

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014298

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.10.29**

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

(21) Номер заявки: **200870050**

(22) Дата подачи: **2006.12.05**

(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

(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****B1****014298**

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 эпитоп 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 цистеиновых остатка, которые вовлечены в формирование межцепочечных дисульфидных связей, и имеют два или более цистеиновых 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 активизированными Т-клетками в участках воспаления не в большом круге кровообращения. IL-17 связывается с I типом трансмембранного рецептора, 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 продукцию простагландинов и металлопротеиназы и ингибирует синтез протеогликанов. Кроме того, IL-17 играет важную роль в созревании гематопозитических прогениторных клеток. Было продемонстрировано, что IL-17 выполняет сигнальную роль в разных органах и тканях, включая легкие, суставной хрящ, кость, мозг, гематопозитические 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 повышены 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 этими 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 исследованиях *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 K_D) 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 IC_{50} 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 IC_{50} 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 GRO α -репортер, как описано, например, в примере 6В данного описания.

В другом из вариантов осуществления антитела по изобретению характеризуются сильным родством 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 В, С, D, Е или F.

В одном из вариантов осуществления анти-IL-17 моноклональное антитело по изобретению содержит полипептид варибельного 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 варибельного 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-

бранной 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 анти-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:150-167, когда присутствует в антителе по изобретению, находится в CDRL3.

В другом из вариантов осуществления HCVR-полипептид анти-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 анти-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 сосуществуют 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:150-167, 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 анти-IL-17 моноклональному антителу, содержащему 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, иммобилизованным на твердой фазе и/или конъюгированным с гетерологичным соединением, например, энзимом, токсином или молекулой полиэтиленгликоля.

В другом из вариантов осуществления настоящее изобретение 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 сравнения 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 ингибирования 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-крабоведа (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-крабоведа 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-крабоведа 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 IC_{50} 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 сродство к связыванию IL-17 меньше чем 4 пМ. Антитела по изобретению, кроме того, отличаются тем, что специфически связывают IL-17 человека или макаки-крабоведа (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, показанной в SEQ ID NO:277. Для полноразмерного антитела по изобретению тяжелые цепи после FR4 предпочтительно содержат полипептид с последовательностью, показанной 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, гибридных 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 гибридной 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 мