждая тяжелая цепь состоит из вариабельного участка N-концевой тяжелой цепи (в данной заявке "HCVR") и константного участка тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов (CH1, CH2 и CH3) для IgG, IgD и IgA и 4 доменов (CH1, CH2, CH3 и CH4) для IgM и IgE.

Участки HCVR и LCVR могут быть дополнительно разделены на участки гипервариабельности, названные гипервариабельными участками (CDR), перемежающиеся с более консервативными участками, названными каркасными участками (FR). Каждый HCVR и LCVR состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных в следующем порядке от аминоконца к карбоксиконцу: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Для полноразмерного антитела по изобретению легкие цепи после FR4 предпочтительно содержат полипептид с последовательностью, указанной в SEQ ID NO:277. Для полноразмерного антитела по изобретению тяжелые цепи после FR4 предпочтительно содержат полипептид с последовательностью, указанной в SEQ ID NO:278. В данной заявке 3 CDR тяжелые цепи обозначены как "CDRH1, CDRH2 и CDRH3", а 3 CDR легкой цепи обозначены как "CDRL1, CDRL2 и CDRL3". CDR содержат большинство остатков, которые образуют специфические взаимодействия с антигеном. Нумерацию и позиционирование CDR-аминокислотных остатков в пределах HCVR и LCVR участков осуществляют по изобретению с хорошо известной номенклатурой Кэбота.

Термин "антитело" в связи с анти-IL-17 моноклональным антителом по изобретению (либо упрощенно, "моноклональное антитело по изобретению"), как используется в данной заявке, относится к моноклональному антителу. "Моноклональное антитело", как используется в данной заявке, относится к антителу грызуна, предпочтительно к антителу мыши, химерному антителу, гуманизированному антителу или полностью человеческому антителу, если в данной заявке не указано иное. Моноклональные антитела по изобретению могут быть получены с использованием, например, гибридомных методик, хорошо известных из уровня техники, а также рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий или комбинаций таких технологий или других технологий, хорошо известных из уровня техники. Термин "моноклональное антитело", как его используют в данной заявке, не ограничивается антителами, полученными с помощью гибридомной технологии. "Моноклональное антитело" относится к антителу, полученному из единой копии или клона, включая, например, любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу его получения. "Моноклональное антитело" может быть интактным антителом (содержащим полный или полноразмерный Fc-участок), по существу интактным антителом, частью или фрагментом антитела, содержащими антигенсвязывающую часть, например Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент или F(ab')₂-фрагмент мышного антитела или химерного, гуманизированного или человеческого антитела. "Fab"-фрагмент содержит вариабельный и константный домен легкой цепи и вариабельный домен и первый константный домен (CH1) тяжелой цепи. "F(ab')₂-фрагменты антитела содержат пару Fab-фрагментов, которые в основном ковалентно связаны возле их карбоксиконцов шарнирными цистeinами между ними. Другие химические связывания фрагментов антител также хорошо известны из уровня техники.

Вариабельные участки каждой из пар легкая/тяжелая цепь образуют антигенсвязывающие сайты антитела. Таким образом, интактное IgG антитело имеет два сайта связывания. За исключением бифункциональных или биспецифических антител два сайта связывания являются одинаковыми. Как используется в данной заявке, "антигенсвязывающая часть", или "антигенсвязывающий участок", или "антигенсвязывающий домен" относятся, взаимозаменяя, к такой части молекулы антитела, которая содержит аминокислотные остатки, взаимодействующие с антигеном и придающие антителу его специфичность и

аффинность по отношению к антигену. Эта часть антитела включает "каркасные" аминокислотные остатки, необходимые для поддержания надлежащей конформации антигена связывающих остатков.

Предпочтительно CDR антигена связывающего участка или весь антигена связывающий участок антитела по изобретению имеет полностью мышное происхождение или по существу мышное происхождение с определенными аминокислотными остатками, измененными, например, замещенными разными аминокислотными остатками (см., например, табл. 2 и 3) с тем, чтобы оптимизировать конкретные свойства антитела, например K_D , k_{off} , IC_{50} . Предпочтительно каркасные участки антитела по изобретению имеют человеческое происхождение или по существу человеческое происхождение (по крайней мере на 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99% человеческое происхождение). Предпочтительные каркасные участки антитела по изобретению имеют следующие аминокислотные последовательности: SEQ ID NO:262 (HCVR FR1), 263 (HCVR FR2), 264 (HCVR FR3), 265 (HCVR FR4), 266 (LCVR FR1), 267 (LCVR FR2), 268 (LCVR FR3), 269 (LCVR FR4) и соответствуют номенклатуре Кэбота. В других вариантах осуществления антигена связывающий участок IL-17-антитела по изобретению может происходить из других нечеловеческих видов, включая кролика, крысу или хомяка, но не ограничиваясь ими. Альтернативно, антигена связывающий участок может происходить из человеческих видов.

Кроме того, "моно克лональное антитело", как используется в данной заявке, может быть одноцепочечным Fv-фрагментом, который может быть получен путем связывания ДНК, кодирующей LCVR и HCVR, с линкерной последовательностью (см. Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, p. 269-315, 1994). Понятно, что вне зависимости от того, указаны ли фрагменты или части, термин "антитело", как используется в данной заявке, включает такие фрагменты или части, а также одноцепочечные формы. До тех пор пока белок сохраняет способность специфического или предпочтительного связывания своей мишени (например, эпитопа или антигена), он относится к термину "антитело". Антитела могут быть гликозилированными, или не быть таковыми, и входят в рамки изобретения.

Популяция "моно克лональных антител" относится к гомогенной или по существу гомогенной популяции антител (т.е. по крайней мере приблизительно 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96%, более предпочтительно по крайней мере приблизительно 97 или 98% или еще более предпочтительно по крайней мере 99% антител в популяции будут конкурировать в анализе ELISA за тот же антиген или эпитоп, или более предпочтительно антитела являются идентичными в аминокислотной последовательности). Антитела могут быть, а могут и не быть, гликозилированными и все еще подпадать в объем изобретения. Моно克лональные антитела могут быть гомогенными, если они имеют идентичную аминокислотную последовательность, хотя они могут отличаться по посттрансляционной модификации, например паттернгликозилизации.

"Вариант" антитела относится в данной заявке к молекуле, аминокислотная последовательность которой отличается от аминокислотной последовательности "родительского" антитела путем добавления, делеции и/или замещения одного или более аминокислотных остатков в последовательности родительского антитела. В предпочтительном из вариантов осуществления вариантное антитело содержит по крайней мере одну аминокислотную (например, от одной до приблизительно десяти и предпочтительно 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) добавку, делецию и/или замещение в CDR-участках родительского антитела. Идентичность или гомологичность относительно последовательности вариантов антитела определена в данной заявке как процент аминокислотных остатков в последовательности вариантов антитела, идентичный остаткам родительского антитела, после выравнивания последовательностей и введения разрывов, при необходимости, для достижения максимального процента идентичности последовательности. Вариантное антитело сохраняет способность связывать антиген или предпочтительно эпипотоп, с которым связывается родительское антитело или предпочтительно имеет по крайней мере одно свойство или биологическую активность, которая превосходит аналогичные свойства родительского антитела. Например, антитело предпочтительно обладает более сильной аффинностью связывания, более медленной скоростью, более низким IC_{50} или повышенной способностью ингибировать биологическую активность антигена, чем родительское антитело. Вариантное антитело, представляющее особый интерес, в данной заявке является антителом, проявляющим по крайней мере приблизительно 2-кратное, предпочтительно по крайней мере приблизительно 5-кратное, 10-кратное или 20-кратное увеличение биологической активности по сравнению с родительским антителом.

"Родительское" антитело в данной заявке - это антитело, кодированное аминокислотной последовательностью, которая используется для получения варианта. Родительское антитело может иметь каркасную последовательность мышного происхождения, но предпочтительно каркасная последовательность имеет полностью или по существу человеческое происхождение. Родительское антитело может быть мышним, химерным, гуманизированным или человеческим антителом.

Термин "специфически связывает", как используется в данной заявке, относится к той ситуации, при которой один участник пары специфического связывания не связывает в значительной степени молекулы, отличные от его партнера (партнеров) по специальному связыванию. Термин также применим, когда, например, антигена связывающий домен антитела по изобретению является специфическим для конкретного эпипотопа, который переносится рядом антигенов, в таком случае специфическое антите-

ло, имеющее антигенсвязывающий домен, будет способно к специальному связыванию различных антигенов, несущих эпипот. Соответственно, моноклональное антитело по изобретению специфически связывает IL-17 человека (т.е. IL-17A), в то время как оно специфически не связывает человеческие IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F. Более того, моноклональное антитело по изобретению специфически связывает IL-17 человека и IL-17 макаки-крабоеда, но специфически не связывает IL-17 крысы или IL-17 мыши. Далее, моноклональное антитело по изобретению специфически связывает нелинейный или конформационный эпипот IL-17 человека, содержащий аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276), но не связывает эпипот IL-17 человека, который не содержит аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276).

Термин "предпочтительно связывает", как используется в данной заявке, относится к ситуации, в которой антитело связывает специфический антиген по крайней мере приблизительно на 20% больше, предпочтительно по крайней мере приблизительно на 50% и в 2, 20, 50 или 100 раз больше, чем оно связывает иной антиген в соответствии с измерениями, проведенными по методикам, известным из уровня техники, например конкурентного анализа ELISA или K_D измерений при помощи анализов BIACORE или KINEXA. Антитело может предпочтительно связывать один эпипот в пределах антигена, а не другой эпипот в пределах того же самого антигена. Соответственно, антитело по изобретению предпочтительно связывает IL-17 человека, а не IL-17 кролика.

Термин "эпипот" относится к той части молекулы, которая способна распознаваться и связываться с антителом в одном или более антигенсвязывающих участках антитела. Эпипоты часто состоят из химически активных поверхностных групп молекул, таких как аминокислоты или сахарные боковые цепи, и обладают специфическими трехмерными структурными характеристиками, а также специфическими зарядовыми характеристиками. Под "ингибирующим эпипотом" и/или "нейтрализующим эпипотом" подразумевается эпипот, который в контексте интактной антигенной молекулы и при связывании антителом, специфическим к эпипоту, приводит к утрате или к уменьшению биологической активности молекулы или организма, который содержит молекулу, *in vivo* или *in vitro*.

Термин "эпипот", как используется в данной заявке, кроме того, относится к части полипептида, которая обладает антигенной и/или иммуногенной активностью у животного, предпочтительно млекопитающего, например мыши или человека. Термин "антигенный эпипот", как используется в данной заявке, определяется как часть полипептида, с которой может специфически связываться антитело, определенная любым способом, хорошо известным из уровня техники, например при помощи традиционного иммунного анализа. Антигенные эпипоты не обязательно должны быть иммуногенными, но могут также быть иммуногенными. "Иммуногенный эпипот", как используется в данной заявке, определяется как часть полипептида, который вызывает отклик антитела у животного, как устанавливается любым способом, известным из уровня техники. "Нелинейный эпипот" или "конформационный эпипот" содержат несмежные полипептиды (или аминокислоты) в пределах антигенного протеина, с которым антитело, специфическое к эпипоту, связывается.

Выражения "биологическое свойство" или "биологическая характеристика" или термины "активность" или "биоактивность" по отношению к антителу по изобретению используются в данной заявке как взаимозаменяемые и включают, но не ограничиваются приведенными, эпипот/антигеннюю аффинность и специфичность, способность нейтрализовать или быть антагонистом активности IL-17 *in vivo* или *in vitro*, IC_{50} , стабильность антитела и иммуногенные свойства антитела *in vivo*. Остальные идентифицируемые из уровня техники биологические свойства или характеристики антитела включают, например, перекрестную реактивность (т.е. с нечеловеческими гомологами пептида-мишени или с остальными протеинами или мишениями, в общем), и способность сохранять высокие уровни экспрессии протеина в клетках млекопитающих. Вышеуказанные свойства или характеристики могут наблюдаться, измеряться или оцениваться с использованием методик, признанных в уровне техники, включая, но не ограничиваясь приведенными, анализ ELISA, конкурентный анализ ELISA, BIACORE или анализ поверхностного плазмонного резонанса KINEXA, анализы нейтрализации *in vitro* или *in vivo* без ограничений, рецепторного связывания, продуцирования и/или секреции цитокина или фактора роста, сигнальную трансдукцию и иммуногистохимию срезов тканей, полученных из различных источников, включая человека, примата или любой другой источник.

Термин "ингибирировать" или "нейтрализовать", как используется в данной заявке, по отношению к активности антитела по изобретению, означает способность в значительной степени противодействовать, препятствовать, предотвращать, ограничивать, замедлять, прерывать, уничтожать, прекращать, уменьшать или обращать, например, развитие или тяжесть того, что ингибируют, включая, но не ограничиваясь вышеупомянутыми, биологическую активность (например, активность IL-17) или свойство, заболевание или состояние. Ингибирирование или нейтрализация активности IL-17 в результате связывания антитела по изобретению с IL-17 составляет предпочтительно по крайней мере приблизительно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% или выше.

Термин "выделенный" при использовании по отношению к нуклеиновой кислоте или протеину (например, антителу) относится к молекуле нуклеиновой кислоты или протеину, которые идентифицируют и отделяют по крайней мере от одного контаминаントного вещества, с которым он обычно связан в природном источнике. Предпочтительно "выделенное антитело" является антителом, которое в значитель-

ной степени свободно от других антител, обладающих отличной антигенной специфичностью (например, фармацевтические композиции по изобретению содержат выделенное антитело, которое специфически связывает IL-17 и, по существу, свободно от антител, которые специфически связывают антигены, отличные от IL-17).

Термины "Кэбот-номенклатура" и "Кэбот-маркировка" используются в данной заявке как взаимозаменяемые. Данные термины, признанные в данной области, относятся к системе нумерации аминокислотных остатков, которые являются более вариабельными (т.е. гипервариабельными), чем остальные аминокислотные остатки в вариабельных участках тяжелой и легкой цепи антитела (Kabat et al. Ann. NY Acad. Sci., 190:382-93 (1971); Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242 (1991)).

Полинуклеотид является "функционально связанным", если он имеет функциональные связи с другим полинуклеотидом. Например, промотор или энхансер функционально связаны с кодирующей последовательностью, если они влияют на транскрипцию последовательности. Пептид "функционально связан" с другим пептидом, если полинуклеотиды, кодирующие их, связаны функционально, предпочтительно, если они находятся в той же открытой рамке считывания.

Термины "индивиду", "индивидуум" и "пациент" в данной заявке используются как взаимозаменяемые и относятся к млекопитающему, включая, но не ограничиваясь приведенными, мышей, обезьян, людей, млекопитающих сельскохозяйственных животных, млекопитающих спортивных животных и млекопитающих комнатных животных; предпочтительно термин относится к людям. В определенном из вариантов осуществления индивидуум, предпочтительно млекопитающее, предпочтительно человек, дополнительно характеризуется заболеванием или расстройством, или состоянием, которые могут быть улучшены путем уменьшения биоактивности IL-17.

Термин "вектор" включает молекулу нуклеиновой кислоты, способную транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она связана, включая плазмиды и вирусные векторы, но не ограничиваясь ими. Определенные векторы способны к автономной репликации в клетке-хозяине, в которую они введены, в то время как остальные векторы могут быть интегрированы в геном клетки-хозяина и, таким образом, реплицированы наряду с геномом-хозяином. Более того, определенные векторы способны направлять экспрессию генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы имеют в данной заявке название "векторы рекомбинантной экспрессии" (или, упрощенно, "векторы экспрессии"), а иллюстративные векторы хорошо известны из уровня техники.

Как используется в данной заявке, выражения "клетка", "клетка-хозяин", "линия клеток" и "клеточная культура" используются как взаимозаменяемые и включают индивидуальную клетку или клеточную культуру, являющиеся реципиентом любого выделенного полинуклеотида по изобретению или любого рекомбинантного вектора (любых рекомбинантных векторов), которые содержат последовательность, кодирующую HCVR, LCVR или моноклональное антитело по изобретению. Клетки-хозяева включают потомство индивидуальной клетки-хозяина, и потомство может не обязательно быть полностью идентичным (по морфологии или полному ДНК комплементу) оригинальной родительской клетке из-за природных, случайных или преднамеренных мутаций и/или изменений. Клетка-хозяин включает клетки, трансформированные, трансдуцированные или инфицированные рекомбинантным вектором, или моноклональное антитело, которое экспрессирует полинуклеотид по изобретению или его легкую или тяжелую цепь. Клетка-хозяин, которая содержит рекомбинантный вектор по изобретению (как стабильно включенный в хромосом-хозяин, так и не включенный), также может называться "рекомбинантной клеткой-хозяином". Предпочтительными клетками-хозяевами для использования в изобретении являются CHO клетки (например, ATCC CRL-9096), NS0 клетки, SP2/0 клетки, COS клетки (ATCC, например, CRL-1650, CRL-1651) и HeLa (ATCC CCL-2). Дополнительные клетки-хозяева для использования в изобретении включают растительные клетки, дрожжевые клетки, другие клетки млекопитающих и прокариотные клетки.

Характеристика антител

Настоящее изобретение относится к выделенным, моноклональным антителам, которые специфически связываются с IL-17 человека (т.е. IL-17A) с высокой аффинностью. Антитела по изобретению представляют собой предпочтительно химерные, гуманизированные или человеческие антитела или их антигенсвязывающие части. К тому же, антитела по изобретению нейтрализуют или противодействуют по крайней мере одной биологической активности IL-17 *in vivo* и/или *in vitro*. Специфическое связывание анти-IL-17 моноклонального антитела по изобретению (включая его антигенсвязывающие части) с IL-17 позволяет использовать указанное антитело как терапевтический агент для IL-17-ассоциированных заболеваний и расстройств, т.е. состояний, заболеваний или расстройств, которые могут быть улучшены путем ингибирования биологической активности IL-17.

Антигенный эпитоп IL-17, с которым антитела по изобретению связываются, является нелинейным эпипотопом, который содержит аминокислоты ADGNVDYHNM (SEQ ID NO:275), более предпочтительно аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276) IL-17 человека. Антитела, которые связывают указанный эпипотоп, специфически или предпочтительнее связывают IL-17 человека и IL-17 макаки-крабоеда по сравнению с их связыванием с IL-17 мыши или IL-17 крысы. Моноклональные антитела по изобретению

связывают IL-17 человека по крайней мере в 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 раз больше (например, большая аффинность или большая специфичность), чем с которой оно связывает IL-17 мыши или IL-17 крысы; более предпочтительно по крайней мере в 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 или 600 раз больше, чем с которой оно связывает IL-17 мыши или IL-17 крысы, еще более предпочтительно он не связывает IL-17 мыши или IL-17 крысы при уровнях, превосходящих фоновые уровни, как определено, например, с помощью ELISA анализа, или конкурентного ELISA анализа, или значений K_D в BIACORE или KINEXA анализе.

В преимущественном из вариантов осуществления изобретение относится к анти-IL-17 моноклональному антителу, которое обладает сильным сродством к связыванию IL-17 человека, т.е. связывает IL-17 человека или его часть, содержащую DGNVDYH (SEQ ID NO:276) [т.е. антитело связывает DGNVDYH (SEQ ID NO:276)-полипептид], с аффинностью связывания (K_D) для IL-17 человека менее чем приблизительно 7, 6,5 или 6 пМ, предпочтительно менее чем приблизительно 5,5, 5 или 4,5 пМ и более предпочтительно менее чем приблизительно 4 пМ. Альтернативно, антитела по изобретению характеризуются K_D для IL-17 человека не больше чем приблизительно 7, 6,5 или 6 пМ, предпочтительно не больше чем приблизительно 5,5, 5 или 4,5 пМ и более предпочтительно не больше чем приблизительно 4 пМ. Аффинности антител могут быть определены так, как описано в примерах, приведенных ниже в тексте данной заявки, или с использованием любого пригодного способа, доступного из уровня техники. Предпочтительно анти-IL-17-антитела по изобретению, которые обладают сильным сродством к связыванию, как описано выше, также связывают нелинейный эпитоп IL-17 человека, который содержит аминокислоты ADGNVDYHMN (SEQ ID NO:275), более предпочтительно аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276), где антитело осуществляет связывание с полипептидом DGNVDYH (SEQ ID NO:276).

В одном из вариантов осуществления антитела по изобретению обладают коэффициентом выведения (k_{off}) для IL-17 человека менее чем 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} или $2 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$. В предпочтительном осуществлении антитела по изобретению, характеризующиеся наличием сильного сродства к связыванию IL-17 человека, как описано выше (K_D менее чем приблизительно 7 или 6 пМ, предпочтительно менее чем приблизительно 5 или 4,5 пМ и более предпочтительно менее чем приблизительно 4 пМ), также имеют коэффициент выведения (k_{off}) для IL-17 человека менее чем 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} или $2 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ и еще более предпочтительно также связывают нелинейный эпитоп IL-17 человека, который содержит аминокислоты ADGNVDYHMN (SEQ ID NO:275), более предпочтительно аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276) IL-17 человека.

В другом из вариантов осуществления антитела по изобретению имеют IC_{50} менее чем 1 нМ, 900, 800, 700, 650, 600, 560, 550 или 500 пМ в, например, анализе IL-8-репортер *in vitro* или менее чем приблизительно 560 пМ в анализе GRO α -репортер (см. пример 6). В предпочтительном осуществлении антитела по изобретению характеризуются обладанием сильного сродства к связыванию IL-17 человека, как описано выше (K_D менее чем приблизительно 7 или 6 пМ, предпочтительно менее чем приблизительно 5 или 4,5 пМ и более предпочтительно менее чем приблизительно 4 пМ) и также имеют значение IC_{50} , составляющее менее чем 1 нМ, 900, 800, 700, 650, 600, 560, 550 или 500 пМ в, например, анализе IL-8-репортер *in vitro* или менее чем приблизительно 560 пМ в анализе GRO α -репортер и еще более предпочтительно также имеют коэффициент выведения (k_{off}) для IL-17 человека менее чем 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} или $2 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$, и еще более предпочтительно также связывают нелинейный эпитоп IL-17 человека, который содержит аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276) IL-17 человека, где антитело связывает полипептид DGNVDYH (SEQ ID NO:276).

Более предпочтительным из вариантов осуществления по изобретению является анти-IL-17-антитело, содержащее аминокислотную последовательность легкой цепи, состоящую из SEQ ID NO:279, и аминокислотную последовательность тяжелой цепи, состоящую из SEQ ID NO:280. Предпочтительно это антитело содержит две идентичные легкие цепи и две идентичные тяжелые цепи. Предпочтительно легкая цепь с аминокислотной последовательностью, как показано в SEQ ID NO:279, закодирована нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO:281 (включая сигнальную последовательность) или SEQ ID NO:283 (без сигнальной последовательности). Предпочтительно тяжелая цепь с аминокислотной последовательностью, как показано в SEQ ID NO:280, закодирована нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, указанную в SEQ ID NO:282 (включая сигнальную последовательность) или SEQ ID NO:284 (без сигнальной последовательности).

Моноклональные антитела ("mAb") могут быть получены с использованием гибридомного способа, хорошо известного из уровня техники (см., например, Kohler et al. *Nature*, 256:495, 1975) или могут быть получены при помощи рекомбинантных ДНК способов (например, как в патенте США № 4816567). В общем, гибридому можно получить путем слияния подходящих иммортальных клеточных линий (например, миеломной линии клеток, таких как SP2/0) с клетками, производящими антитела иммунизированного животного. Клетки, производящие антитела, предпочтительно клетки селезенки или лимфатических узлов, получают от животных, иммунизированных представляющим интерес антителом. Слитые клетки (гибридомы) могут быть выделены с использованием селективных условий культивирования и клонированы путем серийных разведений. Культуральную среду, в которой выращивают гибридомные

клетки, оценивают на предмет продуцирования моноклональных антител, направленных против антигена. Предпочтительно специфичность связывания mAb, редуцированных гибридомными клетками, оценивают путем иммунного осаждения или анализа связывания *in vitro*, такого как радиоиммунный анализ или ELISA. Клетки, которые продуцируют антитела с желаемыми связующими свойствами, могут быть отобраны при помощи подходящего скринингового анализа. Способы такой изоляции и скрининга хорошо известны из уровня техники.

Могут быть использованы другие подходящие способы продуцирования или выделения антител согласно изобретению, включая человеческие или искусственные антитела, включая, например, способы, которые отбирают рекомбинантное антитело (например, одноцепочечный Fv или Fab) из библиотеки, или которые зависят от иммунизации трансгенных животных (например, мышей), способных продуцировать набор человеческих антител (см., например, Jakobovits et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551-2555, 1993; Jakobovits et al. Nature, 362:255-258, 1993; патент США № 5545806, 5545807).

Одноцепочечные антитела и химерные, гуманизированные или приматизированные (CDR-привитые) антитела, а также химерные или CDR-привитые одноцепочечные антитела и подобные им антитела, содержащие полученные из различных источников части, также охватываются данным изобретением и термином "антитело". Различные части этих антител могут быть соединены вместе химически при помощи традиционных методик, синтетически или могут быть получены как родственный протеин с использованием методов генной инженерии. Например, нуклеиновые кислоты, которые кодируют химерную или гуманизированную цепь, могут быть экспрессированы для продуцирования родственного протеина. См., например, патент США № 4816567; европейский патент № 125023 B1; патент США № 4816397; европейский патент № 120694 B1; WO 86/01533; европейский патент № 194276 B1; патент США № 5225539; европейский патент № 239400 B1 и патенты США №№ 5585089 и 5698762.

Дополнительно функциональные части антител (т.е. антигенсвязывающие фрагменты), включая антигенсвязывающую часть химерных, гуманизированных, приматизированных или одноцепочечных антител, могут также быть получены и попадать в объем изобретения. Преимущественные функциональные части сохраняют антигенсвязывающую функцию соответствующего полноразмерного антитела. Особенно предпочтительные функциональные фрагменты сохраняют способность к ингибированию одной или более функций или биологических активностей, характерных для зрелого IL-17 млекопитающих, предпочтительно IL-17 человека, таких как активность связывания, сигнальная активность и/или стимулирование клеточного отклика. Например, в одном из вариантов осуществления функциональный фрагмент может ингибировать взаимодействие зрелого IL-17 с его рецептором и/или может ингибировать одну или более опосредованных рецептором функций.

Части антитела, способные к связыванию IL-17 человека, включают, но не ограничиваются приведенными, фрагменты Fv, Fab, Fab' и F(ab')₂ и охватываются изобретением. Такие фрагменты могут быть получены путем ферментного расщепления или при помощи рекомбинантных методик. Например, расщепление папаином или пепсином может привести к образованию Fab или F(ab')₂ фрагментов соответственно. Папаиновая ферментация антител приводит к образованию двух идентичных антигенсвязывающих фрагментов, называемых "Fab"-фрагментами, каждый с природным антигенсвязывающим сайтом. Fab-фрагмент также содержит константный домен легкой цепи и первый константный домен (CH1) тяжелой цепи. Результатом пепсиновой обработки является F(ab')₂-фрагмент, который имеет два антигенсвязывающих сайта и является все еще способным к перекрестному связыванию антигена.

Наименьшим антигенсвязывающим фрагментом является "Fv", который содержит полный антиген-распознающий и антигенсвязывающий сайт. Этот участок состоит из димера одного вариабельного домена тяжелой и одного вариабельного домена легкой цепей в плотном, но нековалентном, соединении. Он находится в такой конфигурации, что три CDR каждого вариабельного домена взаимодействуют, чтобы определить антигенсвязывающий сайт на поверхности V_H-V_L-димера. Вместе шесть CDR предоставляют антителу антигенсвязывающую специфичность. Для преодоления тенденции нековалентно связанных доменов HCVR и LCVR в Fv диссоциировать при совместной экспрессии в клетке-хозяине может быть сконструирован так называемый одноцепочечный (sc) Fv фрагмент (scFv), в котором присутствуют гибкие и соразмерно длинные полипептидные связи С-концевого HCVR с N-концевого LCVR или С-концевого LCVR с N-концевым HCVR. Наиболее часто используемым линкером является состоящий из 15-остатков (Gly₄Ser)₃-пептид. Для обзора sFv см. Pluckthun в The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg и Moore eds., Springer-Verlag, New York, p. 269-315 (1994). Антитела также могут быть получены в различных усеченных формах с использованием генов антител, в которых один или более стоп-кодонов были введены над природным стоп-сайтом. Например, может быть разработан химерный ген, кодирующий F(ab')₂ часть тяжелой цепи, для включения ДНК последовательностей, кодирующих домен CH₁ и шарнирный участок тяжелой цепи.

Было доказано, что отбор фрагментов антител из библиотек при помощи технологий обогащения, таких как фаговый дисплей (Matthews D.J. and Wells J.A. Science, 260:1113-7, 1993), рибосомный дисплей (Hanes et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 95:14130-5, 1998), бактериальный дисплей (Samuelson P. et al. Journal of Biotechnology, 96:129-54, 2002) или дрожжевой дисплей (Kieke M.C. et al. Protein Engineering, 10:1303-10, 1997) представляют собой успешные альтернативы классической гибридомной технологии

(последние обзоры: Little M. et al. Immunology Today, 21:364-70, 2000).

Варианты антител

Моноклональное антитело мыши или антитело человека (полученное, например, у трансгенных мышей), выведенное против IL-17, может быть родительским антителом. Родительское антитело может быть дополнительно изменено для создания химерной или гуманизированной формы антитела с использованием способов, хорошо известных из уровня техники, например ПЦР мутагенеза. Такие химерные, гуманизированные или иным способом измененные антитела могут служить родительскими антителами для дополнительных вариаций или мутагенеза. Родительские антитела по изобретению могут быть дополнительно мутированы, например, в пределах CDR домена (доменов) (см., например, табл. 2 и 3) для создания вариантного антитела с оптимизированными свойствами, представляющими интерес, например аффинность связывания (низкий K_D), IC_{50} , специфичность, предпочтительность связывания и т.д. Предпочтительно свойства, представляющие интерес в вариантном антителе, являются усовершенствованными по сравнению с такими же свойствами в родительском антителе. Вариант антитела с аминокислотными замещениями является предпочтительным и имеет по крайней мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислотных остатков, удаленных из молекулы родительского антитела, и другой остаток вставлен на их место. Сайты наибольшего интереса для заместительного мутагенеза включают CDR участки, но FR изменения также охватываются. Предпочтительными являются консервативные аминокислотные замещения, хотя для более существенных изменений могут быть введены неконсервативные аминокислотные замещения, а полученные антитела, представляющие интерес, подвергнуты скринингу.

Подходящим для получения заместительных вариантов родительского антитела способом является созревание аффинности с использованием фагового дисплея. Кратко, молекула полинуклеотида, кодирующая родительское антитело, мутирует один или несколько сайтов CDR участка для создания всех возможных аминокислотных замещений в каждом сайте. Варианты антител, создающиеся таким образом, проявляются в моновалентном виде из волокнистых фаговых частиц как слияния с генным III продуктом M13, упакованным в каждой частице. Варианты фагового дисплея антител затем подвергают скринингу на предмет их биологической активности (например, связующей активности, специфичности, IC_{50}). Для идентификации сайтов CDR участка, потенциальных для модификации, могут быть получены аланиновые сканирования мутагенов для идентификации остатков CDR участков, которые вносят значительный вклад в связывание антигенов.

Альтернативно или дополнительно, эффективным может быть анализ кристаллической структуры комплекса антиген-антитело для идентификации мест контакта антитела и IL-17. Такие контактные остатки и соседние остатки являются кандидатами для замещения в соответствии с методиками, разработанными в данной заявке или известными из уровня техники. Альтернативно или дополнительно, может быть получен неспецифический мутагенез или точечный мутагенез одной или более молекул нуклеотида, кодирующими по крайней мере один CDR. Может быть получен мутагенез одной или более CDR последовательностей в одном или более положениях остатков, когда CDR функционально связан с вариабельным участком или когда CDR не связан с другой последовательностью вариабельного участка, и затем измененный CDR возвращают в вариабельный участок с использованием рекомбинантной ДНК технологии. После того как были получены такие вариантные антитела, набор вариантов подвергают скринингу, как описано в данной заявке, а антитела с лучшими свойствами в одном или более релевантных анализов могут быть отобраны для дальнейшей разработки.

Любые цистeinовые остатки, не задействованные для поддержания надлежащей конформации анти-IL-17-антитела по изобретению, могут быть замещены в основном серином для улучшения стойкости молекулы к окислению и предотвращения аберратного перекрестного связывания. Наоборот, к антителу может быть добавлена цистeinовая связь (цистеиновые связи) для улучшения его стабильности (в особенности, если антителом является фрагмент антитела, такой как Fv фрагмент).

Другой тип аминокислотного варианта антитела изменяет оригинальный паттерн гликолизации антитела. Под изменением подразумевается делеция одной или более углеводной группы, обнаруженной в антителе, и/или добавление одного или более сайтов гликолизации, которые отсутствуют в родительском антителе. Обычно гликолизация антител является N-связанной или O-связанной. N-связанная гликолизация относится к присоединению углеводной группы к боковой цепи аспарагинового остатка. Трипептидные последовательности аспарагин-X-серин и аспарагин-X-тронин, где X - любая аминокислота, за исключением пролина, являются последовательностями распознавания ферментного присоединения углеводной группы к аспарагиновой боковой цепи. Поэтому присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликолизации. O-связанная гликолизация относится к присоединению одного из сахаров N-ацеилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиламиновой кислоте, наиболее часто - к серину или тронину, хотя также может быть использован 5-гидроксипролин или 5-гидроксилизин.

Добавление сайтов гликолизации к антителу легко сопровождается замещением аминокислотной последовательности таким образом, что она содержит одну или более из вышеуказанных трипептидных последовательностей (для N-связанных сайтов гликолизации). Изменение может также быть получено путем добавления или замещения одного или более сериновых или трониновых остатков последова-

тельности оригинального антитела (для О-связанных сайтов гликозилизации).

Последовательность

Предпочтительное моноклональное антитело по изобретению содержит LCVR, содержащий пептид с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:178-243 и/или HCVR, содержащий пептид с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121. В предпочтительном осуществлении антитело по изобретению содержит LCVR, содержащий пептид с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:178-243 и, кроме того, содержит HCVR, содержащий пептид с последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121, где HCVR и LCVR, присутствующие в антителе по изобретению, вместе существуют в Fab, приведенном в табл. 1. Например, антитело по изобретению, содержащее LCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:178, предпочтительно дополнительно содержит HCVR-полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:56, 60, 68-93 и 95. К тому же антитело по изобретению, содержащее LCVR-полипептид с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:241, предпочтительно дополнительно содержит HCVR-полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:118 и 106. Специалист в данной области техники примет во внимание то, что антитела по изобретению не ограничиваются специфичными последовательностями HCVR и LCVR, приведенными в табл. 1 данной заявки, но также включают варианты этих последовательностей, которые, когда присутствуют в анти-IL-17-антителе по изобретению, сохраняют или улучшают антигенсвязывающую способность и по крайней мере одно другое функциональное свойство родительского антитела, например эпитопную специфичность и способность конкурировать с родительским антителом за связывание IL-17, значения IC₅₀ и/или K_D или k_{off} для связывания IL-17 человека.

К тому же моноклональное антитело по изобретению является антителом, которое конкурентно ингибировано от связывания IL-17 человека (или его части, содержащей DGNVDYH (SEQ ID NO:276)) конкурентным моноклональным антителом, где конкурентное моноклональное антитело содержит два полипептида с аминокислотными последовательностями, показанными в SEQ ID NO:241 (LCVR) и 118 (HCVR). Такое конкурентное ингибирование между антителами может быть измерено известными из уровня техники методами, например конкурентным ELISA анализом.

Предпочтительно антитело по изобретению, которое конкурирует с конкурентным антителом, определенным выше, дополнительно характеризуется специфическим связыванием IL-17 человека, но не связыванием IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F человека. Дополнительно антитело к тому же характеризуется специфическим связыванием IL-17 человека и IL-17 макаки-крабоеда, но не связыванием IL-17 крысы или IL-17 мыши при уровнях, больших фона.

Более предпочтительно антитело по изобретению, которое конкурирует за связывание IL-17 человека с конкурентным антителом, содержащим аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:241 и 118, дополнительно характеризуется связыванием нелинейного эпитопа IL-17 человека, содержащего аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276). Еще более предпочтительно антитело по изобретению, которое конкурирует за связывание IL-17 человека с конкурентным антителом, содержащим аминокислотные последовательности, показанные в SEQ ID NO:241 и 118, дополнительно характеризуется наличием K_D для IL-17 человека менее чем приблизительно 7, 6,5 или 6 пМ, предпочтительно менее чем приблизительно 5,5, 5 или 4,5 пМ и более предпочтительно менее чем приблизительно 4 пМ и/или характеризуется значением IC₅₀ предпочтительно в анализе IL-8-репортер *in vitro*, которое составляет менее чем 700, 650, 600, 560, 550 или 500 пМ, или значением IC₅₀ в анализе GROα-репортер *in vitro* менее чем приблизительно 560 пМ и/или имеет коэффициент выведения (k_{off}) для IL-17 человека менее чем 5×10⁻⁵, 4×10⁻⁵, 3×10⁻⁵ или 2×10⁻⁵ с⁻¹.

В одном осуществлении анти-IL-17-антитело по изобретению имеет вариабельный участок тяжелой цепи и вариабельный участок легкой цепи, где вариабельный участок тяжелой цепи содержит CDR-участки с такими аминокислотными последовательностями: CDRH1 (SEQ ID NO:244), CDRH2 (SEQ ID NO:245) и CDRH3 (SEQ ID NO:246); и/или где вариабельный участок легкой цепи содержит CDR-участки с такими аминокислотными последовательностями: CDRL1 (SEQ ID NO:247), CDRL2 (SEQ ID NO:248) и CDRL3 (SEQ ID NO:249). Предпочтительно шесть CDR антитела по изобретению существуют вместе, как в Fab, приведенном в табл. 1 данной заявки. Еще более предпочтительно CDR-участки тяжелой цепи находятся в контексте таких каркасных последовательностей: FR1 с SEQ ID NO:262, FR2 с SEQ ID NO:263, FR3 с SEQ ID NO:264 и FR4 с SEQ ID NO:265 и CDR-участки легкой цепи находятся в контексте таких каркасных последовательностей: FR1 с SEQ ID NO:266, FR2 с SEQ ID NO:267, FR3 с SEQ ID NO:268 и FR4 с SEQ ID NO:269, где порядок расположения от аминоконца является таким: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4.

Кроме того, предполагают, что анти-IL-17-антитело по изобретению содержит HCVR, содержащий CDRH1, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:11-28, и/или CDRH2, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:29-32, и/или CDRH3, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из

SEQ ID NO:33-55 и 261. В другом из вариантов осуществления анти-IL-17-антитело по изобретению содержит LCVR, содержащий CDRL1, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:122-149, и/или CDRL2, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:150-167, и/или CDRL3, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:168-177. В предпочтительном осуществлении анти-IL-17-антитело по изобретению содержит HCVR, содержащий CDRH1, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:11-28, и/или CDRH2, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:29-32, и/или CDRH3, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:33-55 и 261, и дополнительно содержит LCVR, содержащий CDRL1, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:122-149, и/или CDRL2, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:150-167, и/или CDRL3, который содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:168-177.

Композиция, содержащая CDR по изобретению, в основном будет последовательностью тяжелой или легкой цепи антитела или существенной их частью, в которой CDR расположен в местоположении в соответствии с Кэбот-нумерацией. Три CDR-участка для каждой цепи, тяжелой и легкой, обеспечены в каркасном участке как смежная последовательность, представленная следующей формулой: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4. FR1, FR2, FR3 и FR4 тяжелой цепи или легкой цепи объединены для формирования полного каркасного участка антитела при расположении в качестве смежной последовательности с CDR в указанном порядке. Предпочтительно каркасные участки антитела по изобретению имеют человеческое происхождение или по существу человеческое происхождение (т.е. больше чем приблизительно 80, 82, 85, 87, 90, 92, 95, 97%).

В гуманизированном антителе, предназначенному для терапевтического использования у людей, каркасная последовательность предпочтительно имеет полностью или по существу человеческое происхождение. Предпочтительно каркасный участок легкой цепи гуманизированного, человеческого или химерного антитела по изобретению содержит FR1 с SEQ ID NO:266, FR2 с SEQ ID NO:267, FR3 с SEQ ID NO:268 и FR4 с SEQ ID NO:269. Предпочтительно каркасный участок тяжелой цепи гуманизированного, человеческого или химерного антитела по изобретению содержит FR1 с SEQ ID NO:262, FR2 с SEQ ID NO:263, FR3 с SEQ ID NO:264 и FR4 с SEQ ID NO:265. Например, предпочтительный вариант осуществления LCVR антитела 126 по изобретению, как описано в табл. 1, 2 и 3 данной заявки, содержит (полипептиды расположены от N-конца) FR1 с SEQ ID NO:266, CDR1 с SEQ ID NO:131, FR2 с SEQ ID NO:267, CDR2 с SEQ ID NO:167, FR3 с SEQ ID NO:268, CDR3 с SEQ ID NO:168 и FR4 с SEQ ID NO:269. Полная LCVR-последовательность, функционально связанная с человеческим каппа константным участком, является такой, как показано в SEQ ID NO:274. Кроме того, предпочтительный вариант осуществления HCVR антитела 126 по изобретению содержит (порядок расположения от N-конца) FR1 с SEQ ID NO:262, CDR1 с SEQ ID NO:26, FR2 с SEQ ID NO:262, CDR2 с SEQ ID NO:30, FR3 с SEQ ID NO:264, CDR3 с SEQ ID NO:52 и FR4 с SEQ ID NO:265. Полная HCVR-последовательность, функционально связанная с Fc-участком IgG₄ человека, является такой, как показано в SEQ ID NO:273.

В одном осуществлении анти-IL-17-антитело по изобретению, где весь или часть вариабельного участка ограничена конкретной последовательностью, как показано SEQ ID NO: данной заявки (см., например, табл. 1-3), кроме того, характеризуется тем, что является химерным, гуманизированным или полностью человеческим антителом или его антигенсвязывающей частью, которое противодействует или нейтрализует по крайней мере одну активность IL-17 человека *in vivo* или *in vitro*. IL-17-антитело по изобретению, где весь или часть вариабельного участка ограничена конкретной последовательностью, как показано SEQ ID NO: данной заявки, кроме того, характеризуется специфическим связыванием IL-17 человека, но не связыванием IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F человека. Дополнительно антитело, кроме того, характеризуется специфическим связыванием IL-17 человека и IL-17 макаки-крабоеда, но не связыванием IL-17 крысы или IL-17 мыши при уровнях, превышающих фон.

Более предпочтительно такое антитело дополнительно характеризуется связыванием нелинейного эпитопа IL-17 человека, содержащего аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276), где антитело осуществляет контакт с полипептидом с SEQ ID NO:276. Еще более предпочтительно такое антитело характеризуется наличием K_D для IL-17 человека менее чем приблизительно 7, 6,5 или 6 пМ, предпочтительно менее чем приблизительно 5,5, 5 или 4,5 пМ и более предпочтительно менее чем приблизительно 4 пМ и/или характеризуется значением IC₅₀ предпочтительно в анализе IL-8-репортер *in vitro*, которое составляет менее чем 700, 650, 600, 560, 550 или 500 пМ, или значением IC₅₀ в анализе GROα-репортер *in vitro*, составляющим менее чем приблизительно 560 пМ, и/или имеет коэффициент выведения (k_{off}) для IL-17 человека менее чем 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} или 2×10^{-5} с⁻¹.

Экспрессия антител

Настоящее изобретение также направлено на линии клеток, которые экспрессируют анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению или его часть. Создание и выделение клеточных линий, продуцирующих моноклональное антитело по изобретению, могут быть выполнены с использованием стан-

дартных методик, известных из уровня техники. Предпочтительные клеточные линии включают COS, CHO, SP2/0, NS0 и дрожжи (имеющиеся в наличии в таких общественных депозитариях, как ATCC, American Type Culture Collection, Manassas, VA).

Может быть использован широкий выбор систем хозяев для экспрессии антитела по изобретению, включая прокариотные (бактериальные) и эукариотные системы экспрессии (такие как дрожжи, бакуловирус, растительные клетки, клетки млекопитающих и клетки других животных, трансгенные животные и гибридомные клетки), а также системы экспрессии фагового дисплея. Примером подходящего бактериального вектора экспрессии является pUC119, а подходящим эукариотным вектором экспрессии - модифицированный pcDNA3.1 вектор с ослабленной системой отбора dhfr. Остальные системы экспрессии антитела также известны из уровня техники и описаны в данной заявке.

Антитело по изобретению может быть получено способом рекомбинантной экспрессии генов легкой и тяжелой цепи иммуноглобулина в клетке-хозяине. Для рекомбинантной экспрессии антитела клетку-хозяина трансформируют, трансдуцируют, инфицируют и т.п. с одним или более рекомбинантными векторами экспрессии, носителями ДНК фрагментов, кодирующими легкие и/или тяжелые цепи иммуноглобулина антитела таким образом, чтобы такие легкие и/или тяжелые цепи экспрессировались в клетке-хозяине. Тяжелая цепь и легкая цепь могут быть экспрессированы независимо от различных промоторов, с которыми они функционально связаны в одном векторе, или, альтернативно, тяжелая цепь и легкая цепь могут экспрессироваться независимо от различных промоторов, с которыми они функционально связаны в двух векторах, - один из них экспрессирует тяжелую цепь, а второй - легкую. Необязательно тяжелая цепь и легкая цепь могут экспрессироваться в различных клетках-хозяевах. Предпочтительно рекомбинантные антитела выделяются в среду, в которой культивируют клетки-хозяева, из которой антитела могут быть выделены или очищены. Стандартные рекомбинантные ДНК методологии используют для получения генов легкой и тяжелой цепи антитела, для включения этих генов в векторы рекомбинантной экспрессии и для введения векторов в клетки-хозяина. Такие стандартные рекомбинантные ДНК технологии описаны, например, в Sambrook, Fritsch, and Maniatis (Eds.), Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; Ausubel et al. (Eds.) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates, 1989.

Выделенная ДНК, кодирующая HCVR участок, может быть конвертирована в ген полноразмерной тяжелой цепи путем функционального связывания ДНК, кодирующей HCVR, с другой молекулой ДНК, кодирующей константные участки тяжелой цепи (CH1, CH2 и CH3). Последовательности генов константного участка человеческой тяжелой цепи известны из уровня техники. См., например, Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242 (1991). ДНК-фрагменты, которые охватывают эти участки, могут быть получены, например, путем стандартной ПЦР-амплификации. Константный участок тяжелой цепи может быть константным участком любого типа (например, IgG, IgA, IgE, IgM или IgD), класса (например, IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄) или подкласса и любые аллотипные его варианты, как описано у Kabat (выше). Альтернативно, антигенсвязывающая часть может быть Fab-фрагментом, Fab'-фрагментом, F(ab')₂-фрагментом, Fd или одноцепочечным Fv-фрагментом (scFv). Для гена тяжелой цепи Fab-фрагмента ДНК, кодирующая HCVR, может быть функционально связана с другой молекулой ДНК, кодирующей только константный участок тяжелой цепи CH1.

Выделенная ДНК, кодирующая LCVR участок, может быть конвертирована в ген полноразмерной легкой цепи (а также в ген Fab легкой цепи) путем функционального связывания ДНК, кодирующей LCVR, с другой молекулой ДНК, кодирующей константный участок легкой цепи, CL. Последовательности генов константного участка человеческой легкой цепи известны из уровня техники. См., например, Kabat, выше. ДНК фрагменты, охватывающие эти участки, могут быть получены при помощи стандартной ПЦР-амплификации. Константный участок легкой цепи может быть константным участком каппа или лямбда.

Для создания scFv гена фрагменты ДНК, кодирующие HCVR и LCVR, функционально связаны с другим фрагментом, кодирующим гибкий линкер, например кодирующим аминокислотную последовательность (Gly₄-Ser)₃ таким образом, чтобы последовательности HCVR и LCVR могли экспрессироваться как смежный одноцепочечный протеин, где LCVR и HCVR участки соединены гибким линкером. См., Bird et al. Science, 242:423-6, 1988; Huston et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5879-83, 1988; McCafferty et al. Nature, 348:552-4, 1990.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к вектору, предпочтительно (но не ограничиваясь) к плазмиде, рекомбинантному вектору экспрессии, вектору экспрессии дрожжей или вектору экспрессии ретровируса, содержащему полинуклеотид, кодирующий моноклональное анти-IL-17 антитело по изобретению. Альтернативно, вектор по изобретению содержит полинуклеотид, кодирующий LCVR, и/или полинуклеотид, кодирующий HCVR по изобретению. Если обе последовательности, кодирующие LCVR и HCVR, находятся на одном векторе, то указанные последовательности могут транскрибироваться независимо, каждый с отдельного промотора, с которым он функционально связан. Если последовательности, кодирующие LCVR и HCVR, находятся на одном векторе и транскрибируются с одного промотора, с которым каждый из них функционально связан, то LCVR может распо-

лагаться в 5' направлении от HCVR или LCVR может располагаться в 3' направлении от HCVR, кроме того, области, кодирующие LCVR и HCVR, могут быть разделены векторе последовательностью линкера любого размера и содержания предпочтительно таким линкером, если таковой присутствует, который представляет собой полинуклеотид, кодирующий внутренний сайт входа рибосомы.

Для экспрессии антитела по изобретению ДНК, кодирующую частичную или полноразмерную легкую и/или тяжелую цепь, полученную, как описано выше, вводят в вектор экспрессии таким образом, чтобы ген был функционально связан с транскрипционными и трансляционными контрольными последовательностями. Были отобраны вектор экспрессии и контрольные последовательности экспрессии, совместимые с используемой экспрессионной клеткой-хозяином. Ген легкой цепи антитела и ген тяжелой цепи антитела могут быть введены в индивидуальные векторы или, более типично, оба гена вводят в тот же самый вектор экспрессии. Гены антитела вводят в вектор экспрессии при помощи стандартных способов. Дополнительно вектор рекомбинантной экспрессии может кодировать сигнальный пептид, который действует секреции легкой и/или тяжелой цепи анти-IL-17 моноклонального антитела из клетки-хозяина. Ген легкой и/или тяжелой цепи анти-IL-17 моноклонального антитела может быть克нирован в вектор таким образом, что сигнальный пептид является функционально связанным в каркасе к аминоконцу гена цепи антитела. Сигнальный пептид может быть сигнальным пептидом иммуноглобулина или гетерологичным сигнальным пептидом.

В дополнение к гену (генам) тяжелой и/или легкой цепи антитела рекомбинантный экспрессионный вектор по изобретению несет регуляторные последовательности, которые контролируют экспрессию гена (генов) цепи антитела в клетке-хозяине. Термин "регуляторная последовательность" предназначен для включения промоторов, энхансеров и других элементов контроля экспрессии (например, сигналы полиденилирования), при необходимости, которые контролируют транскрипцию либо трансляцию гена (генов) цепи антигена. Конструкция вектора экспрессии, включая выбор регуляторных последовательностей, может зависеть от таких факторов, как выбор клетки-хозяина, которая подлежит трансформации, уровень экспрессии желаемого протеина. Предпочтительные регуляторные последовательности для экспрессии клеток-хозяев млекопитающих включают вирусные элементы, которые направляют высокие уровни экспрессии протеинов в клетках млекопитающих, такие как промоторы и/или энхансеры, полученные из цитомегаловируса (CMV), вируса обезьяны 40 (SV40), аденоизвеста, (например, основного позднего промотора аденоизвеста (AdMLP)) и вируса полиомы.

Кроме генов тяжелой и/или легкой цепей антитела и регуляторных последовательностей, рекомбинантные экспрессионные векторы по изобретению могут включать дополнительные последовательности, такие как последовательности, регулирующие репликацию вектора в клетке-хозяине (например, начала репликации) и один или более выбираемых маркерных генов. Выбираемые маркерные гены действуют отбору клеток-хозяев, в которые был введен вектор. Например, типично, выбираемые маркерные гены придают резистентность к лекарствам, таким как G418, гигромицин или метотрексат, в клетке-хозяине, в которую был введен вектор. Преимущественные выбираемые маркерные гены включают ген дигидрофолатредуктазы (dhfr) (для использования в dhfr-минус клетках-хозяевах с отбором/амплификацией метотрексата), ген neo (для отбора G418) и глутаминсинтетазу (GS) в GS-негативной клеточной линии (такой как NS0) для отбора/амплификации.

Для экспрессии легкой и/или тяжелой цепей вектор (векторы) экспрессии, кодирующий (кодирующие) тяжелые и/или легкие цепи, вводят в клетку-хозяина при помощи стандартных технологий, например электропорации, осаждения фосфатом кальция, DEAE-декстран трансфекции, трансдукции, инфекции и т.п. Хотя теоретически возможна экспрессия антитела по изобретению как в прокариотных, так и в эукариотных клетках-хозяевах, предпочтительными являются эукариотные клетки и наиболее предпочтительными - клетки-хозяева млекопитающих, поскольку такие клетки, наиболее вероятно, собирают и выделяют надлежащим образом свернутое и иммунологически активное антитело. Преимущественные клетки-хозяева млекопитающих для экспрессии рекомбинантного антитела по изобретению включают яичники китайского хомячка (клетки СНО) (включая dhfr- минус клетки СНО, описанные в Urlaub and Chasin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4216-20, 1980), используемые с выбираемым DHFR маркером, например, как описано у Kaufman and Sharp, J. Mol. Biol., 159:601-21, 1982, NS0 миеломными клетками, COS-клетками и SP2/0-клетками. Когда векторы рекомбинантной экспрессии, кодирующие гены антитела, вводят в клетки-хозяева млекопитающих, то антитела продуцируются путем культивирования клеток-хозяев в течение периода времени, достаточного для того, чтобы позволить экспрессию антитела в клетках-хозяевах или более предпочтительно секрецию антитела в культуральную среду, в которой выращивают клетки-хозяева в соответствующих условиях, известных из уровня техники. Антитела могут быть восстановлены из клеток-хозяев и/или из культуральной среды при помощи стандартных способов очистки.

Клетки-хозяева также могут быть использованы для продуцирования частей или фрагментов интактных антител, например Fab-фрагментов или молекул scFv с применением традиционных технологий. Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что вариации вышеуказанной процедуры не выходят за пределы объема данного изобретения. Например, может быть желательной трансфекция клетки-хозяина ДНК, кодирующей либо легкую цепь, либо тяжелую цепь антитела по изобрете-

нию. Также для удаления некоторых или всех ДНК, кодирующих легкую или тяжелую цепь, или обе цепи, которые не являются необходимыми для связывания IL-17, могут также быть использованы рекомбинантные ДНК технологии. Молекулы, экспрессирующиеся из таких усеченных молекул ДНК, также включены в антитела по изобретению.

Изобретение обеспечивает клетку-хозяина, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты по изобретению. Предпочтительно клетка-хозяин по изобретению содержит один или более векторов или конструкций, содержащих молекулу нуклеиновой кислоты по изобретению. Клетка-хозяин по изобретению является клеткой, в которую был введен вектор по изобретению, указанный вектор содержит полинуклеотид, кодирующий LCVR антитела по изобретению, и/или полинуклеотид, кодирующий HCVR по изобретению. Изобретение также обеспечивает клетку-хозяина, в которую были введены два вектора по изобретению; один содержит полинуклеотид, кодирующий LCVR антитела по изобретению, и другой содержит полинуклеотид, кодирующий HCVR, присутствующий в антителе по изобретению, и каждый функционально связан с промоторной последовательностью. Типы клеток-хозяев включают клетки млекопитающих, бактерий, растений и дрожжей. Предпочтительно клетка-хозяин является СНО-клеткой, COS-клеткой, SP2/0-клеткой, NS0-клеткой, дрожжевой клеткой или производной, или потомством любого предпочтительного типа клеток.

В преимущественной системе рекомбинантной экспрессии антитела по изобретению вектор рекомбинантной экспрессии, кодирующий как легкую цепь антитела, так и тяжелую цепь антитела, введен в dhfr- минус СНО-клетки путем, например, трансфекции, опосредованной фосфатом кальция. В рекомбинантном векторе экспрессии каждый из генов тяжелой и легкой цепей антитела функционально связан с регуляторными элементами энхансера/промотора (например, полученными из SV40, CMV, аденоизуруса и т.п., таких как регуляторный элемент CMV энхансера/AdMLP промотора или регуляторный элемент SV40 энхансера/AdMLP промотора) для запуска высоких уровней генной транскрипции. Вектор рекомбинантной экспрессии также несет ген dhfr, позволяющий отбор СНО-клеток, которые были трансформированы с вектором с использованием метотрексатного отбора/амплификации. Отобранные трансформированные клетки-хозяева культивируют для того, чтобы позволить экспрессию легкой и тяжелой цепей антитела, а интактное антитело восстанавливают из культуральной среды. Для получения рекомбинантного вектора экспрессии трансфекции клеток-хозяев, отбора трансформантов, культивирования клеток-хозяев и восстановления антитела из культуральной среды используют стандартные методы молекулярной биологии. Антитела или их антигенсвязывающие части по изобретению могут быть экспрессированы у животного (например, мыши), которая является трансгенной для человеческих генов иммуноглобулина (см., например, Taylor et al. Nucleic Acids Res., 20:6287-95, 1992).

После экспрессии интактные антитела, их димеры, отдельные легкие и тяжелые цепи или иные формы иммуноглобулина по изобретению могут быть очищены согласно стандартным процедурам, известным из уровня техники, включая осаждение сульфатом аммония, ионообменную колоночную хроматографию, аффинную колоночную хроматографию, обратнофазовую колоночную хроматографию, колоночную хроматографию гидрофобного взаимодействия, гель-электрофорез и т.п. Существенно чистые иммуноглобулины, имеющие по крайней мере приблизительно 90, 92, 94 или 96% гомогенность, являются предпочтительными, а 98-99% или более высокая гомогенность является наиболее предпочтительной для фармацевтических целей. После очистки, частичной или до желаемой степени гомогенности, пептиды могут затем быть использованы в терапевтических либо профилактических целях, как описано в данной заявке.

Химерное антитело

Как используется в данной заявке, термин "химерное антитело" включает моновалентные, дивалентные или поливалентные иммуноглобулины. Моновалентное химерное антитело представляет собой димер, образованный химерной тяжелой цепью, связанной посредством дисульфидных мостиков с химерной легкой цепью. Дивалентное химерное антитело представляет собой тетramer, образованный двумя димерами тяжелая цепь-легкая цепь, связанными посредством по крайней мере одного дисульфидного мостика.

Химерная тяжелая цепь антитела содержит антигенсвязывающий участок, полученный из тяжелой цепи нечеловеческого антитела, специфического к IL-17, который функционально связан по крайней мере с частью человеческого или по существу человеческого (или видов, отличных от тех, из которых был получен антигенсвязывающий участок) константного участка тяжелой цепи, такого как CH1 или CH2, или предпочтительнее с константным участком полноразмерной тяжелой цепи. Химерная легкая цепь антитела содержит антигенсвязывающий участок, полученный полностью или по существу из легкой цепи нечеловеческого антитела, специфического к IL-17, функционально связанного по крайней мере с частью человеческого или по существу человеческого (или видов, отличных от тех, из которых был получен антигенсвязывающий участок) константного участка легкой цепи (CL) или предпочтительнее с константным участком полноразмерной легкой цепи. Антитела, фрагменты или производные, содержащие химерные тяжелые цепи и химерные легкие цепи с одинаковой или различной специфичностью связывания вариабельного участка, могут также быть получены путем соответствующего связывания отдельных полипептидных цепей в соответствии со стадиями известного способа.

Для данного подхода хозяева, экспрессирующие химерные тяжелые цепи, культивируют отдельно от хозяев, экспрессирующих химерные легкие цепи, а иммуноглобулиновые цепи восстанавливают отдельно, а затем связывают. Альтернативно, хозяева могут быть культивированы совместно, а цепи могут связываться самопроизвольно в культуральной среде с последующим восстановлением собранного иммуноглобулина или фрагмента. Способы получения химерных антител известны из уровня техники (см., например, патенты США №№ 6284471; 5807715; 4816567 и 4816397).

Гуманизированные антитела

Предпочтительно антитело по изобретению, предназначеннное для использования в терапевтических целях, будет иметь последовательность каркасного и константного участка (до такой степени, до которой она существует в антителе), полученную от млекопитающего, в котором она будет использована как терапевтическое антитело таким образом, чтобы снизить вероятность того, что млекопитающее сможет запретить иммунный ответ на лечебное антитело. Гуманизированные антитела представляют особый интерес, поскольку их считают ценными для применения в терапевтических целях и избежания человеческого отклика на антимышиное антитело, который часто наблюдается для антител грызунов. Дополнительно в гуманизированных антителях часть эфектора антитела имеет человеческое происхождение, таким образом он может лучше взаимодействовать с остальными частями иммунной системы человека (например, разрушать клетки-мишени более эффективно при помощи комплемент-зависимой цитотоксичности или антитело-зависимой клеточной цитотоксичности). Также введенные путем инъекции гуманизированные антитела могут иметь период полураспада больший, чем таковой у человеческих антител, которые встречаются в природе, например мышиные антитела, таким образом позволяя более часто вводить меньшие дозы. Термин "гуманизированное антитело", как используется в данной заявке, относится к антителу, которое содержит части антител различного происхождения, где по крайней мере одна часть имеет человеческое происхождение. Например, гуманизированное антитело может содержать части, полученные из антитела нечеловеческого происхождения с необходимой специфичностью, такого как мышиное антитело, и из антитела человеческого происхождения, соединенных вместе химически при помощи традиционных методик (например, синтетических) или полученных как смежные полипептиды с использованием методов генной инженерии.

Предпочтительно "гуманизированное антитело" имеет CDR, которые происходят (или по существу происходят) из нечеловеческого антитела (предпочтительно мышиного моноклонального антитела), в то время как каркасный и константный участок, в той степени, в которой они присутствуют (или их значительная или существенная часть, т.е. по крайней мере приблизительно 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%), кодированы информацией последовательности нуклеиновой кислоты, которая встречается в области иммуноглобулина человеческой зародышевой линии (см., например, International ImMunoGeneTics Database) или в рекомбинированных или мутированных их формах, вне зависимости от того, были ли продуцированы указанные антитела в человеческой клетке.

CDR гуманизированного антитела могут быть изменены или оптимизированы от CDR негуманизированного родительского антитела, из которого они произошли, для получения желаемых свойств, например специфичности, аффинности и/или предпочтительного связывания. Измененные или оптимизированные CDR могут содержать аминокислотные замещения, добавления и/или делеции по сравнению с родительскими CDR, предпочтительно в общем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 в пределах шести CDR доменов. Например, аминокислотные положения в CDR, которые подчеркнуты и выделены жирным шрифтом в табл. 2 и 3, являются положениями, которые были оптимизированы от родительских CDR, как показано в Fab1 в табл. 2 и 3. Альтернативно, мышью антитело 2321 может быть родительским антителом для сравнения CDR антитела по изобретению.

Гуманизированные формы нечеловеческих (например, мышиных) антител включают интактное антитело, по существу интактное антитело, часть антитела, содержащую антигенсвязывающий сайт, или часть антитела, содержащую Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂ или одноцепочечный Fv-фрагмент. Гуманизированные антитела предпочтительно содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки, которые не встречаются ни в реципиентом антителе, ни в импортированном CDR или в каркасных последовательностях. В общем, гуманизированное антитело будет содержать существенно все по крайней мере из одного, а типично двух вариабельных доменов, в которых все или по существу все аминокислоты в CDR-участках соответствуют аминокислотам нечеловеческого иммуноглобулина, а все или существенно все аминокислоты в FR-участках являются аминокислотами консенсусной цепи человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело, необязательно, также содержит по крайней мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), типично человеческого иммуноглобулина [Jones et al. Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al. Nature, 332:323-329 (1988) и Presta Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992)].

Гуманизированные антитела могут быть подвергнуты мутагенезу *in vitro* с использованием способов, известных из уровня техники (либо при использовании животного, трансгенного для человеческих Ig последовательностей, соматического мутагенеза *in vivo*) и, таким образом, аминокислотные последовательности каркасного участка HCVR и LCVR участков гуманизированных рекомбинантных антител

являются последовательностями, которые, будучи полученными из последовательностей, которые относятся к последовательностям HCVR и LCVR человеческих зародышевых линий, не могут существовать в природе в наборе антител человеческих зародышевых линий *in vivo*. Описано, что такие аминокислотные последовательности каркасных участков HCVR и LCVR гуманизированных рекомбинантных антител являются по крайней мере на 90, 92, 94, 95, 96, 98% или наиболее предпочтительно по крайней мере на 99% идентичными последовательностям человеческих зародышевых линий.

Предпочтительно такие каркасные остатки родительского антитела (например, мышного антитела или, в общем, антитела, из которого получено гуманизированное антитело), которые поддерживают или влияют на структуру сайта связывания, будут оставлены. Такие остатки могут быть идентифицированы, например, при помощи рентгеновской кристаллографии родительского антитела или Fab-фрагмента, таким образом идентифицируя трехмерную структуру антигена связывающего сайта. Одна стратегия гуманизации антител состоит в том, что выбирают человеческую зародышевую последовательность с высочайшей гомологией к каркасу родительского антитела в качестве каркаса для получения донорских CDR. Этот зародышевый подход базируется на том же логическом обосновании, как и стратегия максимально-го соответствия, но в базе данных ищут только зародышевые последовательности.

Гуманизированное антитело по изобретению может содержать или быть получено из каркаса легкой цепи человеческой зародышевой линии. В конкретных вариантах осуществления последовательность легкой цепи человеческой зародышевой линии выбирают из человеческих VK-последовательностей, включая, но не ограничиваясь приведенными, A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4 и O8. В конкретных вариантах осуществления такой каркас легкой цепи человеческой зародышевой линии выбирают из V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4 и V5-6.

В других вариантах осуществления гуманизированное антитело по изобретению может содержать или быть получено из каркаса тяжелой цепи человеческой зародышевой линии. В конкретных вариантах осуществления этот каркас тяжелой цепи человеческой зародышевой линии выбирают из VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, YH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1 и VH7-81. См. PCT WO 2005/005604, где приведено описание различных последовательностей зародышевых линий.

В конкретных вариантах осуществления вариабельный участок легкой цепи и/или вариабельный участок тяжелой цепи содержат каркасный участок или по крайней мере часть каркасного участка (например, содержащую 2 или 3 подучастка, такие как FR2 и FR3). В конкретных вариантах осуществления по крайней мере FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 являются полностью человеческими. В других вариантах осуществления по крайней мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 являются полностью человеческими. В некоторых вариантах осуществления по крайней мере FRL1, FRL2, FRL3 или FRL4 являются последовательностями зародышевой линии (например, человеческой зародышевой линии) или содержат человеческие консенсусные последовательности для конкретного каркаса. В других вариантах осуществления по крайней мере FRH1, FRH2, FRH3 или FRH4 являются последовательностью зародышевой линии (например, человеческой зародышевой линии) или содержат человеческие консенсусные последовательности для конкретного каркаса. В преимущественных вариантах осуществления каркасный участок является человеческим каркасным участком.

В общем, гуманизированные антитела могут бытьproduированы путем получения нуклеиново-кислотных последовательностей, кодирующих HCVR и LCVR антитела, например, антитела мыши или антитела, полученного путем гибридомы, которая связывает эпитоп IL-17 по изобретению, идентифицируя CDR в указанных HCVR и LCVR (нечеловеческих), и имплантируя такие CDR-кодирующие нуклеиново-кислотные последовательности в выбранные человеческие нуклеиново-кислотные последовательности, кодирующие каркас. Необходимо CDR участок может быть оптимизирован путем рандомизированного мутагенеза или мутагенеза в конкретных положениях для замещения одной или более аминокислот в CDR на другую аминокислоту до прививания CDR-участка в каркасный участок. Альтернативно, CDR участок может быть оптимизирован после инсерции в человеческий каркасный участок с использованием способов, известных специалисту в данной области. Предпочтительно человеческие каркасные аминокислотные последовательности выбирают таким образом, чтобы полученное в результате антитело, вероятно, было подходящим для введения людям *in vivo*. Это можно определить, например, основываясь на предыдущем использовании антител, которые содержат такую человеческую каркасную последовательность. Предпочтительно человеческая каркасная последовательность сама по себе не будет существенно иммуногенной.

Альтернативно, аминокислотные последовательности каркасов антитела, предназначенного для гуманизации, могут быть сравнимы с последовательностями известных человеческих каркасных последовательностей, предназначенных для CDR-имплантации и отобранных на основании содержащихся в

них последовательностей, в значительной степени подобных последовательностям родительского антитела, например мышного антитела, которое связывает IL-17 (например, антитело, содержащее HCVR с SEQ ID NO:270 и дополнительно содержащее LCVR с SEQ ID NO:271). Были выделены многочисленные человеческие каркасные последовательности, а об их последовательностях сообщалось в уровне технике. Это повышает вероятность того, что полученное в результате CDR-привитое гуманизированное антитело, содержащее CDR родительского антитела (например, мышного) или оптимизированные CDR родительского антитела, имплантированные в отобранные человеческие каркасы (и, возможно, также человеческий константный участок), в существенной степени сохранит антигенсвязывающую структуру и, таким образом, сохранит аффинность связывания родительского антитела. Для сохранения значительной степени антигенсвязывающей аффинности отобранные человеческие каркасные участки будут предпочтительно такими, которые, как ожидается, будут подходить для введения *in vivo*, т.е. не иммуногенными.

В любом из способов получают ДНК последовательности, кодирующие HCVR и LCVR участки предпочтительного мышного анти-IL-17-антитела. Способы клонирования последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих иммуноглобулины, хорошо известны из уровня техники. Такие способы могут, например, включать амплификацию иммуноглобулинкодирующих последовательностей, предназначенных для клонирования с использованием соответствующих праймеров путем полимеразной цепной реакции (ПЦР). О праймерах, подходящих для амплификации нуклеиново-кислотных последовательностей иммуноглобулина, в особенности последовательностей мышиных HCVR и LCVR, сообщалось в литературе. После того как такие последовательности, кодирующие иммуноглобулин, клонируют, они будут секвенированы способами, известными из уровня техники.

После прививания CDR-кодирующих последовательностей в отобранные человеческие каркасные кодирующие последовательности, полученные ДНК последовательности, кодирующие "гуманизированные" вариабельные тяжелые и вариабельные легкие последовательности, затем экспрессируются с получением гуманизированного Fv или гуманизированного антитела, которое связывает IL-17. Гуманизированные HCVR и LCVR могут экспрессироваться как часть целой молекулы анти-IL-17-антитела, т.е. как слитый белок с человеческими последовательностями константного домена, чьи кодирующие ДНК последовательности были получены из коммерчески доступной библиотеки или были получены с использованием, например, одного из описанных выше способов для получения ДНК последовательностей, или способов, известных из уровня техники. Однако HCVR и LCVR последовательности могут также экспрессироваться при отсутствии константных последовательностей для получения гуманизированного анти-IL-17 Fv. Тем не менее, сплавление человеческих константных последовательностей в вариабельном участке является потенциально желательным, т.к. получаемое в результате гуманизированное анти-IL-17-антитело может обладать функциями человеческого эффектора.

Способы синтеза ДНК, кодирующими протеин известной последовательности, хорошо известны из уровня техники. С использованием таких способов синтезируют ДНК последовательности, кодирующие гуманизированные HCVR и LCVR последовательности индивидуума (с константными участками и без них), а затем экспрессируют в векторную систему, подходящую для экспрессии рекомбинантных антител. Это может быть получено в любой векторной системе, которая обеспечивает гуманизированные HCVR и LCVR последовательности для индивидуума, предназначенные для экспрессии в качестве сливного протеина с последовательностями человеческих константных доменов и для соединения с получением функциональных (связывающих антиген) антител или фрагментов антител.

Последовательности человеческого константного домена хорошо известны из уровня техники и о них сообщалось в литературе. Преимущественные человеческие константные последовательности легкой цепи включают каппа и лямбда константные последовательности легкой цепи. Преимущественные человеческие константные последовательности тяжелой цепи включают человеческий IgG₁, человеческий IgG₂, человеческий IgG₃, человеческий IgG₄ (см., например, SEQ ID NO:257-260 соответственно) и их мутированные версии, что обеспечивает измененную функцию эффектора, например увеличенный период полураспада *in vivo*, сниженное связывание рецептора Fc, измененный профиль диамидирования и т.п.

Если таковые имеются, человеческие каркасные участки предпочтительно получены из вариабельного участка человеческого антитела, имеющего последовательность, подобную последовательности аналогичного или эквивалентного участка донора антигенсвязывающего рецептора (т.е. родительского антитела). Другие источники каркасных участков для частей человеческого происхождения гуманизированного антитела включают человеческие вариабельные консенсусные последовательности (см., например, Kettleborough C.A. et al. Protein Engineering, 4:773-783 (1991); Carter et al., WO 94/04679). Например, последовательность антитела либо вариабельного участка, которое используют для получения нечеловеческой части, может быть сравнима с человеческими последовательностями, как описано у Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH, U.S. Government Printing Office (1991). В особенно преимущественном из вариантов осуществления каркасные участки цепи гуманизированного антитела получены из человеческого вариабельного участка, имеющего по крайней мере приблизительно 60% общей идентичности последовательности, предпочтительно по крайней мере приблизительно 70, 80 или 90% общей идентичности последовательности и более предпочтительно по крайней мере приблизи-

тельно 85% общей идентичности последовательности с вариабельным участком нечеловеческого донора. Человеческая часть может быть также получена из человеческого антитела, имеющего по крайней мере приблизительно 65% идентичности последовательности и предпочтительно по крайней мере приблизительно 70% идентичности последовательности с конкретной частью (например, FR), которую используют по сравнению с эквивалентной частью (например, FR) нечеловеческого донора.

Ссылками, в которых приведены способы, которые могут быть использованы при гуманизации мышного антитела, являются, например, Queen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:2869, 1991; патенты США № 5693761; 4816397; 5225539; компьютерные программы ABMOD и ENCAD, как описано у Levitt M. J. Mol. Biol., 168:595-620, 1983; гуманизация может быть в значительной степени проведена в соответствии со способом, описанным Winter et al. [Jones et al. Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al. Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeven et al. Science, 239:1534-1536 (1988)].

Человеческие антитела

В качестве альтернативы гуманизации могут быть получены человеческие антитела. Последние могут быть получены с использованием различных методов, известных из уровня техники, включая библиотеки фагового дисплея. Hoogenboom and Winter J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al. J. Mol. Biol., 222:581 (1991). Известны также методы Cole et al. и Boerner et al. для получения человеческих моноклональных антител (Cole et al. Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985) и Boerner et al. J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)). Аналогично, человеческие антитела могут быть получены путем введения локусов человеческого иммуноглобулина в трансгенных животных, например мышей, в которых эндогенные иммуноглобулиновые гены были частично или полностью инактивированы. После иммунизации, например, антигеном, содержащим иммуногенный эпигенетический элемент по изобретению, получают полный набор продуцентов человеческого антитела, который близко совпадает с тем, который наблюдается у людей во всех отношениях, включая набор и расположение генов, и набор антител. Данный подход описан, например, в патентах США №№ 5545807; 5545806; 5569825; 5589369; 5591669; 5625126; 5633425; 5661016 и в следующих научных публикациях: Marks et al. BioTechnology, 10:779-783, 1992; Lonberg et al. Nature, 368:856-859, 1994; Morrison, Nature, 368:812-13, 1994; Fishwild et al. Nature Biotechnology, 14:845-51, 1996; Neuberger, Nature Biotechnology, 14:826 (1996); Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol., 13:65-93 (1995) и Jobkobovits et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551, 1993.

Гены человеческого иммуноглобулина, введенные в мышь, создают, таким образом, трансгенные мышей, способных реагировать на антигены с антителами, имеющими человеческие последовательности, и которые также описаны у Bruggemann et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:6709-6713 (1989)). Известны несколько стратегий для создания млекопитающих, производящих человеческие антитела. В частности, существует "минилокусный" подход, в котором экзогенный Ig локус имитирован посредством включения частей (отдельных генов) из Ig локуса (см., например, патенты США №№ 5545807, 5545806, 5625825, 5625126, 5633425, 5661016, 5770429, 5789650 и 5814318, 5612205, 5721367, 5789215), YAC введение больших и существенно зародышевых фрагментов Ig локусов [см. Mendez et al. Nature Genetics, 15:146-156 (1997), Green and Jakobovits J. Exp. Med., 188:483-495 (1998)], и введение целых или по существу целых локусов посредством использования микроклеточного слияния (см. Европейскую патентную заявку № EP 0843961 A1).

Любая трансгенная мышь, способная к ответу на иммунизацию антителами, имеющими человеческие последовательности, может быть использована для получения анти-IL-17-антитела по изобретению, когда используют способы, доступные специалисту в данной области техники, например, когда такая мышь иммунизирована полипептидом, содержащим иммуногенный эпигенетический элемент по изобретению.

Применение

Антитела по изобретению являются полезными для применения в терапевтических, профилактических, диагностических и исследовательских целях, как описано в данной заявке. Антитело по изобретению может быть использовано для диагностики расстройства или заболевания, связанных с экспресссией IL-17 человека. Аналогично, антитело по изобретению может быть использовано в анализе для контроля уровней IL-17 у индивидуума, который тестируется на наличие состояния, связанного с IL-17. Исследовательское применение включает способы, в которых используют антитело по изобретению и метку для детекции IL-17 в пробе, например в жидкости человеческого организма, или в клетке, или в клеточном экстракте. Антитела по изобретению могут быть использованы с модификацией или без нее и помечены путем ковалентного или нековалентного присоединения группы, которую можно детектировать. Группой, которую можно детектировать, может быть любая группа, способная продуцировать, непосредственно или опосредованно, детектируемый сигнал. Например, детектируемой группой может быть радиоизотоп, такой как, например, ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S или ^{125}I , флуоресцентное или хемилюминесцентное соединение, такое как флуоресцеин изотиоцианат, родамин или люциферин; или фермент, такой как щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза или пероксидаза хрена. Может быть использован любой способ, известный из уровня техники, для отдельного конъюгирования антитела к группе, которая может быть детектирована, включая способы, описанные у Hunter et al. Nature, 144:945, 1962; David et al. Biochemistry, 13: 1014, 1974; Pain et al. J. Immunol. Meth., 40: 219, 1981 и Nygren J. Histochem. and Cytochem., 30: 407, 1982.

Ряд традиционных протоколов для измерения IL-17, включая, например, ELISA, RIA и FACS, из-

вестны из уровня техники и обеспечивают основание для диагностики измененных или ненормальных уровней экспрессии IL-17. Нормальные или стандартные значения экспрессии устанавливают при помощи любой методики, известной из уровня техники, например, путем комбинирования пробы, содержащей полипептид IL-17 с, например, антителами в условиях, подходящих для образования комплекса антиген:антитело. Антитело непосредственно или опосредованно помечают веществом, которое можно детектировать, для того, чтобы содействовать детекции связанного или несвязанного антитела. Подходящие вещества, которые могут быть детектированы, включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные материалы, люминесцентные материалы и радиоактивные материалы. Примеры подходящих ферментов включают пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, β -галактозидазу или ацетилхолинэстеразу; примеры подходящих простетических комплексов групп включают стрептавидин/биотин и avidin/биотин; примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеин изотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, данзил хлорид или фикоэритрин; пример люминесцентного материала включает люминол; и примеры радиоактивных материалов включают ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S или ^3H (см., например, Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, CRC Press, Inc. (1987)). Количество стандартных образованных комплексов подсчитывают различными способами, такими, как, например, фотометрические способы. Количество полипептида IL-17, который экспрессируется у индивидуума, затем сравнивают со стандартными значениями.

Для удобства антитело по изобретению может быть обеспечено в наборе упакованной комбинации реагентов в заранее определенных количествах с инструкциями по выполнению диагностического анализа. Если антитело помечено ферментом, то набор будет включать субстраты и кофакторы, необходимые для фермента (например, субстратный прекурсор, который обеспечивает детектируемый хромофор или флуорофор). Кроме того, могут быть включены другие вспомогательные вещества, такие как стабилизаторы, буфера (например, блокирующий буфер или лизисный буфер) и т.п. Относительные количества различных реагентов могут быть изменены в широком диапазоне для обеспечения концентраций в растворе реагентов, которые существенно оптимизируют чувствительность анализа. В частности, реагенты могут быть обеспечены как сухие порошки, обычно лиофилизованные, включая наполнители, которые при растворении обеспечивают раствор реагентов, имеющий соответствующую концентрацию.

Терапевтические применения антитела

IL-17 является провоспалительным цитокином, выделяемым активированными Т-клетками в сайтах воспаления, но не в большом круге кровообращения; его не легко выявить в сыворотке или в тканях здорового человека. IL-17 дезрегулирует адгезию молекул, индуцирует продуцирование множества воспалительных цитокинов и хемокинов из различных типов клеток, включая синовиоциты, хондроциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, таким образом индуцируя рекрутинг нейтрофилов к воспалительному участку, стимулирует простагландины и металлопротеиназы и ингибитирует синтез протеогликанов. Кроме того, IL-17 играет важную роль в созревании гематopoэтических прогениторных клеток. IL-17 имеет сигнализирующие роли в разных органах и тканях, включая легкие, суставной хрящ, кость, мозг, гематopoэтические клетки, почки, кожу и кишечник. IL-17 имеет 15-27% аминокислотную гомологию с IL-17 B, C и E и 44-50% аминокислотную гомологию с IL-17 D и F. Интерлейкин 17 связывает IL-17-рецептор с низкой аффинностью (приблизительно 1 nM), в то время как другие члены семейства IL-17 не связывают рецептор IL-17.

Повышенные уровни IL-17 (то есть IL-17A) были связаны с некоторыми состояниями, болезнями и расстройствами, включая воспаление дыхательных путей, ревматоидный артрит ("RA"), остеоартрит, костную эрозию, интраперитонеальный абсцесс и спайки, воспалительные заболевания кишечника ("IBD"), отторжение аллотрансплантата, псориаз, некоторые типы рака, ангиогенез, атеросклероз и рассеянный склероз ("MS"). И IL-17, и IL-17R сверхрегламентированы в синовиальной ткани больных ревматоидным артритом. IL-17 приводит в действие его роль в патогенезе ревматоидного артрита через IL-1- β и TNF- α зависимые и независимые пути. IL-17 стимулирует секрецию других цитокинов и хемокинов, например TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и Gro- α . IL-17 непосредственно способствует прогрессированию заболевания при ревматоидном артрите. Инъекция IL-17 в колено мыши провоцирует деструкцию сустава независимо от активности IL-1 β (Ann. Rheum. Dis., 59:529-32, 2000). Анти-IL-1 β -антитело не эффективно при индуцированных IL-17 воспалении и повреждении сустава (J. Immunol., 167:1004-1013, 2001). В SCW-индуцированной модели мышного артрита IL-17 индуцирует инфильтрацию воспалительных клеток и истощение протеогликана у мышей дикого типа, IL-1 β -нокаутных мышей и TNF- α -нокаутных мышей. IL-17-нокаутные мыши являются фенотипно нормальными в отсутствие антигенного стимула, но имеют заметно ослабленный артрит после коллагеновой иммунизации типа II (J. Immunol., 171:6173-6177, 2003).

Рассеянный склероз ("MS") является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся воспалением центральной нервной системы ("ЦНС") с повреждением миелиновой оболочки, окружающей аксоны. Признак рассеянного склероза состоит в том, что Т-клетки инфильтрируют в ЦНС. Рассеянный склероз поражает более чем 350000 человек в США и 2,5 млн. человек во всем мире. Существует много форм и наиболее общие являются релапсирующим/ремиттирующим заболеванием ("RRMS"), завершающимся

повторной прогрессирующей стадией. Находящиеся в употреблении терапевтические средства состоят из интерферона-β (AVONEX, BETASERON и REBIF), который снижает частоту рецидивов/обострений на 31-34%, но может вызывать подобные гриппу симптомы и/или синтез нейтрализующих антител (например, приблизительно у 15% пациентов, получающих AVONEX, продуцируют нейтрализующие антитела через 18 месяцев). TYSABRI, одобренный FDA для RRMS, был впоследствии изъят из продажи из-за участия в иммуносупрессии ЦНС. Все еще остается неудовлетворенная потребность в лечении рассеянного склероза. IL-17 мРНК увеличен в множественных склеротических повреждениях и в мононуклеарных клетках в крови и в цереброспинальной жидкости больных рассеянным склерозом. Высокие количества IL-17 мРНК-экспрессирующих кровяных мононуклеарных клеток обнаруживаются во время клинического обострения рассеянного склероза по сравнению с ремиссией (Multiple Sclerosis, 5:101-104, 1999). К тому же экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAЕ), доклиническая животная модель для рассеянного склероза, значительно угнетен у IL-17-нокаутных мышей.

Вследствие этого фармацевтическая композиция, содержащая анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению, может быть использована для лечения или профилактики состояний, когда присутствие IL-17 вызывает или содействует нежелательным патологическим эффектам, или снижение активности IL-17 имеет терапевтическую пользу для млекопитающих, предпочтительно для людей, включая, но не ограничиваясь приведенными, воспаление дыхательных путей, астму, ревматоидный артрит ("RA"), остеоартрит, костную эрозию, интраперitoneальный абсцесс и спайки, воспалительные заболевания кишечника ("IBD"), отторжение аллотрансплантата, псориаз, некоторые типы рака, аниогенез, атеросклероз и рассеянный склероз, также как и другие воспалительные расстройства, состояния и заболевания, включая без ограничения: эритематоз, аллергическую реакцию, связанные с Helicobacter pylori гастриты, бронхиальную астму и отторжение аллотрансплантата (например, почечного), системную красную волчанку и волчаночный нефрит. Использование анти-IL-17 моноклонального антитела по изобретению для лечения или профилактики по крайней мере одного из вышеупомянутых заболеваний, в которых активность IL-17 причиняет ущерб или для которых снижение уровней биологической активности IL-17 полезно, предусмотрены в данной заявке. Дополнительно предусматривается использование анти-IL-17 моноклонального антитела по изобретению в производстве лекарственного средства для лечения по крайней мере одного вышеупомянутого расстройства.

Использованные в данной заявке термины "лечение", "обработка" и подобное относятся к получению желательного фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим, исходя из полного или частичного предотвращения заболевания или его симптома, и/или может быть терапевтическим, исходя из частичного или полного лечения заболевания и/или неблагоприятного эффекта, приписываемого заболеванию. "Лечение", как его используют в данной заявке, включает введение соединения по изобретению для лечения заболевания или состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включает (a) профилактику заболевания, случающегося у индивидуума, который может быть предрасположенным к заболеванию, но у которого оно еще не диагностировано; (b) угнетение заболевания, т.е. купирование его развития; и (c) облегчение заболевания, т.е. добиваясь регрессии заболевания или расстройства или облегчая симптомы или их осложнения. Схемы приема могут быть приспособлены для обеспечения оптимально желаемого ответа (например, терапевтического или профилактического ответа). Например, может быть введен единичный болюс, могут быть введены несколько разделенных во времени доз или доза может быть пропорционально снижена или увеличена, как определено требованиями терапевтической ситуации.

Фармацевтическая композиция

Антитело по изобретению может быть включено в фармацевтическую композицию, пригодную для введения индивидууму (см., например, пример 14). Соединения по изобретению могут быть введены отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и/или наполнителем в однократных или многократных дозах. Фармацевтические композиции для введения разработаны таким образом, чтобы соответствовать выбранному режиму введения, а фармацевтически приемлемые разбавители, носители и/или наполнители, такие как диспергирующие агенты, буфера, поверхностно-активные вещества, консерванты, солюбилизирующие агенты, изотонические агенты, стабилизаторы и т.п. использованы должным образом (см. пример 14 данной заявки). Указанные композиции разработаны в соответствии с традиционными методами, приведенными в, например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995, где предоставлен набор методов получения композиций, в общем известных специалистам.

Фармацевтическая композиция, содержащая анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению, может быть введена индивидууму, имеющему риск развития или имеющему патологии, как описано в данной заявке, с использованием стандартных методов введения, включая пероральное, внутривенное, интраперitoneальное, подкожное, легочное, трансдермальное, внутримышечное, интраназальное, букальное, сублингвальное или при помощи суппозиториев.

Фармацевтическая композиция по изобретению предпочтительно является "терапевтически эффективным количеством" или "профилактически эффективным количеством" антитела по изобретению. "Терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при дозировках и на про-

тяжении периодов времени, необходимого для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество антитела может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст, пол и вес индивидуума, и способности антитела или части антитела вызывать желательную реакцию у индивидуума. Терапевтически эффективное количество также представляет собой количество, при котором терапевтически полезный эффект антитела преобладает над токсическим или вредным эффектом. "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при дозировках и на протяжении периодов времени, необходимых для достижения желательного профилактического результата. Поскольку профилактическую дозу используют для индивидуумов до или на ранней стадии заболевания, то, типично, профилактически эффективное количество может быть меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

Терапевтически эффективное или профилактически эффективное количество представляет собой, по крайней мере, минимальную дозу, но меньшую, чем токсическая доза активного агента, необходимую для обеспечения терапевтической пользы индивидууму. С другой стороны, терапевтически эффективное количество антитела по изобретению представляет собой количество, которое у млекопитающих, предпочтительно людей, снижает биологическую активность IL-17, например связывание IL17R, где присутствие IL-17 вызывает или способствует нежелательным патологическим эффектам, или снижение уровней IL-17 вызывает благоприятный терапевтический эффект у млекопитающего, предпочтительно человека.

Маршрут введения антитела по изобретению может быть пероральным, парентеральным, путем ингаляции или местным. Предпочтительно антитела по изобретению могут быть включены в фармацевтическую композицию, пригодную для парентерального введения. Термин "парентеральный", как используется в данной заявке, включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное или интраперitoneальное введение. Преимущественным является введение путем внутривенной или интраперitoneальной, или подкожной инъекции. Подходящие носители для таких инъекций непосредственно известны из уровня техники.

Фармацевтическая композиция, типично, должна быть стерильной и стабильной в условиях производства и хранения в контейнере, который обеспечивается, включая, например, герметично закрытый пузыrek или шприц. Поэтому фармацевтические композиции могут быть стерильно профильтрованными после получения состава либо сделаны микробиологически пригодными иным образом. Типичная композиция для внутривенной инфузии может иметь объем в 250-1000 мл жидкости, такой как стерильный раствор Рингера, физиологический раствор, раствор декстрозы и раствор Хенка, и терапевтически эффективную дозу (например, 1-100 мг/мл или более) концентрации антитела. Доза может варьировать в зависимости от вида и тяжести заболевания. Как хорошо известно из уровня техники в области медицины, дозировки для любого из индивидуумов зависят от многих факторов, включая размеры пациента, площадь поверхности тела, возраст, конкретное соединение, предназначенное для введения, пол, время и маршрут введения, общее состояние здоровья и другие лекарства, которые вводят одновременно. Типичная доза может находиться, например, в диапазоне 0,001-1000 мкг; однако, предвидятся дозы, находящиеся ниже или выше этого иллюстративного диапазона, особенно учитывая вышеуказанные факторы. Режим дозировок ежедневного парентерального введения может составлять от приблизительно 0,1 мкг/кг до приблизительно 100 мг/кг от общей массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,3 мкг/кг до приблизительно 10 мг/кг и более предпочтительно от приблизительно 1 мкг/кг до 1 мг/кг, даже более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 10 мг/кг массы тела в день. Прогресс можно контролировать путем периодического оценивания. Для повторного введения в течение нескольких дней или дольше в зависимости от состояния лечение повторяют до достижения желаемого подавления симптомов болезни. Однако полезными могут быть остальные режимы дозировок, которые не исключены из данной заявки. Желаемая дозировка может быть введена путем одноболюсного введения, множественных болюсных введений или путем непрерывного инфузационного введения антитела в зависимости от образца фармакокинетического распада, которого хочет достигнуть практикующий специалист.

Эти предположительные количества антитела в сильной степени зависят от решения терапевта. Ключевым фактором выбора соответствующей дозы и режима является получаемый результат. Факторы, рассматриваемые в данном контексте, включают конкретное заболевание, которое лечат, конкретное млекопитающее, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место введения антитела, конкретный вид антитела, способ введения, режим введения и остальные факторы, известные практикующим специалистам-медикам.

Терапевтические агенты по изобретению могут быть заморожены либо лиофилизированы и восстановлены перед применением в подходящем стерильном носителе. Лиофилизирование и восстановление могут приводить к различным степеням потери активности антитела. Дозировки могут быть установлены для компенсации. В общем, преимущественными являются значения pH от 6 до 8.

Готовые изделия

В другом из вариантов осуществления по изобретению обеспечивается готовое изделие, содержащее материалы, полезные для лечения или профилактики расстройств или состояний, описанных выше. Готовое изделие содержит контейнер и метку. Подходящие контейнеры включают, например, колбы,

пузырьки, шприцы и аналитические пробирки. Контейнеры могут быть сделаны из ряда материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит композицию по изобретению, которая является эффективной для профилактики или лечения расстройства или состояния, и может иметь стерильный порт доступа (например, контейнер может быть пакетом для внутривенного раствора или пузырьком, имеющим пробку, проницаемую для гиподермальной иглы для инъекций). Активный агент в композиции является анти-IL-17-антителом по изобретению. Метка на контейнере, или присоединенная к нему, указывает на то, что композицию применяют для лечения выбранного заболевания. Готовое изделие может дополнительно содержать второй контейнер, содержащий фармацевтически приемлемый буфер, такой как фосfatно-буферный раствор, раствор Рингера и раствор декстрана. Он может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой и потребительской точки зрения, включая другие буфера, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкциями по применению.

Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения области данного изобретения.

Таблица 1

SEQ IN NO:

Fab #	LCVR	Легкая CDR1	Легкая CDR2	Легкая CDR3	HCVR	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
1	178	122	150	168	56	11	29	33
2	179	122	150	169	57	11	29	34
3	180	123	150	168	56	11	29	33
4	181	124	150	168	58	11	29	35
5	179	122	150	169	59	11	29	36
6	182	124	150	169	60	11	29	37
7	183	125	150	170	56	11	29	33
8	184	124	150	171	61	11	29	38
9	185	124	150	170	62	11	29	39
10	178	122	150	168	60	11	29	37
11	181	124	150	168	61	11	29	38
12	186	124	150	172	63	11	29	40
13	187	123	150	169	64	11	29	41
14	188	123	150	173	65	11	29	42
15	189	124	150	174	66	11	29	43
16	181	124	150	168	62	11	29	39
17	187	123	150	169	61	11	29	38
18	181	124	150	168	67	11	29	44
19	190	124	150	175	56	11	29	33
20	178	122	150	168	68	12	29	33
21	178	122	150	168	69	13	29	33
22	178	122	150	168	70	14	29	33
23	178	122	150	168	71	15	29	33
24	178	122	150	168	72	16	29	33
25	178	122	150	168	73	17	29	33

26	178	122	150	168	74	18	29	33
27	178	122	150	168	75	19	29	33
28	178	122	150	168	76	20	29	33
29	178	122	150	168	77	21	29	33
30	178	122	150	168	78	22	29	33
31	178	122	150	168	79	23	29	33
32	178	122	150	168	80	24	29	33
33	178	122	150	168	81	11	30	33
34	178	122	150	168	82	11	31	33
35	178	122	150	168	83	11	32	33
36	178	122	150	168	58	11	29	35
37	178	122	150	168	84	11	29	45
38	178	122	150	168	85	11	29	261
39	178	122	150	168	86	11	29	47
40	178	122	150	168	87	11	29	48
41	178	122	150	168	88	11	29	49
42	178	122	150	168	89	11	29	50
43	178	122	150	168	90	11	29	51
44	178	122	150	168	91	11	29	52
45	178	122	150	168	92	11	29	53
46	178	122	150	168	93	11	29	54
47	191	125	150	168	56	11	29	33
48	192	126	150	168	56	11	29	33
49	193	127	150	168	56	11	29	33
50	194	128	150	168	56	11	29	33
51	195	129	150	168	56	11	29	33
52	196	130	150	168	56	11	29	33
53	197	131	150	168	56	11	29	33
54	198	132	150	168	56	11	29	33
55	199	133	150	168	56	11	29	33
56	200	134	150	168	56	11	29	33
57	201	135	150	168	56	11	29	33
58	202	136	150	168	56	11	29	33
59	203	137	150	168	56	11	29	33

014298

60	204	138	150	168	56	11	29	33
61	205	139	150	168	56	11	29	33
62	206	140	150	168	56	11	29	33
63	199	133	150	168	56	11	29	33
64	207	141	150	168	56	11	29	33
65	208	142	150	168	56	11	29	33
66	209	143	150	168	56	11	29	33
67	210	144	150	168	56	11	29	33
68	211	122	151	168	56	11	29	33
69	212	122	150	176	56	11	29	33
70	213	122	150	177	56	11	29	33
71	214	145	150	168	94	25	29	46
72	191	125	150	168	95	26	29	46
73	215	146	150	168	96	26	29	55
74	199	133	150	168	97	26	29	48
75	178	122	150	168	95	26	29	46
76	199	133	150	168	95	26	29	46
78	178	122	150	168	98	26	29	47
79	195	129	150	168	99	27	29	46
80	195	129	150	168	97	26	29	48
82	199	133	150	168	98	26	29	47
84	199	133	150	168	100	26	29	52
85	191	125	150	168	98	26	29	47
86	191	125	150	168	95	26	29	46
87	216	147	150	168	95	26	29	46
88	199	133	150	168	94	25	29	46
89	196	130	150	168	100	26	29	52
91	195	129	150	168	97	26	29	48
92	216	147	150	168	97	26	29	48
93	195	129	150	168	101	27	29	48
94	199	133	150	168	95	26	29	46
95	217	130	152	168	98	26	29	47
96	218	125	153	168	102	26	32	46
97	219	145	154	168	97	26	29	48

014298

98	199	133	150	168	98	26	29	47
99	199	133	150	168	95	26	29	46
100	220	125	155	168	103	26	32	33
101	221	133	156	168	95	26	29	46
102	222	148	157	168	95	26	29	46
103	223	130	158	168	104	26	32	46
104	224	145	159	168	104	26	32	46
105	225	130	150	169	105	26	32	47
106	226	133	160	168	106	26	29	47
107	227	130	161	169	107	25	32	48
108	228	133	162	169	108	25	29	47
109	229	130	163	168	109	27	32	46
110	230	131	164	169	100	26	29	52
111	231	146	165	168	95	26	29	46
112	232	125	166	168	97	26	29	48
113	199	133	150	168	110	27	29	47
114	233	129	159	168	106	26	29	47
115	234	133	167	168	106	26	29	47
116	235	149	167	168	110	27	29	47
117	236	125	167	168	111	28	32	53
118	234	133	167	168	112	26	30	53
119	237	122	167	168	100	26	29	52
120	238	122	167	169	112	28	30	46
121	239	147	167	169	113	28	32	46
122	237	122	167	168	114	26	30	53
123	236	125	167	168	115	26	29	53
124	240	131	167	168	116	11	30	53
125	178	122	150	168	117	26	32	52
126	241	131	167	168	118	26	30	52
127	241	131	167	168	106	26	29	47
128	242	129	167	169	119	27	30	47
129	236	125	167	168	120	26	30	52
130	243	129	167	168	119	27	30	47
131	236	125	167	168	117	26	32	52
132	236	125	167	168	121	27	30	52

Таблица 2
Выравнивания CDR тяжелой цепи

Fab#	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
2	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
3	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	34
4	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
5	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	35
6	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	36
7	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	37
8	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	38
9	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	39
10	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	37
11	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	38
12	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATCTGTY</u>	40
13	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	41
14	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	42
15	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	43
16	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	39
17	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	38
18	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	44
19	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
20	<u>GYSFTDYNIN</u>	12	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
21	<u>GYSFTDYNLN</u>	13	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
22	<u>GVSFGDYNMN</u>	14	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
23	<u>GYSFRODYNMN</u>	15	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
24	<u>GYSFTDYNMN</u>	16	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
25	<u>GYSFINDYNMN</u>	17	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
26	<u>GYSFTDYNMS</u>	18	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
27	<u>GYSFTDYNNT</u>	19	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
28	<u>GYSFPDYNMN</u>	20	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
29	<u>HYSFTDYNMN</u>	21	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
30	<u>GVBFTDYNMN</u>	22	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
31	<u>GYBFTDYNMN</u>	23	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
32	<u>GYSFTDYNMN</u>	24	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
33	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPMYGTTDYNQRFKG</u>	30	<u>YDYATGTGAY</u>	33
34	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPAYGTTDYNQRFKG</u>	31	<u>YDYATGTGAY</u>	33
35	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPEYGTTDYNQRFKG</u>	32	<u>YDYATGTGAY</u>	33
36	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYWTGTGAY</u>	35
37	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYSSTGTGAY</u>	45
38	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDAFTGTGAY</u>	261
39	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	47
40	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDVIHTGTGAY</u>	48
41	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYLTTGTGAY</u>	49
42	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATSTGTGAY</u>	50
43	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYABGTGAY</u>	51
44	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYFTGTGAYVY</u>	52
45	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYVTGTGAYVY</u>	53
46	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDFAFTGTGAY</u>	54
47	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
48	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
49	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
50	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
51	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
52	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
53	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
54	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
55	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
56	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTTDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33

57	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
58	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
59	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
60	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
61	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
62	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
63	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
64	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
65	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
66	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
67	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
68	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
69	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
70	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
71	GYSFTDYLIG	25	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
72	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
73	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGVY	55
74	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGRAY	48
75	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
76	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
78	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
79	GYSFTDYLMS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
80	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
82	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
84	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
85	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
86	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
87	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
88	GYSFTDYLIG	25	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
89	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
91	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
92	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	48
93	GYSFTDYLMS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
94	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
95	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	47
96	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGRAY	46
97	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
98	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
99	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
100	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	33
101	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
102	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
103	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGRAY	46
104	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGRAY	46
105	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYTTGTGAY	47
106	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
107	GYSFTDYLIG	25	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGRAY	48
108	GYSFTDYLIG	25	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
109	GYSFTDYLMS	27	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGRAY	46
110	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
111	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGRAY	46
112	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYHTGTGAY	48
113	GYSFTDYLMS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
114	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
115	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
116	GYSFTDYLMS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGVY	47
117	GYSFTDYLMS	28	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYTTGTGVY	53
118	GYSFTDYLIR	26	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYTTGTGVY	53
119	GYSFTDYLMS	27	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
120	GYSFTDYLIS	28	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYFTGTGRAY	46
121	GYSFTDYLIS	28	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGRAY	46
122	GYSFTDYLIR	26	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYTTGTGVY	53
123	GYSFTDYLIR	26	VINPNYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGVY	53
124	GYSFTDYNMN	11	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYTTGTGVY	53
125	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	52
126	GYSFTDYLIR	26	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52
127	GYSFTDYLIR	26	VINPMYGTTDYNQRFKG	29	YDYTTGTGAY	47
128	GYSFTDYLMS	27	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	47
129	GYSFTDYLIR	26	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52
130	GYSFTDYLMS	27	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYTTGTGVY	47
131	GYSFTDYLIR	26	VINPEYGTTDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	52
132	GYSFTDYLMS	27	VINPMYGTTDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52

Общий типичный элемент структуры
SEQ ID NO:244 **SEQ ID NO:245** **SEQ ID NO:246**

X ₁ YX ₃ FX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀	VINPX ₅ YGT TDYNQRFKKG	YDX ₃ X ₄ X ₆ TGX ₉ Y
X ₁ представляет собой Н или G	X ₅ представляет собой N, A, M или E	X ₃ представляет собой Y, A или P
X ₃ представляет собой S, H или P		X ₄ представляет собой Y, F, H, S, W, L или A
X ₅ представляет собой G, R, T, N или P		X ₅ представляет собой T или P
X ₆ представляет собой D или W		X ₆ представляет собой G или S
X ₇ представляет собой или Y или F		X ₉ представляет собой A, G, L, V или T
X ₈ представляет собой N или H		
X ₉ представляет собой M, T, L или I		
X ₁₀ представляет собой N, G, H или S		

Таблица 3
Выравнивания CDR легкой цепи

Fab#	CDR1	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:
1	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
2	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
3	RSSQSLVHSRGNTYLN	123	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
4	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
5	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
6	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
7	RSSQSLVHSYGNNTYLN	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	170
8	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSLHYPFT	171
9	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	170
10	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
11	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
12	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	172
13	RSSQSLVHSHGNTYLN	123	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
14	RSSQSLVHSHGNTYLN	123	KVSNRFS	150	MQSTHYPFT	173
15	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQTTHYPFT	174
16	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
17	RSSQSLVHSHGNTYLN	123	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
18	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
19	RSSQSLVHSNGNTYLN	124	KVSNRFS	150	SQSMIVPFT	175
20	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
21	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
22	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
23	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
24	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
25	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
26	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
27	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
28	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
29	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168

30	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
31	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
32	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
33	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
34	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
35	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
36	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
37	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
38	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
39	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
40	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
41	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
42	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
43	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
44	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
45	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
46	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
47	RSSQSLVHSRGNTYI _H	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
48	RSSQSVVHSRGNTYI _H	126	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
49	VSSQSLVHSRGNTYI _H	127	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
50	RSSASLVHSRGNTYI _H	128	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
51	RSSQSLKHSRGNTYI _H	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
52	RSSQSLRHSRGNTYI _H	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
53	RSSRSLVHSRGNTYI _H	131	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
54	RSHQSLVHSRGNTYI _H	132	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
55	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
56	RSSQSLVHNHRGNTYI _H	134	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
57	RSSQSLVHSRGRTYI _H	135	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
58	RSSQSLVHSRGNTYI _H	136	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
59	RSSQSLVHSRGNTYI _H	137	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
60	RSSQSLVHSRGNTYI _H	138	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
61	RSSQSLVHSRGNTYI _H	139	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
62	RSSQSLVHARGNTYI _H	140	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
63	RSSQSLVHSRGNTYI _H	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
64	RSSQSLVHSRGNTW _H	141	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
65	RSSQSLVHSRGNTYI _H	142	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
66	RSSQSLVHSRGKTYI _H	143	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
67	RSSQSLVHLRGNTYI _H	144	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
68	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
69	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	176
70	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	177
71	RSSKSLVHSRGNTFLH	145	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
72	RSSKSLVHSRGNTYI _H	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
73	RSSQSLRHSRGNTFLH	146	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
74	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
75	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
76	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
78	RSSQSLVHSRGNTYI _H	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
79	RSSQSLKHSRGNTYI _H	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
80	RSSQSLKHSRGNTYI _H	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
82	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
84	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
85	RSSKSLVHSRGNTYI _H	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
86	RSSKSLVHSRGNTYI _H	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
87	RSSQSLRHSRGNTFLH	147	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
88	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
89	RSSQSLRHSRGNTYI _H	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
91	RSSQSLKHSRGNTYI _H	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
92	RSSQSLKHSRGNTFLH	147	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168

93	RSSQSLVHSRGNTYLN	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
94	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
95	RSSQSLVHSRGNTYLN	130	KVSNRFS	152	SQSTHLPFT	168
96	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVANRFS	153	SQSTHLPFT	168
97	RSSQSLVHSRGNTYLN	145	KVSNRFS	154	SQSTHLPFT	168
98	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
99	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
100	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVSNRFS	155	SQSTHLPFT	168
101	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVDNRFS	156	SQSTHLPFT	168
102	RSSQSLVHSRGNTYLN	149	KVTNRFS	157	SQSTHLPFT	168
103	RSSQSLVHSRGNTYLN	130	KVSNRFS	158	SQSTHLPFT	168
104	RSSQSLVHSRGNTYLN	145	KVSTRFS	159	SQSTHLPFT	168
105	RSSQSLVHSRGNTYLN	130	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
106	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFS	160	SQSTHLPFT	168
107	RSSQSLVHSRGNTYLN	130	KVPNRFS	161	SQSTHYPFT	169
108	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFV	162	SQSTHYPFT	169
109	RSSQSLVHSRGNTYLN	130	KVSNRFS	163	SQSTHLPFT	168
110	RSSQSLVHSRGNTYLN	131	KVSNRFT	164	SQSTHYPFT	169
111	RSSQSLVHSRGNTYLN	146	KVSNRMS	165	SQSTHLPFT	168
112	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVHNRFV	166	SQSTHLPFT	168
113	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
114	RSSQSLVHSRGNTYLN	129	KVSTRFS	159	SQSTHLPFT	168
115	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
116	RSSQSLVHSRGNTYLN	149	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
117	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
118	RSSQSLVHSRGNTYLN	133	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
119	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
120	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFI	167	SQSTHYPFT	169
121	RSSQSLVHSRGNTYLN	147	KVSNRFI	167	SQSTHYPFT	169
122	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
123	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
124	RSSQSLVHSRGNTYLN	131	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
125	RSSQSLVHSRGNTYLN	122	KVSNRFS	150	SQSTALPFT	168
126	RSSQSLVHSRGNTYLN	131	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
127	RSSQSLVHSRGNTYLN	131	KVSNRFI	167	SQSTHLPFT	168
128	RSSQSLVHSRGNTYLN	129	KVSNRFI	167	SQSTHYPFT	169
129	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
130	RSSQSLVHSRGNTYLN	129	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
131	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168
132	RSSQSLVHSRGNTYLN	125	KVSNRFI	167	SQSTALPFT	168

Общий типичный элемент структуры

SEQ ID NO:247	SEQ ID NO:248	SEQ ID NO:249
X ₁ SX ₃ X ₄ SX ₆ X ₇ HX ₉ X ₁₀ GX ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ H	X ₁ VX ₃ X ₄ RX ₆ X ₇	X ₁ QX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ PFT
X ₁ представляет собой R или V	X ₁ представляет собой K или I	X ₁ представляет собой S или N
X ₃ представляет собой S или H	X ₃ представляет собой S, A, D, T, R, H или P	X ₃ представляет собой S или T
X ₄ представляет собой Q, K, R или A	X ₄ представляет собой N, V или T	X ₄ представляет собой T, L или M
X ₆ представляет собой V или L	X ₅ представляет собой R, I или N	X ₅ представляет собой H или S
X ₇ представляет собой R, V или K	X ₆ представляет собой F, I или N или T	X ₆ представляет собой L, I, V, E или Y
X ₉ представляет собой S, N, R, A или L	X ₇ представляет собой S, H, I, T или V	
X ₁₀ представляет собой H, R, N или Y		
X ₁₂ представляет собой N, K или R		
X ₁₃ представляет собой T или V		
X ₁₄ представляет собой F, Y или W		
X ₁₅ представляет собой L, T, S, H или F		

Примеры

Пример 1. ELISA I: связывание антитела с различными видами IL-17.

Типичный анализ ELISA для измерения связывания антител с IL-17 использует герметичные титрационные микропланшеты Costar 3366, которые на ночь при 4°C покрывают 50 мкл 1,0 мкг/мл IL-17 человека на лунку (R&D Systems, #317-IL/CF) в карбонатном покрывающем буфере (50 мМ карбоната натрия, pH 9,0). Альтернативно, используют IL-17 мыши, крысы, кролика или макаки-крабоеда. IL-22 человека (R&D Systems) используют в качестве контрольного антигена. IL-17 кролика и макаки-крабоеда не являются коммерчески доступными и поэтому для использования аминокислотных последовательностей различных видов IL-17, предусмотренных на фиг. 2 (SEQ ID NO:9 и 10), требуется клонирование и экспрессия или искусственный синтез в соответствии с хорошо известными из уровня техники методиками. Образцовые нуклеотидные последовательности, кодирующие IL-17 различных видов, показаны в SEQ ID NO:250-254.

Планшету затем блокируют добавлением 100 мкл блокирующего буфера (Pierce #37515). Планшету инкубируют в течение 1 ч при 37°C, затем трижды промывают промывным буфером (PBS pH 7,4 и 0,05% Tween). Затем по 50 мкл образца антитела или контрольного антитела (разведенного до различных кон-

центраций в PBS pH 7,4, например 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032 и 0 мкг/мл) добавляют в каждую лунку и далее планшету инкубируют в течение 1 ч при 37°C. Затем планшету трижды промывают промывным буфером перед добавлением 50 мкл на лунку коньюгированной античеловеческой каппа-щелочной фосфатазы, разведенной до 1:1000 в PBS pH 7,4. Тестируемые образцы инкубируют в течение одного часа при 37°C. Затем в каждую лунку добавляют по 50 мкл свежеприготовленного раствора динатриевой соли п-нитрофенилфосфата (PNPP, Pierce #37620) в диэтаноламиновом субстратном буфере, который готовят в соответствии с инструкцией. Окрашиванию разрешают развиваться в течение приблизительно 10 мин при комнатной температуре, затем цветовой сигнал измеряют при оптической плотности 405 нм, используя подходящий ELISA планшет-ридер. Степень связывания пропорциональна продуцированию цветового сигнала.

Антитела по изобретению связывают IL-17 человека в анализе ELISA, как описано в данной заявке, но не связывают IL-17 крысы или мыши. На основании предоставленных в примере 4 Biacore данных о связывании IL-17 человека и обезьяны антителами по изобретению ожидается, что антитела по изобретению также будут демонстрировать связывание IL-17 обезьяны в анализе ELISA, как описано в данной заявке.

Пример 2. ELISA II: связывание антитела с протеинами семейства IL-17.

ELISA используют для измерения любого из двух - селективного и/или предпочтительного связывания антитела по изобретению отдельных членов IL-17 человека (например, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F) или IL-22 человека (негативный контроль).

В примерном анализе лунки планшеты ELISA (Nunc Immuno Maxisorp) покрывают 100 мкл (0,5 мкг/мл в 1X покрывающем буфере (BioFx)) протеинами - членами семейства IL-17 (R&D Systems), герметически закрывают и инкубируют в течение ночи при 4°C. Раствор удаляют из лунок быстрым струливанием и добавляют блокирующий буфер (200 мкл 1,5% BSA в PBS). Планшеты инкубируют на ротационном шейкере в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляют по 100 мкл на лунку тестируемого антитела при различных концентрациях (например, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032 и 0 мкг/мл). Планшеты снова инкубируют всю ночь (4°C), нагревают на ротационном шейкере (60 мин, комнатная температура). Затем каждую лунку планшеты пять раз промывают буфером (1X Ish буфер, BioFX). После промывания добавляют (100 мкл/лунку) подходящее коммерчески доступное HRP-коньюгированное вторичное антитело (1:2000 в PBS с 1,5% BSA). Планшеты реинкубируют на ротационном шейкере (60 мин, комнатная температура) и промывают буфером (5X), как описано выше. Колориметрический сигнал развивают добавлением ТМВ (100 мкл/лунку) до насыщения (в среднем 3-5 мин), затем дальнейшее развитие останавливают добавлением стопового раствора (100 мкл/лунку, BioFX). Цветовой сигнал измеряют при оптической плотности 450 нм, используя подходящий ELISA планшет-ридер. Степень связывания пропорциональна продуцированию цветового сигнала. Антитела по изобретению (например, Fabs 103, 104, 118, 121, 126 и 131, как описано в табл. 1) специфически связывают IL-17 человека (т.е. IL-17A), но при тех же условиях при уровнях выше фона не связывают IL-17 человека B, IL-17 человека C, IL-17 человека D, IL-17 человека E, IL-17 человека F, IL-17 мыши или IL-22 человека.

Пример 3. Выделение и активация клеток для клонирования IL-17.

А. Спленоциты крысы.

Используя стерильные хирургические щипцы и ножницы, у крысы, умерщвленной ингаляцией CO₂, удаляют селезенку и помещают ее в пробирку, содержащую 5 мл RPMI 1640 среды + 10% фетальной бычьей сыворотки и пенициллин/стептомицин (раствор среды). Переливают содержимое пробирки в 10 см чашку Петри и удаляют жир с селезенки. Осторожно гомогенизируют селезенку, используя пару полностью матовых, предварительно простерилизованных предметных стекол. Смывают клетки со стекол раствором среды, капая из пипетки пять раз, и фильтруют клетки через клеточный фильтр (Fisher Scientific). Клетки промывают один раз раствором среды, подсчитывают клетки и затем ресуспенсируют до конечной концентрации 2×10^7 клеток/мл в 80 мл. Добавляют клеточный раствор в T150 колбу, добавляют конканавалин А до конечной концентрации 3 мкг/мл и инкубируют при 37°C в течение приблизительно 15 ч. Клетки собирают, промывают PBS, замораживают до состояния сухого льда и немедленно приступают к стандартным процедурам выделения РНК.

Б. Мононуклеарные клетки периферической крови (РВМС) макаки-крабоеда и кролика.

Загружают 7 мл цельной крови макаки-крабоеда или 10 мл цельной крови белого новозеландского кролика в BD Vacutainer™ CPT™ System для отбора мононуклеарных клеток из цельной крови. Центрифугируют CPT клеточные препартивные пробирки в течение 20 мин при 1500×g в горизонтальном качающемся роторе. С поверхности собирают лимфоциты и моноциты, дважды промывают раствором среды, подсчитывают и ресуспенсируют в растворе среды до конечной концентрации 10^6 клеток/мл. Прибавляют конканавалин А до конечной концентрации 3 мкг/мл и инкубируют при 37°C в течение приблизительно 15 ч. Собирают клетки, промывают PBS, замораживают клетки до состояния сухого льда и немедленно приступают к стандартным процедурам выделения РНК.

Пример 4. Измерение кинетических констант связывания.

Прибор BIACORE® 2000 используют для измерения кинетик и аффинности связывания антиген-

антитело. Прибор использует оптические свойства поверхностного плазмонного резонанса для выявления изменений концентрации протеинов взаимодействующих молекул в пределах декстранового биосенсорного матрикса. Если не указано, то все реагенты и материалы поставлены фирмой BIACORE® AB. Все измерения проводят при 25°C. Образцы ресуспенсируют в HBS-EP буфере до конечной концентрации 2 мкг/мл (150 мМ хлорид натрия, 3 мМ EDTA, 0,005% (мас./об.) сурфактан P-20 и 10 мМ HEPES, pH 7,4). Протеин А иммобилизируют на от 1 до 4 проточных кюветах сенсорного чипа CM4 при уровне 500 единиц отклика, используя аминный связывающий набор.

Связывание оценивают, используя многократные аналитические циклы. Каждый цикл проводят при скорости потока 50 мкл/мин и он состоит из следующих шагов: впрыскивание приблизительно 20 мкл композиции антитела при концентрации 2 мкг/мл, нацеливая к захвату 100-200 единиц отклика, впрыскивание 250 мкл IL-17 человека, IL-17 макаки-крабоеда, IL-17 белого новозеландского кролика, IL-17 крысы или IL-17 мыши (начиная с 10 нМ и используя двукратные серийные разведения для каждого цикла), завершающееся 20-минутной диссоциацией и регенерацией с использованием 30 мкл 10 мМ гидрохлорида глицина, pH 1,5. Скорости ассоциации и диссоциации для каждого цикла оценивают, используя "1:1 с массообменом" модель связывания в программном обеспечении BIA-оценивание.

Полноразмерные mAb 103, 104, 118, 121, 126 и 131 (см. табл. 1), имеющие Fc-участок IgG₄, демонстрируют высокое сродство к связыванию IL-17 человека и IL-17 обезьяны с K_D менее чем 5 пМ, K_{off} ниже чем $2 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ и K_{on} по крайней мере $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ с}^{-1}$. K_D и k_{off} улучшены (т.е. более низкие K_D и k_{off}) у этих вариантов mAb по сравнению с Fab 2321 mAb (родительский Fab, например Fab 103 и 104), содержащем мышний вариабельный участок [SEQ ID NO:261 (VH 2321), 262 (VL 2321)], константный участок тяжелой цепи человеческого IgG₄ (SEQ ID NO:260) и константные участки каппа легкой цепи (SEQ ID NO:272). Антитела по изобретению демонстрируют связывание IL-17 мыши или IL-17 крысы, но не выше, чем фоновые уровни, не выявляется связывание с 200 нМ IL-17 мыши и не выявляется связывание с 1 мкМ IL-17 крысы. При тестировании полноразмерных mAb 103, 104, 121 и 126 в тех же условиях, которые описаны выше, на связывание IL-17 макаки-крабоеда и IL-17 кролика было выявлено, что связывание IL-17 кролика слабое и двухфазное, в то время как связывание IL-17 макаки-крабоеда подобно связыванию IL-17 человека. Специфические значения для определенных mab по изобретению, тестированных в этом анализе, приведены в табл. 4 ниже (значения представлены как среднее ± стандартная ошибка для среднего). Предполагается, что Fc-участки, отличные от таковых в IgG₄, не способны значительно влиять на значения K_D и k_{off}.

Таблица 4

IL-17 ЧЕЛОВЕКА	k _{on} (M ⁻¹ c ⁻¹)	k _{off} (c ⁻¹)	K _D (nM)
mAb 103	11 (±2) × 10 ⁶	1,5 (±0,7) × 10 ⁻⁵	1,4 (±0,7)
mAb 104	7,7 (±0,6) × 10 ⁶	1,1 (±0,5) × 10 ⁻⁵	1,7 (±0,9)
mAb 118	5 × 10 ⁶	2 × 10 ⁻⁵	3,9

mAb 121	$10 (\pm 0,9) \times 10^6$	$1,5 (\pm 0,3) \times 10^{-5}$	$1,6 (\pm 0,4)$
mAb 126	$7,5 (\pm 0,4) \times 10^6$	$1,3 (\pm 0,2) \times 10^{-5}$	$1,8 (\pm 0,3)$
mAb 131	$5,4 \times 10^6$	$1,6 \times 10^{-5}$	$2,9$
*Родительское 2321 mAb	$2,7 \times 10^6$	6×10^{-5}	7
<hr/>			
IL-17 МАКАКИ- КРАБОЕДА	$k_{on} (M^{-1} s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (\text{нМ})$
mAb 103	$8,8 \times 10^6$	$1,1 \times 10^{-5}$	$1,3$
mAb 104	$9,4 \times 10^6$	$0,5 \times 10^{-5}$	$0,5$
mAb 121	$7,8 (\pm 0,3) \times 10^6$	$0,7 (\pm 0,2) \times 10^{-5}$	$1,1 (\pm 0,04)$
mAb 126	$7,9 (\pm 0,3) \times 10^6$	$0,7 (\pm 0,6) \times 10^{-5}$	$0,8 (\pm 0,8)$
<hr/>			
IL-17 КРОЛИКА^a	$k_{on} (M^{-1} s^{-1})$	$k_{off} (s^{-1})$	$K_D (\text{нМ})$
mAb 103	$1,8 \times 10^5$ $10,6 \times 10^6$	$3,6 \times 10^{-4}$ $19,2 \times 10^{-2}$	2 $18,1$
mAb 104	$1,0 (\pm 0,1) \times 10^5$ $4,0 (\pm 2) \times 10^6$	$1,8 (\pm 1,0) \times 10^{-4}$ $7,0 (\pm 2) \times 10^{-2}$	$1,9 (\pm 1,3)$ $20 (\pm 6)$
mAb 121	$8 (\pm 6) \times 10^5$ $17 (\pm 11) \times 10^6$	$4 (\pm 3) \times 10^{-4}$ $2,1 (\pm 0,2) \times 10^{-2}$	$0,51 (\pm 0,13)$ $1,5 (\pm 1,0)$
mAb 126	$1,5 (\pm 0,6) \times 10^5$ $9 (\pm 3) \times 10^6$	$1,7 (\pm 0,5) \times 10^{-4}$ $11 (\pm 2) \times 10^{-2}$	$1,3 (\pm 0,6)$ $14 (\pm 4,0)$

^aсвязывание двуфазное и данные соответствуют модели гетерогенного лигандного связывания, результирующей две аффинности

Пример 5. Исследования конкурентного связывания рецептор IL-17/анти-IL-17-антитело.

Этот пример демонстрирует, что антитела по изобретению конкурируют за связывание IL-17 с рецептором IL-17.

BIACORE исследования связывания проводят, используя Fc-слитый протеин рецептора IL-17 (R&D #177-IR). Для того чтобы продемонстрировать, что Fc-слитый протеин рецептора IL-17 связывает IL-17 человека, анализ BIACORE проводят в BIACORE-связывающем буфере (HBS-EP) + 1 мг/мл BSA при 25°C в приборе BIACORE 2000. Используют чип CM4 приблизительно с 600 единицами отклика протеина A, иммобилизированного на 1, 2 и 3 проточных кюветах чипа. Приблизительно 100 единиц отклика Fc-слитого протеина рецептора IL-17 захвачено во второй проточной кювете чипа. IL-17 человека затем подвергают воздействию в проточных кюветах 1 и 2 в диапазоне концентраций от 600 нМ до 9,4 нМ. После каждого впрыскивания 250 мкл IL-17 человека комплексу позволяют диссоциировать в течение приблизительно 12 мин с помощью текущего через чип буфера. В конце диссоциации впрыскивают 20 мкл 100 мМ глицина с pH 1,5 для регенерации чипа перед началом следующего цикла связывания. Проточную кювету 1 используют в качестве эталонной проточной кюветы. Данные подбирают, используя модель "Bivalent analyte" в программном обеспечении BIA-оценение Version 3.2. Результаты показали, что данное взаимодействие имеет коэффициент ввода $1,06 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$, первый коэффициент выведения $20,3 s^{-1}$ и замедленный коэффициент выведения $1,63 \times 10^{-4} s^{-1}$. Поэтому данное взаимодействие имеет K_D или сродство к связыванию 1,5 нМ и 0,19 мМ, т.е. более слабое, чем сродства к связыванию антитела по изобретению к IL-17 человека.

Связывание для конкурентного эксперимента также измеряли в HBS-EP + 1 мг/мл BSA при 25°C на приборе BIACORE 2000 с чипом CM4. Приблизительно 1000 единиц отклика антитела по изобретению, иммобилизированного на 2, 3 и 4 проточных кюветах чипа, являются левым контролем. Используя скорость потока 50 мкл/мл, 25 мкл 500 нМ IL-17 человека впрыскивают над всеми четырьмя проточными кюветами, формируя комплекс антитело:антитело на поверхности чипа. После впрыскивания и образования комплекса 250 мкл 500 нМ Fc-слитого протеина рецептора IL-17 человека впрыскивают над всеми четырьмя проточными кюветами. После окончания данного впрыскивания для регенерации чипа используют впрыскивание 25 мкл 100 мМ глицина с pH 1,5. Тот же эксперимент связывания затем повторяют, используя инъекцию 250 мкл буфера вместо Fc-слитого протеина рецептора IL-17.

Профиля связывания для впрыскивания рецептора над комплексом антитело:антитело и для впрыскивания контрольного буфера над комплексом антитело:антитело идентичны. Данное демонстрирует то, что отсутствуют сайты связывания, доступные для связывания димерного IL-17 с его рецептором, он связывается с антителом по изобретению. Этот результат также показывает, что рецептор неспособен

"оторвать" IL-17 от любого антитела из образованного комплекса. Данные антитела могут ингибиовать связывание IL-17 с его рецептором вследствие нейтрализации биологической активности IL-17 человека.

Пример 6A. Анализ IL-8-репортер *in vitro*.

Анализ IL-8-репортер, описанный в данной заявке, можно использовать для тестирования способности антитела по изобретению нейтрализовать или противостоять биоактивности IL-17. Данный подход может быть использован для определения потенции Fab или mAb по изобретению в клеточном анализе. Клеточная линия HS27 человека (ATCC #CRL-1634) секретирует IL-8 в ответ на IL-17. Индуцированная интерлейкином 17 секреция IL-8 ингибируется анти-IL-17-антителами (см., например, J. Imm., 155:5483-5486, 1995 или Cytokine 9:794-800, 1997).

Соответственно, индуцированная интерлейкином 17 секреция IL-8 может продолжаться спонтанно, если добавить к клеткам HS27 достаточное количество IL-17 в отсутствие нейтрализующего анти-IL-17-антитела.

Клетки HS27 поддерживают в среде для количественного определения: DMEM среда с высоким содержанием глюкозы, лишенная фенольного красного (Invitrogen #31053-028), с 10% фетальной бычьей сывороткой, 4 мМ L-глутамина, 1 мМ пурината натрия, пенициллина G (100 Ед/500 мл) и стрептомицина (100 мкг/500 мл). Клетки выращивают в колбах T150 до тех пор, пока они не сольются приблизительно на 80-90% на начало следующих суток анализа. Сохраненный в замороженном виде IL-17 человека (R&D Systems, #317-IL-050) реконструируют в стерильном PBS без Ca^{2+} и Mg^{2+} и свежеоттаянны разбавляют до концентрации 200 нг/мл в среде для количественного определения. Аликвоту по 50 мкл разбавленного IL-17 добавляют в каждую лунку 96-луночной плоскодонной культивируемой планшеты (Falcon #35-3072) с наружными периферическими полыми колодцами. Сдвоенные лунки используют, когда контролем является только среда (100 мкл/лунку) и только IL-17 (100 мкл/лунку). Тестирование проводят в двух или трех повторностях. Стерильные полноразмерные протеины mAb разбавляют до максимальной концентрации 24 мкг/мл в среде для количественного определения. Серийные разведения (типично, 1:5) производят в отдельной аналитической планшете и по 50 мкл образцов Fab при разных разведениях добавляют в лунки, содержащие IL-17, затем планшету инкубируют при 37°C в течение одного часа. Среду для количественного определения используют как негативный контроль.

Клетки HS27 (типично, приблизительно, 20000 клеток в 100 мкл среды для количественного определения) добавляют в каждую лунку планшеты, содержащую Fab + IL-17 (или контроль) и инкубируют в течение приблизительно 48 ч при 37°C. Затем собирают супернатанты после центрифугирования 96-луночных планшет в течение 5 мин при 500-разовом ускорении и разводят 1:15 или 1:10 в среде для количественного определения. Уровень нейтрализации IL-17 измеряют с помощью определения количества IL-8 в супернатанте, используя коммерческий набор ELISA в соответствии с инструкцией, заменяя среду для количественного определения стандартным разбавителем, субстратный объем составляет 100 мкл/лунку (R&D Systems, ELISA D-8000C или R&D DuoSet ELISA #DY208hIL-8). Измерения ELISA (450 нм) осуществляют на микропланшете-ридере. Калибровочные кривые получают, используя 4-параметерный логистический подбор, значения IL-8 (пг/мл) определяют по калибровочным кривым, используя стандартные статистические технологии. Значения IC_{50} получают, используя стандартные статистические технологии.

Полноразмерные mab 103, 104, 121 и 126 по изобретению (с Fc-участком IgG₄) при тестировании в описанном анализе (2-4 повторности) имеют среднее значение IC_{50} (основанное на предполагаемой молекулярной массе 150 кД для каждого mAb) между 450 и 500 пМ с диапазоном всех измеренных значений между 365 и 618 пМ.

Пример 6B. Анализ GRO α -репортер *in vitro*.

Следующий клеточный анализ можно использовать для тестирования способности антитела по изобретению нейтрализовать или противостоять биоактивности IL-17. Интерлейкин-17 может стимулировать эпителиальные клетки и другие клетки секретировать GRO α . В данном анализе тестируют способность антитела по изобретению нейтрализовать IL-17 - индуктор секреции GRO α из клеточной линии HT-29 эпителиальных клеток колоректальной аденокарциномы человека.

Для тестирования IL-17 человека, дозозависимо индуцирующий секрецию GRO α из клеток HT-29, рекомбинантный IL-17 (R&D Systems #317-IL-050/CF; реконструированный в стерильном Dulbecco's PBS без Ca^{2+} и Mg^{2+} (D-PBS)) разводят (до концентрации 4,5 мкг/мл; 3Х высшая тест-концентрация) в аналитической/культуральной среде (McCoy's 5A (Invitrogen)); 10% FBS (Invitrogen); пенициллин G (100 Ед/500 мл) и стрептомицин (100 мкг/500 мл). IL-17 дополнительно разводят стерильной средой для количественного определения (1:5). Различные концентрации IL-17 (0,096-1500 нг/мл; 3,0-46875 пМ) распределяют (50 мкл каждой) по внутренним лункам обработанной 96-луночной культивируемой планшеты. Среду для количественного определения (50 мкл) распределяют в 3 планшеты для обработки "только средой". Тестирование осуществляют в трех повторностях (по 3 лунки на обработку). Перед добавлением клеток HT-29 планшету, содержащую IL-17 в аналитической среде, инкубируют, в среднем, в течение 60-90 мин при 37°C 5%, CO₂.

Для оценки антитела по изобретению, например mAb 126 с Fc-участком из IgG₄, используют кон-

центрацию IL-17, которая проявляет приблизительно 70% максимальной секреции GRO α из клеток HT-29 (60 нг/мл). Рекомбинантный IL-17 человека (R&D Systems) разводят (до концентрации 240 нг/мл; 4X рабочая концентрация) в аналитической/культуральной среде. Разбавленный IL-17 распределяют (50 мкл) по 60 отдельным внутренним лункам обработанных 96-луночных культивируемых планшет (Becton Dickinson Falcon #35-3072). Аналитическую среду (50 мкл) распределяют в 3 лунки для обработки исключительно средой.

Диапазон доз тестируемого антитела по изобретению, типично, составляет 2,56-40000 пМ. В отдельной планшете для серийных разведений антитело по изобретению и контрольное антитело (стерильно, в 1X PBS, pH 7,4) разводят до концентрации 160000 пМ в аналитической среде. Антитело по изобретению и контрольное антитело дополнитель но стерильно разводят (1:5) аналитической средой. Каждую тест-концентрацию тестируемого антитела по изобретению затем добавляют (50 мкл) в лунки, содержащие IL-17. Типично, тестирование проводят в трех повторностях. Аналитическую среду (50 мкл) используют как контроли "единственно среда" и "единственно IL-17". Планшеты, содержащие смеси IL-17 и антитела по изобретению, инкубируют в течение 60-90 мин при 37°C, 5% CO₂ перед добавлением клеток HT-29.

Клетки HT-29 (эпителиальные клетки колоректальной аденокарциномы человека, ATCC #HTB-38) поддерживают в культуральной/аналитической среде в обработанных культивируемых колбах, используя стандартные методики. Клетки HT-29 выращивают в культивируемых колбах до тех пор, пока они не сольются приблизительно на 50-80% на начало следующих суток анализа. На следующий день анализа клетки прополаскивают HBSS (Cambrex #CC-5024) и отделяют от культуральных колб с помощью трипсина + EDTA. Трипсин инактивируют полной средой для количественного определения. Клетки HT-29 затем центрифугируют при 500×g в течение 5 мин при комнатной температуре. Клеточную пелету затем ресуспенсируют в аналитической среде и 20000 клеток HT-29 (в 100 мкл) добавляют в каждую обрабатываемую лунку 96-луночных планшет. Равные объемы D-PBS добавляют в каждую неиспользованную крайнюю лунку (без клеток) для снижения краевых эффектов, получающихся вследствие испарения. 96-луночные планшеты помещают в культивационный инкубатор (37°C, 5% CO₂) на приблизительно 48 ч.

В завершение анализа планшеты центрифугируют (500×g в течение 5 мин при комнатной температуре), и клеточную культуральную среду переносят в 96-луночные полипропиленовые планшеты. Уровни GRO α измеряют с GRO α сэндвич-ELISA (R+D Systems DuoSet #DY275), как указано в инструкции, исключая среду для количественного определения и используя в качестве стандартного разбавителя 1X ELISA промывной буфер от BioFX Labs, используя образец и стандартный объем, составляющий 50 мкл на лунку, используя субстрат от BioFX Labs (HRP субстрат, #TMBW-1000-01) и используя стоповый раствор от BioFX Labs (#LSTP-1000-01) (100 мкл на лунку). В завершение ELISA-реакций планшеты считывают при оптической плотности 450 нм на микропланшете-ридере. Калибровочные кривые для GRO α получают, используя 4-параметерный логистический подбор. Значения GRO α (концентрация в пг/мл) для образцов определяют по калибровочным кривым. Клеточная линия HT-29 эпителиальных клеток колоректальной аденокарциномы человека секретировала GRO α при стимуляции с IL-17 в дозозависимый способ (табл. 5). Контроль IgG4 человека не вызывал снижение индуцируемой IL-17 секреции GRO α . Данные результаты (табл. 6) демонстрируют, что mAb 126 способен полностью нейтрализовать IL-17 человека, индуцирующий секрецию GRO α из клеток HT-29 *in vitro*, используя описанные условия. Значение IC₅₀ для mAb 126 в данном анализе составляет приблизительно 560 пМ.

Таблица 5

IL-17 человека (нг/мл)	AVG GRO α (пг/мл)	STDEV
1500,00	2420,4	311,8
300,00	2047,5	509,9
60,00	1556,0	209,0
12,00	960,0	24,9
2,40	502,5	12,3
0,48	297,9	6,3
0,10	205,8	4,8
0	149,2	16,7

Сокращения: AVG = среднее; STDEV = стандартное отклонение.

Таблица 6

Концентрация антитела, пМ	mAb 126		IgG ₄ -негативный контроль	
	AVG GROα, пг/мл	STDEV	AVG GROα, пг/мл	STDEV
40000,0	123,8	1,4	1297,3	29,4
8000,0	134,1	6,4	1419,9	133,4
1600,0	151,3	9,5	1370,4	114,7
320,0	1170,6	56,0	1388,6	54,1
64,0	1340,8	59,1	1380,4	36,0
12,8	1362,0	21,1	1346,2	81,6
2,56	1280,9	56,1	1243,4	118,3
0 (только IL-17)	1201,4	66,1		
Только среда	117,2	10,0		

Сокращения: AVG = среднее; STDEV = стандартное отклонение.

Пример 7. Нейтрализация IL-17 человека *in vivo*.

IL-17 человека способен связывать и стимулировать мышиный рецептор IL-17, приводя к увеличению и последующей секреции мышиных хемокинов КС (CXCL1). Предприняты эксперименты по ранжированию времени и дозы для определения оптимальной дозы IL-17 человека и оптимального времени для индуцирования мышиных КС. Данные эксперименты показали, что доза IL-17 человека, составляющая 150 мкг/кг, и время, составляющее 2 ч после введения IL-17, дают максимальные уровни КС в сыворотке мышей. Полноразмерные антитела по изобретению (например, Fab 126 или Fab 121 с HCVR, функционально связанным с человеческим IgG₄ Fc, SEQ ID NO:260 [или SEQ ID NO:278] и LCVR, функционально связанным с человеческим каппа константным участком, SEQ ID NO:263 [или SEQ ID NO:277]) вводят внутривенно мышам в дозе 1, 10, 100 и 1000 мкг/кг за час до последующей инъекции IL-17 человека. Через два часа после введения IL-17 человека мышей умервщляли и определяли уровни КС с помощью ELISA, используя коммерчески доступный набор в соответствии с инструкцией (KC Quantikine, R&D). В качестве негативного контроля использовали подходящий изотип антител. Блокируют способность IL-17 человека стимулировать мышиный рецептор IL-17, приводя к ингибированию увеличения мышиных КС в дозозависимый способ. Mab126 (полноразмерное антитело, содержащее Fab 126) в дозе 20 мкг/мыши при описанных условиях снижает значение уровня КС приблизительно в четыре раза по сравнению с контрольным антителом, которое не обладает эффектом. Mab 121 в дозе 20 мкг/мыши при описанных условиях снижает значение уровня КС приблизительно в три раза по сравнению с контрольным антителом.

Пример 8. Картирование эпитопов.

Два анти-IL-17-антитела (Fab 126 и Fab 104) использовали, чтобы определить, что гуманизация и оптимизация родительского мышиного Fab (2321, SEQ ID NO:261 и 262) не изменяет эпитопсвязывающую способность Fab, полученных гуманизацией и оптимизацией родителя. Гуманизированные и оптимизированные Fab связывают тот же эпитоп, что и родительский мышиный Fab, как определено с помощью стандартного конкурентного ELISA или H-D обменом и масс-спектральным анализом для картирования эпитопов (см., например, Hoofnagle A. et al. Methods Mol. Biol., 250:283-298, 2004; Hoofnagle A. et al. Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct., 32:1-25, 2003; Baerga-Ortiz A. et al. Protein Sci., 11:1300-8, 2002). Поэтому ожидается, что Fab 1-132 по изобретению, полученные из того же родительского Fab, будут связывать тот же эпитоп.

Используя H-D обмен и масс-спектральный анализ (H/DXMS) для картирования эпитопа, определили, что аминокислоты между положениями 80 и 89 [ADGNVDYHMN (SEQ ID NO:275)] в IL-17 человека (SEQ ID NO:1) содержатся в пределах прерывистого эпитопа, с которым связываются антитела по изобретению. DGNVDYH (SEQ ID NO:276) является существенной последовательностью, содержащейся в пределах прерывистого эпитопа, с которым связываются антитела по изобретению, основываясь на сопоставлении изменчивости последовательности IL-17 среди различных видов и связующей способности. Изменение аминокислотной последовательности SEQ ID NO:267 в пределах контекста целой последовательности IL-17 не привело к детектируемому связыванию с измененным IL-17-антителом по изобретению. Антитела по изобретению не связывают IL-17 крысы или мыши при уровнях больших, чем контрольное антитело.

H/DXMS используют для определения участков IL-17, с которыми связываются антитела по изобретению. Уровень скорости амидоводородного обмена зависит от структуры и растворяющей доступности амидоводорода. Свободный IL-17 или комплекс IL-17:антитело в воде смешивают с дейтерированной

водой (D_2O), чтобы позволить замену амидных протонов дейтериумом. Те основные амидные группы, которые принимают участие в связывании протеинов, защищены от замены и остаются протонированными. Эти участки затем идентифицируют с помощью пептического протеолиза, спаренного с LC и электроструйной ионизационной масс-спектрометрией. IL-17 человека, содержащий C-концевой His и Flag tag (IL-17-Flis), экспрессируют и очищают от клеток GS-CHO, используя колонку IMAC. Две аликвоты по 10 мкг (7,7 мкл) IL-17-Flis-раствора переносят в 2 Microcon и 100 мкг каждого mAb 104 или mAb 126 (молярное отношение IL-17/Mab=1/2) добавляют в Microcon. Двенадцать микрограмм IL-17-Flis-раствора переносят в другой Microcon, не добавляя антитело. Затем 1× PBS-буфер добавляют в каждый Microcon до конечного объема ~180 мкл и центрифицируют при ускорении 14000 в течение 14 мин. Затем 150 мл 1× PBS-буфера добавляют в каждый Microcon и центрифицируют при ускорении 14000 в течение 14 мин. Эти шаги являются необходимыми, чтобы гарантировать свободный антиген и комплекс антиген:антитело в идентичных буферных условиях.

Часть протеинов собирают и конечный объем доводят до 50 мкл (комплекс) или 80 мкл (только IL-17-Flis) 1×PBS-буфером. Шесть микролитров IL-17-Flis или комплекса IL-17-Flis и mAb комплекса переносят в пластиковую микропробирку и в нее добавляют 14 мкл 100% D_2O , получая 70% D_2O в образце. Раствор инкубируют при температуре окружающей среды в течение 10 мин.

Обмен тот час же гасят, гидролизируют путем добавления 20 мкл 1% раствора муравьиной кислоты и 2 мкл 2 мг/мл раствора пепсина и инкубируют при температуре окружающей среды в течение 30 с или при 0°C в течение 10 мин. Гидролизат тут же вручную вносят в колонку. Для всех анализов используют воды 2795 HPLC и Micromass LTC Premier. Поток HPLC из насоса HPLC соединен с металлической трубкой (приблизительно 1 мл), с ручным инжектором, с колонкой Zorbax C18 (2,1×50 мм), проходя этиими установками (температура колонки: 0°C; подвижная фаза С: 0,15% муравьиная кислота в H_2O , D: 0,12% муравьиная кислота в ацетонитриле; время пробега: 23 мин). Колонка сбалансирована 98% A (0,15% водный раствор муравьиной кислоты) и 2% B (0,2% муравьиная кислота в ацетонитриле) при скорости потока 0,2 мл/мин. Градиент элюции проводят от 2 до 10% B в течение 0,5 мин, затем до 40% B в течение 14,5 мин, затем до 90% B в течение 1 мин с двухминутной задержкой и затем возвращаются к 2% B через 1 мин. Образец из HPLC анализируют масс-спектрометрией, управляемой с такими установками (вид иона: позитивный; диапазон масс-сканирования: 300-2000; угловое напряжение образца: 80; газовый поток десольватации (L/Hr):700; температура десольватации: 300°C). Металлическая трубка, петля инжектора и колонка утоплены в ледяной воде на всем протяжении анализа. Масс-спектр каждого пептического пептида IL-17 получают после H/D обмена с тестируемым анти-IL-17 mAb или без него. Для маленьких пептидов средняя масса каждого пептида рассчитана на основе его изотопных ионов и интенсивности. Для больших пептидов средние массы получены из деконволюированного масс-спектра после внутренней калибровки.

Когда антитела образуют комплекс с IL-17 связывающий участок (эпипот) IL-17 является защищенным от растворителя. Это приводит к замедлению амидоводородного обмена, когда сравнивают только с IL-17. При сравнении масс свободных пептидов и пептидов из комплексов после замены дейтерием, пептиды, защищенные комплексообразованием, отличаются от соответствующих пептидов в свободном IL-17. Табл. 7 ниже перечисляет массовые различия, полученные с помощью H/DXMS для пептических пептидов IL-17. Эти пептические пептиды покрывают всю последовательность IL-17-Flis. Как показывают данные в таблице, массовое отличие IL-17-Flis-пептида между комплексом и самим собой идентично для обоих тестируемых антител, т.е. они связывают тот же эпипот. Основное массовое отличие найдено для пептического пептида 24-87+117-133 (т.е. аминокислот 24-87 и 117-133 IL-17) (эти два пептида соединены дисульфидной связью) и 66-87+117-134, предполагаемые остатки в пределах этих участков вовлечены в связывание. Так как эти пептические пептиды являются довольно большими, то другим ферментным гидролизатам требуется уменьшить специфические аминокислотные остатки, вовлеченные в связывание. В дополнение к этим данным антитела по изобретению не связывают другие члены семейства IL-17 (IL-17 B, C, D, E и F) и они также не связывают IL-17 мыши или крысы. Эти данные вместе с сопоставлением последовательностей и изучением гомологии структурных моделей IL-17 наводят на мысль, что остатки 80-89 находятся в пределах нелинейного эпипота IL-17, с которым связываются антитела по изобретению.

Таблица 7

Пептический пептид	IL-17-Flis + mAb 104		IL-17-Flis + mAb 126	
	Ave (n=3)	SD	Ave (n=3)	SD
1-23+98-116	-0,36	0,61	-0,78	0,59
24-43	-0,79	0,13	-0,44	0,65
27-42	-0,56	0,17	-0,56	0,38
24-65	-1,32	0,54	-1,17	0,19
54-65	-0,17	0,37	-0,53	0,25
24-87+117-133	-3,60	0,38	-4,09	0,29
66-87+117-134*	-1,94		-2,38	
88-97	-0,30	0,08	-0,29	0,14
111-116	-0,08	0,07	-0,17	0,08
135-151	-0,14	0,03	-0,12	0,12

Примечание: дельта-масса получена с помощью вычитания средней массы пептического пептида IL-17-Flis из средней массы соответствующего пептида из комплекса IL-17-Flis-антитело.

*Это значение соответствует 10-минутной гидролизации при 0°C (n=1). Все другие данные соответствуют гидролизации при температуре окружающей среды в течение 0,5 мин.

Пример 9. Экспрессия IL-17 в раковых тканях.

Различные канцерогенные и неканцерогенные клеточные лизаты протестираны на наличие IL-17-протеина. Ткани (приблизительно куски, составляющие 50-100 мг) мгновенно замораживают на сухом льду, размораживают на льду и лизируют в 350 мкл TPER-буфера (Pierce #78510), включающего ингибиторы протеазы (Pierce #78410) и ингибиторы фосфатазы, в пробирках, содержащих керамические лизисные шарики (Qbiogene #6913-050; 1,4 мм керамические шарики в 2,0 мл пробирках). Пробирки помещают на лед на 5-10 мин, затем центрифугируют при ускорении 13000 в течение 10 мин при 4°C и материал переносят в новые пробирки, чтобы удалить осколки. Рецентрифугируют, как описано, и переносят в новые пробирки. Концентрацию протеина определяют, используя стандартный BSA-метод. Образцы анализируют на IL-17, используя коммерческий IL-17 ELISA-набор в соответствии с инструкцией (R&D #DY317, используя промывной буфер, субстратный раствор и столовый раствор от BioFX Labs). Уровни IL-17 нормализуют до общей протеиновой концентрации. Уровни IL-17 увеличены в два-три раза в канцерогенной кишечной ткани (60 протестируемых образцов) по сравнению с нормальной кишечной тканью (63 протестируемых образца). Уровни IL-17 увеличены в среднем в три-четыре раза в канцерогенной почечной ткани (21 протестируемый образец) по сравнению с нормальной почечной тканью (21 протестируемый образец). Уровни IL-17 увеличены в канцерогенной ткани простаты (44 протестируемых образца) по сравнению с нормальной тканью простаты (7 протестируемых образцов). Уровни IL-17 не были увеличены в других протестируемых типах опухолевых тканей, включая молочную железу, шею, легкие, горло, щитовидную железу, язык, яичник и мозг.

Пример 10. IL-17-активация глиальных макрофагов.

IL-17 индуцирует клеточную линию микроглиоцитов мозга мыши (BV-2) секreteировать IFN и IL-12p70. Клеточную линию мышиных микроглиоцитов BV-2 [полученную из Scios с разрешения Elisabetta Blasi (Microbiology University of Perugia, Italy), первоначально их выделившей (E. Blasi et al. J. Immunology, 1990, 27:229-237)] культивируют в покрытых поли-D-лизином культуральных культивационных колбах до не более чем 60% слияния в DMEM с высоким содержанием глюкозы (Invitrogen #31053-028) с 2 mM L-глутамина (Invitrogen/GIBCO #25030-081), 10% FBS (инактивированного нагреванием; Invitrogen/GIBCO #10082-147), 1 mM пурифата натрия (Invitrogen/GIBCO #11360-070), 100 мкг/мл нормоцина (InvivoGen) при 37°C, 5% CO₂.

Со следующего после дня 0 анализа клетки BV-2 прополаскивают (Dulbecco PBS без Ca²⁺ и Mg²⁺; Invitrogen), отделяют (0,25% трипсин + EDTA), завершая инактивацией трипсина, затем центрифугируют (500×g 5 мин при комнатной температуре). Полученную клеточную пелету ресуспенсируют до клеточной плотности ~7000 клеток/100 мкл культуральной жидкости. 100 мкл клеточной супензии распределяют в 60 отдельных внутренних лунках, покрытых поли-D-лизином, 96-луночных обработанных культивационных планшетов. Планшеты инкубируют, как описано, в течение приблизительно 48 ч перед обработкой интерлейкином-17.

На второй день анализа рекомбинантный IL-17 мыши (mIL-17) (без носителя; R&D Systems) реконструированный в стерильном Dulbecco PBS-буфере без Ca²⁺ и Mg²⁺, разбавляют в полипропиленовой планшете до 1,5 мкг/мл (наивысшая тест-концентрация) в культуральной среде. IL-17 мыши дополнительно стерильно разбавляют в полипропиленовой планшете. Позитивным контролем является LPS, разбавленный в культуральной среде до 1 мкг/мл (наивысшая тест-концентрация). Аналитическая среда используется как негативный контроль. Среду осторожно аспирируют от клеток перед добавлением обработок (150 мкл/лунку). Тестирование осуществляют в трех повторностях (по 3 лунки на обработку). Отдельные репликационные планшеты инкубируют в течение 24 или 48 ч при 37°C, 5% CO₂.

На третий и четвертый день анализа планшеты центрифугируют (500×g в течение 5 мин при комнатной температуре), затем клеточную культуральную среду переносят в 96-луночные полипропиленовые планшеты, которые запаивают и замораживают (-80°C). Образцы среды оттаивают и анализируют уровни цитокинов и хемокинов с мультиплексным набором мышного 22-плекс (Linco) согласно инструкции (исключая: темно-стеночная поликарбонатная фильтровальная пластина (Millipore) заменяет фильтровальную пластины, включенную в набор). Флуоресценцию считывают на приборе Luminex® (50 шариков на коллекцию, низкий коэффициент усиления RP1). Данные показаны в табл. 8 ниже.

Стандартные кривые получены, используя четырех- или пятипараметерный логистический подбор. Значения IFN γ и IL-12p70 (пг/мл) определяют по стандартным кривым, используя стандартные статистические методики.

Таблица 8
24 ч после обработки интерлейкином-17

Конц. mIL-17, мкг/мл	Avg. IFN γ , пг/мл	Avg. IL-12p70, пг/мл
1,5	125,87	65,58
0,375	123,89	59,63
0,0938	125,61	67,87
0,0059	58,91	38,12
0,0015	18,78	12,34
контроль - только среда	ниже предела обнаружения	ниже предела обнаружения
LPS, 1 мкг/мл	5,11	51,11
LPS, 0,25 мкг/мл	5,07	49,00

48 ч после обработки интерлейкином-17

конц. mIL-17, мкг/мл	Avg. IFN γ , пг/мл	Avg. IL-12p70, пг/мл
1,5	134,38	61,48
0,375	124,99	58,65
0,0938	119,96	58,15
0,0059	47,07	27,87
0,0015	13,97	9,44
Контроль - только среда	ниже предела обнаружения	ниже предела обнаружения
LPS, 1 мкг/мл	5,20	46,37
LPS, 0,25 мкг/мл	4,30	36,36

Пример 11. DSS-индукционная модель болезни раздраженной толстой кишки.

Болезнь раздраженной толстой кишки (IBD) является хроническим воспалительным заболеванием, которое включает болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Уровни IL-17-протеина значительно повышены в сыворотке и кишечных тканях больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Однако IL-17 не детектирован в сыворотке нормальных индивидуумов или больных инфекционным колитом или ишемическим колитом. DSS (сульфат декстрана натрия) модель является одной из самых старых и наиболее репрезентативных доклинических моделей для болезни раздраженной толстой кишки (IBD). В DSS-модели (см., например, FASEB Journal., 2004; 18:1550-1552) индуцируются и острые, и хронические воспалительные поражения. Мыши обладают высокой степенью единобразия поражений с потерей массы тела и длины толстой кишки. Воспроизводимым является то, что касается периода действия и тяжести среди индивидуальных мышей. Для индуцирования болезни мыши получают 5% DSS (30-40 кД) с питьевой водой в течение 7 дней. Индекс активности болезни (DAI), включающий гемолатентный позитив или ректальное кровотечение, частый жидкий стул и потерю массы тела (5-8%),

наблюдается приблизительно к восьмому дню. Массы тела мышей контролируют каждый день в течение 2 недель. Мышей умертвляют от приблизительно двенадцатого до пятнадцатого дня. IL-17-протеин значительно повышен в обработанной DSS толстой кишке в сравнении с неподвергнутой такому воздействию кишкой. Лечение IL-17-антителом может снизить индекс активности болезни.

Пример 12. EAE-модель для рассеянного склероза.

EAE является опосредованным CD4+ Т-клетками демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое служит моделью для рассеянного склероза у людей. Патогенные механизмы развития EAE включают антигенспецифическую Т-клеточную активацию, Th1 дифференциацию, завершающуюся Т-клеткой, и инфильтрацию макрофагов в ЦНС. IL-17 содействует патологии рассеянного склероза (MS). Биосенсорный анализ MS-повреждений у больных людей продемонстрировал повышенный IL-17 (Lock et al. Nat. Med., 8:500-508, 2002). IL-17 мРНК-экспрессирующие мононуклеарные клетки (MNC) в крови и в цереброспинальной жидкости значительно увеличены в количестве у MS-больных и повышенное количество IL-17 мРНК-экспрессирующих мононуклеарных клеток обнаружено в крови во время клинического обострения рассеянного склероза в сравнении с ремиссией (Matusevicius et al. Multiple Sclerosis., 5:1-1-104, 1999). EAE значительно угнетается у IL-17-нокаутных мышей (Nakae et al. J. Immun., 171:6173-6177).

Пример, описанный в данной заявке, демонстрирует, что IL-17-протеин увеличен в спинном мозге EAE-мышей и лечение мышным анти-IL-17-антителом снижает показатель EAE в активной EAE-модели. Для индуцирования болезни 8-9 недельных самок C57BL/6-мышей подкожно иммунизировали в день 0 (i) 200 мкл 5 мг/мл токсина коклюша (PT) и полным адьювантом Фрейнда (CFA) или (ii) PT, CFA и 300 мкг/200 мкл MOG35-55 (гликопротеин миелиновых олигодендроцитов, эмульгированный в CFA, содержащем 5 мг/мл инактивированного нагреванием *Mycobacterium tuberculosis*). На второй день мышей еще обрабатывали токсином коклюша. Мышей оценивали на протяжении всего изучения до уровней паралича. Заболевание ожидалось в группе, получающей MOG. Крысиное антимышиное IL-17 моноклональное IgG₁ антитело или изотипное контрольное антитело вводят мыши в дни 1, 7 и 15 (BD Biosciences для крысиного антимышиного IL-17-антитела). Мышей, получающих MOG, умертвляют, когда клинический показатель достигает 1-3 баллов (по шкале 0-4); это наблюдается между 14-31 днем для изучения 1 в табл. 9 ниже и между 14-16 днем для изучения 2 в табл. 10 ниже. Клинические признаки болезни развиваются на десятый день. Индивидуальные животные были оценены субъективно при помощи по крайней мере двух оценщиков, независимо, в слепую и одинаково в обрабатываемых группах согласно клинической тяжести ЦНС-заболевания. Балл 0 это норма; балл 1 - полностью ненапряженный хвост; балл 2 - односторонняя частичная слабость задней конечности; балл 3 - полный паралич задних конечностей и балл 4 - агонизирующее животное (см. J. Exp. Med., 194: 873-881, 2001). Контрольную мышь умертвляют в тот же день, что и MOG-обработанную мышь. Удаляют спинной мозг во время умертвления и свежезамороженный будут использовать для анализа IL-17-протеина с помощью ELISA. Обработанная IL-17-антителом группа имеет оценки заболеваемости значительно ниже в сравнении с изотипной контрольной группой.

Лизаты каждого спинного мозга получают в 1 мл (изучение 1 в табл. 9 ниже) или в 0,4 мл (изучение 2 в табл. 7 ниже) TPER-протеинового экстракционного реагента (Pierce #78510) с ингибиторами нативной протеазы (Roche Applied Science #11697498) в 2 мл пробирках, содержащих керамические шарики (растворяющий матрикс D, QBiogene #6913050) и в приборе FastPrep (Bio101) в течение 30 с при шкале 5,5. После лизиса образцы центрифугируют (5 мин при 14000 об/мин в микротрубке), чтобы удалить осколки. Супернатанты переносят в новые центрифужные пробирки. Общую концентрацию протеина в каждом лизате определяют с набором протеинов для ВСА-анализа (Pierce #23225), используя микропланшетный протокол производителя. Лизаты замораживают и хранят при -80°C.

После оттаивания лизатов на льду и осветления с помощью центрифugирования уровни IL-17 мыши измеряют в индивидуальных образцах при помощи ELISA (R&D Quantikine #M1700) в соответствии с инструкцией производителя. Стандартные кривые получены, используя четырехпараметрный логистический подбор. Значения IL-17 определяют по стандартным кривым, используя стандартные статистические методики. Уровни IL-17 нормализуют до протеиновой концентрации в каждом образце и выражают как пг IL-17/мл общего протеина в каждом лизате в табл. 9 и 10 ниже. Как показали данные в таблицах, повышенные уровни IL-17 были обнаружены у EAE-мышей.

Таблица 9

Изучение 1

Группа	Диапазон мIL-17 значений, пг/мг	AVG. мIL-17, пг/мг (\pm SE)	Диапазон клинических оценок при умертвлении	AVG. клин. оценка при умертвлении (\pm SE)
Naïve (n=7)	3,63-10,06	5,19 \pm 0,87	N/A	N/A
CFA (n=14)	3,16-7,51	4,31 \pm 0,33	N/A	N/A
CFA+MOG (n=14)	4,12-16,62	8,57 \pm 1,01	0,9-3,0	1,74 \pm 0,20

Все IL-17 ELISA значения были в детектируемом диапазоне для ELISA, среднее двух повторностей.
Таблица 10

Изучение 2

Группа Р	Диапазон mIL-17 значений, пг/мг	AVG. mIL-17, пг/мг (\pm SE)	Диапазон клинических оценок при умерщвлении	AVG. клин. оценка при умерщвлении (\pm SE)
CFA (n=6)	1, 88-2, 78	2, 24 \pm 0, 14	N/A	N/A
CFA+MOG (n=8)	1, 78-5, 42	3, 34 \pm 0, 45	2, 75-3, 20	2, 94 \pm 0, 06

Все IL-17 ELISA значения были в детектируемом диапазоне для ELISA, среднее двух повторностей.
Пример 13. Коллаген-индуцируемая модель артрита.

Коллаген-индуцируемые артриты (CIA) являются широко применимыми моделями грызунов для ревматоидного артрита ("RA") и имеют гистопатологические свойства, общие с ревматоидным артритом человека. Экспериментальные артриты, индуцированные у мышей DBA/1 иммунизацией и ревакцинацией эмульсиями коллагена типа II, являются полиартритным заболеванием, характеризующимся воспалением в малых суставах и прогрессирующей эрозией хрящей и костей (Trentham D. et al. J. Exp. Med., 146:857-858, 1977). Недавно Lubberts et al. (Arthritis & Rheumatism, 50:650-659, 2004; включенные в данную заявку) продемонстрировали, что поликлональное кроличье антимышиное IL-17-антитело, введенное при вспышке или на поздней стадии мышиного CIA, улучшает клинические показатели артрита.

Мыши в CIA-модели, получившие единичную инъекцию крысиного антимышиного IL-17 IgG2a mAb внутривенно (8 мг/кг R&D, MAB421 клон 50104.11), показали значительно более низкие клинические показатели, чем мыши, инъецированные 16 мг/кг контрольного крысиного IgG2a. Острофазный реагент, С-реактивный белок (CRP), является общепризнанным индексом активности болезни у RA пациентов. Аналогично CRP, мышний сывороточный амилоидный белок (SAP) служит индикатором заболевания в мышной CIA-модели (Bliven M. et al. Arthritis & Rheumatism, 29:1131-1138, 1986). У животных, обработанных 8 мкг/кг антимышиного IL-17, уровни SAP были значительно снижены, чем у мышей, обработанных контрольным антителом. Кроме того, снижение клинических показателей и значений SAP сравнивали с антимышиной IL-1β группой (8 мг/кг), использованной в качестве позитивного контроля. В заключение, имеется значительное снижение синовиального воспаления при 8 мг/кг антитела и снижение резорбции кости при 16 мг/кг антитела при сравнении с мышами, обработанными контрольным антителом. Изучение отклика на дозу может быть проведено в CIA-модели с антимышиным IL-17-антителом (например, при 0,1, 1 и 8 мг/кг). Клинические показатели для крысиного антимышиного IL-17 демонстрируют тенденцию к реактивности на дозу. Подобный анализ может быть проведен на макаке-крабоеде в качестве модели для ревматоидного артрита, используя антитело по изобретению.

Пример 14. Очистка анти-IL-17 mAb.

Вектор экспрессии mAb по изобретению стабильно инкорпорирован в подходящую клетку-хозяин, (например, CHO DG44 (dhfr-) клетки (Chasin) или NSO клетки), используя стандартные процедуры, и может быть очищен, используя колонку для аффинной хроматографии протеина A. Коротко, осветленную кондиционную среду используют с 5 мл HiTrap rProtein A Sepharose FF колонкой (Amersham Biosciences), которая была сбалансирована с помощью PBS (pH 7,4). Колонку промыли 5 колончными объемами сбалансированного буфера при скорости потока 110 см/ч, чтобы вымыть не специфически связывающие компоненты. Связанное антитело элюируют, используя линейный pH градиент (0,1 М натрий-fosfatный буфер, pH 6,8:0,1 М натрийцитратному буферу, pH 2,5). Главный протеиновый пик элюции собирают и доводят его pH до нейтральности с помощью 1 М Tris буфера (pH 8,5). Протеиновый пул концентрируют до 1-2 мг/мл, используя мембранный фильтр 10K Vivaspin (Vivasciences), и стерильно фильтруют (0,45 мкм) перед хранением при 4°C.

Для больших приготовлений mAb по изобретению концентрат свободных клеток очищают через три последовательные хроматографические колонки (протеина A, анионообменную и гидрофобную хроматографическую). Чистота mAb после этих хроматографических шагов составляет больше чем 99%, как оценено в аналитической сайз-эксклюзионной хроматографии. Изменяют mAb в буфере, как перечислено ниже, в зависимости от концентрации антитела. Химическая стабильность получается в результате указанного предпочтительного pH между 6,0 и 7,0 (включительно); хотя 20 мг/мл препаратов pH может находиться между 5,5 и 7,0 (включая, например, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6 или 7,0). Для лиофилизированного продукта уровень хлорида натрия 90-30 mM (90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35 или 30 mM или любой объем между 30 и 90 mM) является предпочтительным, в то время как для жидкой формы (например, для подкожного введения) уровень хлорида натрия 100-150 mM (100, 110, 120, 130, 140 или 150 mM или любой объем между 100 и 150 mM) является предпочтительным. Затем продукт концентрируют до конечной концентрации, составляющей приблизительно 10, 20 или 25 мг/мл (альтернативно, выше 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 мг/мл или выше) и стерильно фильтруют. Профильтрованный продукт может быть тут же заморожен при -70°C или может быть лиофилизирован. Минимальное массовое соотношение для антитела и лиопротектора составляет

1:2 (например, сахароза или трегалоза) и является необходимым для стабилизации лиофилизированной формы, но не является обязательным для жидкой формы. Дополнительно 0,02% сурфактанта (w/v), т.е. полисорбат-80, добавляют к раствору как к готовой композиции, и к раствору, который будет лиофилизирован. Лиофилизированный материал ресуспенсируют в стерильной воде для инъекций или стерильном 0,9% растворе хлорида натрия перед введением.

Таблица 11

mAb конц.	Буфер	pH	NaCl (мМ)
10 мг/мл	10 мМ цитрат (Na)	6,0	30, 50-150
20 мг/мл	10 мМ цитрат	5,5	50-150
20 мг/мл	10 мМ цитрат	6,0	50-150
20 мг/мл	10 мМ цитрат	6,5	50-150
20 мг/мл	10 мМ цитрат	7,0	50-150
20 мг/мл	10 мМ гистидин	6,5	150
>50 мг/мл	10 мМ цитрат	5,5	50-150
>50 мг/мл	10 мМ цитрат	6,0	50-150
>50 мг/мл	10 мМ цитрат	6,5	50-150
>50 мг/мл	10 мМ гистидин	6,5	150

Пример 15. Период полуыведения антитела *in vivo*.

Фармакокинетику антитела по изобретению в сыворотке (например, mAb 126 и 121 [IgG4 Fc- участник с Fab 126 или 121 соответственно]) определяли после внутривенного или подкожного введения самке макаки-крабоеда. Концентрации антител в сыворотке определяли, используя стандартный антиген-захватный анализ ELISA, в котором планшеты покрывают IL-17 человека, и связь антитела в сыворотке определяли, используя анти-IgG4 вторичное антитело. Следующее внутривенное введение 1 мг/кг mAb 126 элиминировали со значением периода полуыведения, составляющим 6,5 дня, и mAb 121 элиминировали со значением периода полуыведения, составляющим приблизительно 11 дней. Следующее подкожное введение 1 мг/кг mAb 126 имеет значение периода полуыведения 10,3 дня и mAb 121 имеет значение периода полуыведения 13 дней.

Пример 16. Опухолевая ксенотранспланатная модель.

Для установления опухолевой ксенотранспланатной модели, с которой тестируют противоопухолевую активность анти-IL-17-антитела по изобретению, 5 миллионов клеток колоректальной карциномы НСТ116 смешивали с матригелем и подкожно инъиковали в левый бок 56-недельным самкам атимных (отсутствует вилочковая железа) мышей (nu/nu) (Charles River laboratories, Wilmington. MA). Мыши обрабатывали подкожной инъекцией каждые 7 дней контрольными антителами (например, человеческим IgG4 и мышевым IgG1), 4 мг/кг анти-IL-17-антитела человека, 8 мг/кг антимышиного IL-17-антитела или комбинацией 4 мг/кг анти-IL-17-антитела человека и 8 мг/кг антимышиного IL-17-антитела в течение 4 недель. Первое введение антитела начали за день до имплантации клеток. Опухоли измеряли дважды каждую неделю штангенциркулем и массу тела контролировали дважды в неделю. Плазму собирали от каждой мыши на 34 день и уровни КС измеряли, используя КС ELISA-набор в соответствии с инструкцией производителя (R&D System). При сравнении с контрольными мышами, инъикованными IgG, мыши, обработанные комбинацией анти-IL-17-антитела человека и антимышиного IL-17-антитела, имели значительно сниженный объем опухоли. Кроме того, мыши, обработанные и анти-IL-17-антителом человека, и антимышинным IL-17-антителом, имели драматически сниженные уровни КС в плазме. Мыши, обработанные 4 мг/кг анти-IL-17-антитела человека или 8 мг/кг антимышиного IL-17-антитела, не обнаруживали значительного снижения объема опухоли и уровней КС в плазме. Данные показаны в табл. 12 и 13 данной заявки.

Чтобы измерить уровень IL17 в опухолях, их готовили из мышевой ксенотранспланатной модели, как описано в примере 9. Для протеиновых измерений опухолевые лизаты разбавляли 1:10 в TPER + 1X Halt в полипропиленовой 96-луночной планшете для серийных разведений. Концентрацию протеина определяли, используя микропланшетный протокол Coomassie Plus Protein Assay (Pierce #23236). BSA-стандарт разводили в TPER + Halt. Уровни IL-17-протеина определяли, используя ELISA-наборы человеческих и мышевых IL-17 от R&D System согласно инструкции производителя (IL-17 человека DuoSet ELISA, R+D Systems, Cat. #DY317; IL-17 мыши ELISA, R+D System, Cat. # 421). И человеческий, и IL-17 мыши были увеличенными в опухолях из НСТ116 и HT29 кишечных опухолевых ксенотранспланатных моделей при сравнении с H460 легочной опухолевой ксенотранспланатной моделью.

Таблица 12

Объем опухоли (n=10)

Время, день (после имплантации клеток НСТ-116)	IgG1 крысы + IgG4 человека изотипные контроли (значение ± SE)	Анти-мышьинный IL- 17 + анти-IL-17 человека (значение ± SE)
8	101,4±6,7	91,5±9,4
14	149,2±9,2	123,9±16,2
17	162,1±12,4	134,6±14,7
20	177,7±17,1	152,8±18,7
24	279,2±22,8	222,4±35,4
28	323,3±22,5	244,6±32,8
31	405,8±33,4	275,1±36,6
34	537,7±50,7	339,8±46,3

Объем опухоли рассчитывали, используя метод LogVol, AR.

Таблица 13

Уровни хемокинов (KC) в плазме 35 дней после
имплантации (n=10)

Группа	Диапазон KC значения, пг/мл	AVG. KC, пг/мл (±SE)
IgG1 крысы + IgG4 человека изотипные контроли	76,3-168,4	112,5±10,0
Анти-мышьинный IL-17 + анти-IL-17 человека	55,6-110,5	84,7±5,7

Процент AVG. KC дифференциации (анти-IL-17 группа в сравнении с группой изотипного контроля): -24,7%.

Список последовательностей

<110> Eli Lilly and Company

<120> АНТИ-IL-17-АНТИТЕЛА

<130> X-17062

<150> US 60/749,953

<151> 2005-12-13

<150> US 60/801,948

<151> 2006-05-19

<160> 280

<170> Патентная версия 3.3

<210> 1

<211> 155

<212> Белок

188 3

Met Thr Pro Gly Lys Thr Ser Leu Val Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ser
1 5 10 15

Leu Glu Ala Ile Val Lys Ala Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly
20 25 30

Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn
35 40 45

Leu Asn Ile His Asn Arg Asn Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser
50 55 60

Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu
65 70 75 80

Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His
85 90 95

Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser
100 105 110

Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His
115 120 125

Cys	Pro	Asn	Ser	Phe	Arg	Leu	Glu	Lys	Ile	Leu	Val
130						135					140

<210> 2
<211> 178
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Asp Trp Pro His Asn Leu Leu Phe Leu Leu Thr Ile Ser Ile Phe
1 5 10 15

Leu Gly Leu Gly Pro Trp Pro Lys Trp Lys Arg Lys Gly Gln Gly Arg
20 25 30

Pro Gly Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Gln Val Pro Leu Asp Leu Val
35 40 45

Ser Arg Met Lys Pro Tyr Ala Arg Met Glu Glu Tyr Glu Arg Asn Ile
50 55 60

Glu Glu Met Val Ala Gln Leu Arg Asn Ser Ser Glu Leu Ala Gln Arg
65 70 75 80

Lys Cys Glu Val Asn Leu Gln Leu Trp Met Ser Asn Lys Arg Ser Leu
85 90 95

Ser Pro Trp Gly Tyr Ser Ile Asn His Asp Pro Ser Arg Ile Pro Val
100 105 110

Asp Leu Pro Glu Ala Arg Cys Leu Cys Leu Gly Cys Val Asn Pro Phe
115 120 125

Thr Met Trp Glu Asp Arg Ser Met Val Ser Val Pro Val Phe Ser Gln
130 135 140

Val Pro Val Arg Arg Arg Leu Cys Pro Pro Pro Pro Arg Thr Gly Pro
145 150 155 160

Cys Arg Gln Arg Ala Val Met Glu Thr Ile Ala Val Gly Cys Thr Cys
165 170 175

Ile Phe

<210> 3
<211> 196
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Thr Leu Leu Pro Gly Leu Leu Phe Leu Thr Trp Leu His Thr Cys
1 5 10 15

Leu Ala His His Asp Pro Ser Leu Arg Gly His Pro His Ser His Gly
 20 25 30

Thr Pro His Cys Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Pro Leu Gln Ala Pro Pro
 35 40 45

His Leu Ile Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val Ala
 50 55 60

Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Ser His Arg Gly Arg His Glu Arg
 65 70 75 80

Pro Ser Ala Thr Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val Leu
 85 90 95

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

Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu Cys
 115 120 125

Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Ala Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala Ala
 130 135 140

Leu Asn Ser Val Arg Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg Arg
 145 150 155 160

Pro Cys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Leu Pro Thr Pro Gly Ala Phe Ala
 165 170 175

Phe His Thr Glu Phe Ile His Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Leu
 180 185 190

Pro Arg Ser Val
 195

<210> 4
 <211> 202
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Leu Val Ala Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Pro Ser Trp Ala Ala
 1 5 10 15

Gly Ala Pro Arg Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Pro Arg Gly Cys Ala
 20 25 30

Asp Arg Pro Glu Glu Leu Leu Gln Leu Tyr Gly Arg Leu Ala Ala

35

40

45

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

Gln Ala Arg Asn Ala Ser Cys Pro Ala Gly Gly Arg Pro Ala Asp Arg
 65 70 75 80

Arg Phe Arg Pro Pro Thr Asn Leu Arg Ser Val Ser Pro Trp Ala Tyr
 85 90 95

Arg Ile Ser Tyr Asp Pro Ala Arg Tyr Pro Arg Tyr Leu Pro Glu Ala
 100 105 110

Tyr Cys Leu Cys Arg Gly Cys Leu Thr Gly Leu Phe Gly Glu Glu Asp
 115 120 125

Val Arg Phe Arg Ser Ala Pro Val Tyr Met Pro Thr Val Val Leu Arg
 130 135 140

Arg Thr Pro Ala Cys Ala Gly Gly Arg Ser Val Tyr Thr Glu Ala Tyr
 145 150 155 160

Val Thr Ile Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Pro Glu Pro Glu Lys Asp
 165 170 175

Ala Asp Ser Ile Asn Ser Ser Ile Asp Lys Gln Gly Ala Lys Leu Leu
 180 185 190

Leu Gly Pro Asn Asp Ala Pro Ala Gly Pro
 195 200

<210> 5
 <211> 177
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Met Arg Glu Arg Pro Arg Leu Gly Glu Asp Ser Ser Leu Ile Ser Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Gln Val Val Ala Phe Leu Ala Met Val Met Gly Thr His Thr
 20 25 30

Tyr Ser His Trp Pro Ser Cys Cys Pro Ser Lys Gly Gln Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Glu Leu Leu Arg Trp Ser Thr Val Pro Val Pro Pro Leu Glu Pro
 50 55 60

Ala Arg Pro Asn Arg His Pro Glu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Pro Leu Asn Ser Arg Ala Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Glu Leu Asp Arg
 85 90 95

Asp Leu Asn Arg Leu Pro Gln Asp Leu Tyr His Ala Arg Cys Leu Cys
 100 105 110

Pro His Cys Val Ser Leu Gln Thr Gly Ser His Met Asp Pro Arg Gly
 115 120 125

Asn Ser Glu Leu Leu Tyr His Asn Gln Thr Val Phe Tyr Arg Arg Pro
 130 135 140

Cys His Gly Glu Lys Gly Thr His Lys Gly Tyr Cys Leu Glu Phe Phe
 145 150 155 160

Leu Tyr Arg Val Ser Leu Ala Cys Val Cys Val Arg Pro Arg Val Met
 165 170 175

Gly

<210> 6
<211> 132
<212> BEJIOK
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Val Lys Tyr Leu Leu Ser Ile Leu Gly Leu Ala Phe Leu Ser
 1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln
 20 25 30

Lys Pro Glu Ser Cys Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser Thr
 35 40 45

Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro Ser
 50 55 60

Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly Cys Ile Asn Ala Gln
 65 70 75 80

Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Thr
 85 90 95

Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln Leu

014298

100

105

110

Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys Val Thr Pro Val Ile
 115 120 125

His His Val Gln
 130

<210> 7
 <211> 158
 <212> BELOK
 <213> Mus sp.

<400> 7

Met Ser Pro Gly Arg Ala Ser Ser Val Ser Leu Met Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Ala Ala Thr Val Lys Ala Ala Ala Ile Ile Pro Gln Ser
 20 25 30

Ser Ala Cys Pro Asn Thr Glu Ala Lys Asp Phe Leu Gln Asn Val Lys
 35 40 45

Val Asn Leu Lys Val Phe Asn Ser Leu Gly Ala Lys Val Ser Ser Arg
 50 55 60

Arg Pro Ser Asp Tyr Leu Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His
 65 70 75 80

Arg Asn Glu Asp Pro Asp Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln
 85 90 95

Cys Arg His Gln Arg Cys Val Asn Ala Glu Gly Lys Leu Asp His His
 100 105 110

Met Asn Ser Val Leu Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Lys Arg Glu
 115 120 125

Pro Glu Ser Cys Pro Phe Thr Phe Arg Val Glu Lys Met Leu Val Gly
 130 135 140

Val Gly Cys Thr Cys Val Ala Ser Ile Val Arg Gln Ala Ala
 145 150 155

<210> 8
 <211> 158
 <212> BELOK
 <213> Rattus rattus

<400> 8

Met Ser Pro Arg Arg Ile Pro Ser Met Cys Leu Met Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Glu Ala Thr Val Lys Ala Ala Val Leu Ile Pro Gln Ser
 20 25 30

Ser Val Cys Pro Asn Ala Glu Ala Asn Asn Phe Leu Gln Asn Val Lys
 35 40 45

Val Asn Leu Lys Val Ile Asn Ser Leu Ser Ser Lys Ala Ser Ser Arg
 50 55 60

Arg Pro Ser Asp Tyr Leu Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu Ser
 65 70 75 80

Arg Asn Glu Asp Pro Asp Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln
 85 90 95

Cys Arg His Gln Arg Cys Val Asn Ala Glu Gly Lys Leu Asp His His
 100 105 110

Met Asn Ser Val Leu Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Lys Arg Glu
 115 120 125

Pro Glu Lys Cys Pro Phe Thr Phe Arg Val Glu Lys Met Leu Val Gly
 130 135 140

Val Gly Cys Thr Cys Val Ser Ser Ile Val Arg His Ala Ser
 145 150 155

<210> 9
 <211> 153
 <212> BEJOK
 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 9

Met Ser Leu Gly Arg Ile Ser Ser Val Ser Leu Leu Leu Leu Cys
 1 5 10 15

Leu Val Ala Thr Val Lys Asn Gly Ile Ala Met Pro Arg Asn Pro Gly
 20 25 30

Cys Pro Asn Ala Glu Asp Lys Asn Phe Pro Gln Asn Val Lys Val Ser
 35 40 45

Leu Asn Ile Leu Asn Lys Ser Val Asn Ser Arg Arg Pro Ser Asp Tyr
 50 55 60

Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His Arg Asn Glu Asp Arg

65	70	75	80
Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly			
85		90	95
Cys Val Asn Ala Glu Gly Asn Glu Asp His His Met Asn Ser Val Pro			
100		105	110
Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Ser Gln His Cys Pro			
115		120	125
His Ser Phe Arg Leu Glu Lys Met Leu Val Ala Val Gly Cys Thr Cys			
130		135	140
Val Thr Pro Ile Ile His His Met Ala			
145		150	
<210> 10			
<211> 155			
<212> БЕЛОК			
<213> Macaca fascicularis			
<400> 10			
Met Thr Pro Gly Lys Thr Ser Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Ser			
1	5	10	15
Leu Glu Ala Ile Val Lys Ala Gly Ile Ala Ile Pro Arg Asn Ser Gly			
20		25	30
Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn			
35		40	45
Leu Asn Ile His Asn Arg Asn Thr Ser Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser			
50		55	60
Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu			
65		70	75
80			
Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His			
85		90	95
Leu Gly Cys Val Lys Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser			
100		105	110
Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Arg His			
115		120	125
Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys			
130		135	140

Thr Cys Val Thr Pro Ile Val His His Val Ala
 145 150 155

<210> 11
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 11

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

<210> 12
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 12

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Ile Asn
 1 5 10

<210> 13
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 13

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Leu Asn
 1 5 10

<210> 14
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 14

Gly Tyr Ser Phe Gly Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

<210> 15
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 15

Gly	Tyr	Ser	Phe	Arg	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 16
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 16

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Trp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 17
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 17

Gly	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 18
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 18

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	Ser
1				5					10

<210> 19
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 19

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Asn
1				5					10

<210> 20
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 20

 Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 <210> 21
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 21

 His Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 <210> 22
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 22

 Gly Tyr His Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 <210> 23
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 23

 Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
 1 5 10

 <210> 24
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 24
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Phe Asn Met Asn
1 5 10

<210> 25
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 25
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Leu Gly
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 26
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Ile His
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 27
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Met Ser
1 5 10

<210> 28
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 28
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Ile Ser
1 5 10

<210> 29
<211> 16

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 29

Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 30
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 30

Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 31
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 31

Val Ile Asn Pro Ala Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 32
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 32

Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 33
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 33

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 34
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 34

Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

<210> 35
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 35

Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 36
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 36

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Leu Tyr
 1 5 10

<210> 37
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 37

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

<210> 38
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 38

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10

<210> 39
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 39

Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

<210> 40
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 40

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Thr Tyr
 1 5 10

<210> 41
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 41

Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

<210> 42
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 42

Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Pro Tyr
 1 5 10

<210> 43
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 43

 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

 <210> 44
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 44

 Tyr Asp Tyr Ser Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
 1 5 10

 <210> 45
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 45

 Tyr Asp Tyr Ser Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 46
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 46

 Tyr Asp Ala Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 47
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 47

Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 48

Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 49

Tyr Asp Tyr Leu Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 50

Tyr Asp Tyr Ala Thr Ser Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 51

Tyr Asp Tyr Ala Pro Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 52

 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10

 <210> 53
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 53

 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10

 <210> 54
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 54

 Tyr Asp Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

 <210> 55
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 55

 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Val Tyr
 1 5 10

 <210> 56
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 56

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 57
 <211> 119
 <212> ВЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 57

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 58
 <211> 119
 <212> БЕЛОС
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 58

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 59
 <211> 119
 <212> БЕЛОС
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 59

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 60
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 60

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 61

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 62

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 63
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 63

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 64
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 64

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 65
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 65

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 66
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 66

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 67
 <211> 119

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 67

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 68
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 68

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 69
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 69

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 70
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 70

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Gly	Asp	Tyr
					20				25			30			

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

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
					65			70		75			80		

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

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

Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
					115	

<210> 71

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 71

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Arg	Asp	Tyr
					20			25		30					

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

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
					65			70		75			80		

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 72
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 72

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Trp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 73
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 73

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 74
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 74

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 75
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 75

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Thr Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 76
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 76

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 77
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 77

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser His Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 78

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr His Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 79

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 80
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 80

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Phe
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 81
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 81

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 82

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 83
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 83

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 84
 <211> 119

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 84

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 85
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 85

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 86
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 86

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 87
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 87

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr
					20				25				30		

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

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
					65		70		75		80				

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

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

Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
					115										

<210> 88

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 88

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr
					20			25			30				

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

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
					65		70		75		80				

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 89

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 119

<210> 90
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция
<400> 90

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 91
<211> 119
<212> БЕЛОР
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 91

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 92
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 92

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 93
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 93

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 94
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 94

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 95

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 96

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 97
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 97

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 98
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 98

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 99
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 99

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 100
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 100

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 101
<211> 119

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 101

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 102
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 102

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 103
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 103

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 104
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 104

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr
								25				30			

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

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
					65			70			75			80	

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

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

Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
					115										

<210> 105

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 105

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

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr
					20			25			30				

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

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

Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
					65			70			75			80	

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 106
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 106

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 107
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 107

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 108
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 108

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 109
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 109

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 110
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 110

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 111

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 112

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 113

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 114
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 114

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 115
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 115

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 116
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 116

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117
 <211> 119
 <212> ВЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 117

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 118
 <211> 119

<212> БЕЛЮК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 118

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 119
 <211> 119
 <212> БЕЛЮК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 119

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 120
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 120

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 121
 <211> 119
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная
<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 121

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 122

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 122

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 123

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 123

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser His Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 124
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 124

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 125
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 125

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 126
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 126

Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 127
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 127

Val Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 128
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 128

Arg	Ser	Ser	Ala	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10					15	

<210> 129

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 129

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Lys	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10					15	

<210> 130

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 130

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10					15	

<210> 131

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 131

Arg	Ser	Ser	Arg	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10					15	

<210> 132

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 132

Arg	Ser	His	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10					15	

<210> 133

<211> 16

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 133

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

<210> 134
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 134

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 135
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 135

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Arg Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 136
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 136

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 137
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 137

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Thr His
 1 5 10 15

<210> 138
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 138

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Ser His
 1 5 10 15

<210> 139
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 139

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr His His
 1 5 10 15

<210> 140
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 140

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 141
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 141

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Trp Leu His
 1 5 10 15

<210> 142
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 142

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Val	Tyr	Leu	His
1					5				10					15	

<210> 143

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 143

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10				15		

<210> 144

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 144

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Leu	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1					5				10				15		

<210> 145

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 145

Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1					5				10				15		

<210> 146

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 146

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1					5				10				15		

<210> 147
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 147

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

<210> 148
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 148

Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Phe Leu His
 1 5 10 15

<210> 149
 <211> 16
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 149

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser His Gly Asn Thr Tyr Leu His
 1 5 10 15

<210> 150
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 150

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 151
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 151
Ile Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 152
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 152
Lys Val Ser Asn Arg Phe His
1 5

<210> 153
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 153
Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 154
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 154
Lys Val Ser Val Arg Phe Ser
1 5

<210> 155
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 155
Lys Val Ser Asn Asn Phe Ser
1 5

<210> 156
<211> 7

<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 156

Lys Val Asp Asn Arg Phe Ser
1
5

<210> 157
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 157

Lys Val Thr Asn Arg Phe Ser
1
5

<210> 158
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 158

Lys Val Ser Asn Ile Phe Ser
1
5

<210> 159
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 159

Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser
1
5

<210> 160
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 160

Lys Val Arg Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 161
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 161

Lys Val Pro Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 162
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 162

Lys Val Ser Asn Arg Phe Val
1 5

<210> 163
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 163

Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser
1 5

<210> 164
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 164

Lys Val Ser Asn Arg Phe Thr
1 5

<210> 165
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 165

Lys Val Ser Asn Arg Asn Ser
 1 5

<210> 166

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 166

Lys Val His Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 167

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 167

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile
 1 5

<210> 168

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 168

Ser Gln Ser Thr His Leu Pro Phe Thr
 1 5

<210> 169

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 169

Ser Gln Ser Thr His Tyr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 170
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 170

 Ser Gln Ser Thr His Ile Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 171
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 171

 Ser Gln Ser Leu His Val Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 172
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 172

 Ser Gln Ser Thr His Glu Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 173
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

 <400> 173

 Asn Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
 1 5

 <210> 174
 <211> 9
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

 <220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 174

Ser Gln Thr Thr His Val Pro Phe Thr
 1 5

<210> 175

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 175

Ser Gln Ser Met His Val Pro Phe Thr
 1 5

<210> 176

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 176

Ser Gln Thr Thr His Leu Pro Phe Thr
 1 5

<210> 177

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 177

Ser Gln Ser Thr Ser Leu Pro Phe Thr
 1 5

<210> 178

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 178

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 179

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 179

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 180

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 180

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val	Val Thr Pro Gly		
1	5	10	15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser	Leu Val His Ser	
20	25	30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 181

<211> 112

<212> БЕЛЮК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 181

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val	Val Thr Pro Gly		
1	5	10	15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser	Leu Val His Ser	
20	25	30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 182
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 182

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 183
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 183

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 184
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 184

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 185
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 185

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 186

<211> 112

<212> ВЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 186

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 187
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 187

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 188
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 188

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 189
 <211> 112
 <212> БЕЛОР
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 189

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 190
 <211> 112
 <212> БЕЛОР
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 190

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

<210> 191
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 191

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1					5					10					15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 192
<211> 112

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 192

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 193
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 193

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Val Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 194
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 194

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Ala Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 195
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 195

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 196
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 196

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 197
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 197

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val	Val Thr Pro Gly		
1	5	10	15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser	Leu Val His Ser	
20	25	30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 198

<211> 112

<212> БЕЛЮК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 198

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val	Val Thr Pro Gly		
1	5	10	15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser His Gln Ser Leu Val His Ser		
20	25	30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 199
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 199

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 200
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 200

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 201
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 201

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Arg Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 202
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 202

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 203

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 203

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Thr His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 204
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 204

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1					5					10				15	

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25				30		

Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Ser	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
					35			40				45			

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

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

Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Gln	Ser
					85			90				95			

Thr	His	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
					100			105				110			

<210> 205
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 205

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1					5					10				15	

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
				20					25			30			

Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	His	His	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
					35			40				45			

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gin Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 206
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 206

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gin Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 207
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 207

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Trp Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 208

<211> 112

<212> БЕЛОСК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 208

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Val Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 209

<211> 112

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 209

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 210
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 210

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Leu
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 211
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 211

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 212
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 212

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 213
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 213

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 214
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 214

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
		15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser		
20	25	30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 215

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 215

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
		15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser		
20	25	30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 216
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 216

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 217
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 217

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe His Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 218
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 218

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 219
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 219

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Val Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 220
<211> 112
<212> BELOK
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция
<400> 220

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Asn Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 221
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 221

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 222
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 222

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Thr Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 223

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 223

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Ile Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 224

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 224

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 225

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 225

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 226

<211> 112

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 226

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 227
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 227

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 228
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 228

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1					5					10					15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gin Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 229
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 229

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 230
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 230

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 231
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная
<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 231

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
		15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser		
20	25	30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asn Ser Gly Val Pro		
50	55	60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 232

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 232

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
		15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser		
20	25	30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val His Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro		
50	55	60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser		
85	90	95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 233
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 233

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 234
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 234

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 235
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 235

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 236
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 236

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 237

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 238
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 238

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 239
 <211> 112
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 239

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 240

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 240

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 241

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 241

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 242

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 242

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 243

<211> 112

<212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 243

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 244
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X представляет собой G или H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X представляет собой S, H или P

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X представляет собой T, G, R, N или P

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X представляет собой D или W

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X представляет собой Y или F

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> X представляет собой N или H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> X представляет собой M, I, L или T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X представляет собой N, S, G или H

<400> 244

Xaa Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1           5                   10

<210> 245
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X представляет собой N, M, A или E

<400> 245

Val Ile Asn Pro Xaa Tyr Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly
1           5                   10                   15

<210> 246
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X представляет собой Y, A или P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X представляет собой A, S, F, L, H, Y или W

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X представляет собой Т или Р

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X представляет собой G или S

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> X представляет собой P, A, V, G, L или T

<400> 246

Tyr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gly Xaa Tyr
1           5           10

<210> 247
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X представляет собой R или V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X представляет собой S или H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X представляет собой Q, K, A или R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X представляет собой L или V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X представляет собой V, K или R

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> X представляет собой S, N, A, R или L

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X представляет собой R, H, N или Y

```

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> X представляет собой N, R или K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> X представляет собой T или V

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> X представляет собой Y, F или W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> X представляет собой L, T, S, H или F

<400> 247

Xaa Ser Xaa Xaa Ser Xaa Xaa His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa His
1           5           10          15

<210> 248
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X представляет собой K или I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X представляет собой T, D, S, A, R, P или H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X представляет собой N, V или T

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X представляет собой R, N или I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X представляет собой F, N или I

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> X представляет собой S, H, V, T или I

```

<400> 248

Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 249

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X представляет собой S или N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X представляет собой S или T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X представляет собой T, M или L

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X представляет собой H или S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X представляет собой L, Y, I, V или E

<400> 249

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Phe Thr
 1 5

<210> 250

<211> 468

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 250

atgactcctg ggaagacctc attgggtgtca ctgtctactgc tgctgagcct ggaggccata 60

gtgaaggcag gaatcacaat cccacgaaat ccaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120

ttcccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccaa taccaatccc 180

aaaaggcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240

gaccctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcaaagt gccgccactt gggctgcatc 300

aacgctgatg ggaacgtgga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360

gtcctgcgca	gggagccccc	acactgc	cccc aactcc	ttcc ggctggagaa	gatactggtg	420
tccgtgggt	gcacctgtgt	caccccgatt	gtccaccatg	tggcctaa		468
<210> 251						
<211> 462						
<212> ДНК						
<213> Oryctolagus cuniculus						
<400> 251						
atgtcgcttg	ggaggatttc	atctgtgtca	ctgctgctgc	tgctgtgttt	ggtggctact	60
gtgaagaatg	aatagacaat	gccgcgaaat	ccaggatgtc	caaatgctga	ggacaagaac	120
ttcccccaga	atgtaaaagt	cagcgtgaac	atcccttaaca	agagtgtaaa	ttcccgaaagg	180
ccttcagact	actacaatcg	atctacttca	ccttggactc	tccaccgcaa	cgaggatcg	240
gagagatatac	cctctgtgtat	ctgggaggcc	aagtgcgc	acttgggctg	tgtcaatgct	300
gaagggaaatg	aggaccacca	catgaactct	gtcccaatcc	agcaagagat	cctggtccta	360
cgcagggagt	cccagcactg	cccacactca	ttccggctgg	agaagatgct	ggtggctgta	420
ggatgcacct	gtgtaa	cccc catcatccat	cacatggcct	aa		462
<210> 252						
<211> 477						
<212> ДНК						
<213> Rattus rattus						
<400> 252						
atgagtcccc	ggagaattcc	atccatgtgc	ctgatgctgt	tgctgctact	gaacctggag	60
gctacagtga	aggcagcggt	actcatccct	caaagttcag	tgtgtccaaa	cggccgaggcc	120
aataactttc	tccagaacgt	gaaggtaaac	ctgaaagtcc	tcaactccct	tagctaaaaa	180
gcgagctcca	gaaggccctc	agactaccc	aaccgttcca	cttcaccctg	gactctgagc	240
cgcaatgagg	accctgatag	atatccctct	gtgatctggg	aggcacagt	ccgccaccag	300
cgctgtgtca	acgctgaggg	gaagttggac	caccacatga	attctgttct	catccagcaa	360
gagatcctgg	tcctgaagag	ggagcctgag	aagtgc	ccct tcactttccg	ggtggagaag	420
atgctggtgg	gcgtgggctg	cacctgcgtt	tcctctattt	tccgc	catgc gtcctaa	477
<210> 253						
<211> 468						
<212> ДНК						
<213> Macaca fascicularis						
<400> 253						
atgactctgt	ggaagaccc	tttgtgtcta	ctgctgctgc	tgctgagc	ttggccata	60
gtgaaggcag	aatagacaat	cccacgaaat	tcaggatgcc	caaattctga	ggacaagaac	120
ttccccccgga	ctgtgtatgg	caacctgaac	atccataacc	ggaataccag	taccaatccc	180
aaaaggtcct	cagattacta	caaccgatcc	acccac	ttt ggaatctcca	ccgcaatgag	240

gaccctgaga gatatccctc tgtgtatctgg gaggcaaaat gccgccactt aggctgcgtc 300
aaggctgtat ggaacgtaga ctaccacatg aactctgtcc ccattccagca agagatcttg 360
gtcctgcgca gggagccctcg gcactgcccc aactcccttc ggctggagaa gatactggtg 420
tccgtgggtc gcacctgtgt cacccccatt gtccaccatg tagcctaa 468

<210> 254
<211> 477
<212> ДНК
<213> Mus sp.

```
<400> 254
atgagtcaggagacttc atctgtgtct ctgatgctgt tgctgctgct gagcctggcg 60
gctacagtga aggccgcgc gatcatccct caaaagcttag cgtgtccaaa cactgaggcc 120
aaggacttcc tccagaatgt gaaggtaaac ctcaaagtct ttaactccct tggcgcaaaa 180
gtgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cgtcaccctg gactctccac 240
cgcaatgaag accctgatag atatccctct gtgatctggg aagctcagtgc cgccaccag 300
cgctgtgtca atgcggaggg aaagctggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
gagatcctgg tcctgaagag ggagcctgag agctgcccct tcactttcag ggtcgagaag 420
atgtctggggctt caccctcggt gcctcgattt tcggccaggc agcctaa 477
```

<210> 255
<211> 107
<212> БЕЛОК
<213> *Homo sapiens*

<400> 255

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 256
 <211> 105
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 256

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 257
 <211> 330
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 257

Ala Ser Phe Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Glu Trp Glu Thr Trp Arg Arg
 275 280 285

Leu Tyr Trp Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 258

<211> 325

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 258

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
1	5	10
		15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
		80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
100	105	110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
115	120	125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
130	135	140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Asp Gly Val		
145	150	155
		160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser		
165	170	175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu		
180	185	190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala		
195	200	205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
210	215	220

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

225	230	235	240
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
245		250	255
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
260		265	270
Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
275		280	285
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
290		295	300
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
305		310	315
Leu Ser Pro Gly Lys			
325			
<210> 259			
<211> 377			
<212> BEJIOK			
<213> Homo sapiens			
<400> 259			
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20		25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35		40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50		55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65		70	75
Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85		90	95
Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro			
100		105	110
Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg			
115		120	125

014298

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
 130 135 140

 Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
 145 150 155 160

 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 165 170 175

 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 180 185 190

 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 195 200 205

 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 210 215 220

 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 225 230 235 240

 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 245 250 255

 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 260 265 270

 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 275 280 285

 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 290 295 300

 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 305 310 315 320

 Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 325 330 335

 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 340 345 350

 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 355 360 365

 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 370 375

<210> 260
<211> 326
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 260

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

225

230

235

240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 261
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 261

Tyr Asp Ala Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
 1 5 10

<210> 262
 <211> 25
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 262

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 263
 <211> 14
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 263

Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly
1					5						10		

<210> 264
 <211> 32
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 264

Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
1						5					10			15	

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

<210> 265
 <211> 11
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 265

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
1						5				10					

<210> 266
 <211> 23
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 266

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1						5					10			15	

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys									
					20										

<210> 267
 <211> 15
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 267

Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10				15	

<210> 268

<211> 32

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 268

Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5				10			15		

Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys
					20			25				30			

<210> 269

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 269

Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
1				5				10	

<210> 270

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Mus sp.

<400> 270

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

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

Asn	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	Asn	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
				35				40			45				

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

Ser Pro Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 271
 <211> 112
 <212> БЕЛЮК
 <213> Mus sp.

<400> 271

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 272
 <211> 107
 <212> БЕЛЮК
 <213> Homo sapiens

<400> 272

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
65					70					75					80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
			100						105	

<210> 273
<211> 445
<212> БЕЛОК
<213> *Homo sapiens*

<400> 273

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

014298

145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165		170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180		185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro			
195		200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro			
210		215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
225		230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
245		250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val			
260		265	270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
275		280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
290		295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305		310	315
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
325		330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
340		345	350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
355		360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
370		375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
385		390	395
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			

405

410

415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 274
 <211> 219
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens
 <400> 274

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 275
 <211> 10
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 275

Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn
 1 5 10

<210> 276
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Homo sapiens

<400> 276

Asp Gly Asn Val Asp Tyr His
 1 5

<210> 277
 <211> 107
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 277

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 278
 <211> 326
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция
 <400> 278

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 279

<211> 219

<212> БЕЛЮК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 279

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 280
 <211> 445
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 280

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
355															
													360	365	
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
370															
													375	380	
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385															
													395	400	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
405															
													410	415	
Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
420															
													425	430	
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly			
435															
													440	445	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гуманизированное анти-IL-17 моноклональное антитело, содержащее:
 - (а) вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121; и
 - (б) вариабельный участок легкой цепи (LCVR), содержащий полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:178-243.
2. Гуманизированное анти-IL-17 антитело по п.1, которое содержит вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR) с последовательностью SEQ ID NO:118 и вариабельный участок легкой цепи (LCVR) с последовательностью SEQ ID NO:241.
3. Гуманизированное анти-IL-17 антитело по п.2, в котором указанный вариабельный участок тяжелой цепи содержит CDRH1 с SEQ ID NO:26, CDRH2 с SEQ ID NO:30 и CDRH3 с SEQ ID NO:52, а указанный вариабельный участок легкой цепи содержит CDRL1 с SEQ ID NO:131, CDRL2 с SEQ ID NO:167 и CDRH3 с SEQ ID NO:168.
4. Гуманизированное анти-IL-17 антитело по любому из пп.1-3, которое связывается с IL-17 человека с K_D , равным менее 7,0 нМ.
5. Гуманизированное анти-IL-17 антитело по любому из пп.1-3, которое дополнительно имеет коэффициент выведения указанного антитела или k_{off} , равный менее $5 \times 10^{-5} \text{ с}^{-1}$.
6. Гуманизированное анти-IL-17 антитело по любому из пп.1-3, которое специфически связывается с нелинейным эпитопом IL-17 человека, причем эпитоп содержит полипептид SEQ ID NO:276.
7. Композиция, содержащая антитело по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемый носитель.
8. Применение эффективного количества антитела по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства для лечения одного или более состояний, выбранных из группы, включающей ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника, псориаз и рассеянный склероз.

IL-17 семейство (человек)

IL-17	1	MTPGKTSLSVS	LLLLLSLEAI	VKAGITIPR-	NPGCPNSEDK	40
IL-17B		---MDWPHN	LLFLLTISIF	LGLG1P4WP-	KWKRKQGQRP	
IL-17C		---MTLLPG	LLFLTLHHTC	LAHHDPSSLRG	HPHSHGTPHC	
IL-17D		---MLV	AGFLILALPPS	WAAGAPRAGR	RPARPRGCAD	
IL-17E		MRRERPRLGED	SSLISLFLQV	VAFLAMVMGT	HTYSHWPSCC	
IL-17F		--MVKYLLLS	ILGLAFLSEA	AARKIPKVG-	HTFFQKPESC	
	41					80
IL-17		NFPRTVMVNL	NIHNRNTNTN	P-----		
IL-17B		GPLAPGPQV	PLDLVSRMKE	YARMEEYERN	IEEMVAQLRN	
IL-17C		YSAEELPLQA	PPHLIARGAK	WGQALPVALV	SSLEAAHSRG	
IL-17D		RPEELLEOLY	GRLAAGVLSA	FHTLQLGPY	EQARNASCPA	
IL-17E		PSKGQDTSEE	LLRWSTVPVP	PLEPARPNRH	PESCRAS---	
IL-17F						
	81			* * * *		120
IL-17		-----KR	SSDYYNRSTS	PWNLHRNEDP		
IL-17B		SSELAQRKCE	VN-----LQ	LWMSNKRSLS	PWGYSINHD	
IL-17C		RHERPSATTQ	CPVLRPEEV	EADTHQRSIS	PWRYRVDTDE	
IL-17D		GGRPADR--	-----RF	RPTNLRSVS	PWAYRISYDP	
IL-17E		-----E	DGPLNSRAIS	PWRYELDRDL		
IL-17F		-----SM	SRNIESRSTS	PWNYTVTWDP		
	121	* *		*		
IL-17		ERYPSVIWEA	KCRHLGCINA	D--GNVDYHM	NSVPIQQEIL	
IL-17B		SRIPVLDPEA	RCLCLGCVNP	FT-MWEDRSM	VSPVVFQSQP	
IL-17C		DRYPQKLAFA	ECLCRGCGIA	RT-GRETAIS	NSVRLLQSLL	
IL-17D		ARYPRYLPEA	YCLCRGCLTG	LF-GEEDVRF	RSAPVYMPV	
IL-17E		NRLPQDLYHA	RCLCPHCVSL	QTGSHMDPRG	NSSELLYHNQT	
IL-17F		NRYPSEVVQA	QCRNLGCINA	Q--GKEDISM	NSVPIQQETL	
	161	* *		*		200
IL-17		VLRREPPHCP	NS-----	-FRLEKILVS	VGCTCVTPIV	
IL-17B		VRRRLCPPP	RTG-----PC	RQRAVMETIA	VGCTCIF----	
IL-17C		VLRRRPCSRD	GSGLPTPGIAF	APHTEFIHVP	VGCTCVLP	
IL-17D		VLRRTPACAG	GRS-----	VYTEAAYVTIP	VGCTCVPEBE	
IL-17E		VFYRRPCHGE	KGTHKG---Y	CLEFFLYRV	LACCVVRP	
IL-17F		VVRRKHQGCS	VS-----	-FQLEKVLVT	VGCTCVTPV	
	201			* *		
IL-17		HHVA-----			(SEQ ID NO	
IL-17B		-----			(SEQ ID NO	
IL-17C		V-----			(SEQ ID NO	
IL-17D		KDADSINSSI	DKQGAKLLLG	PNDAPAGP	(SEQ ID NO	
IL-17E		MG-----			(SEQ ID NO	
IL-17F		HHVO-----			(SEQ ID NO	

Фиг. 1

Фиг. 2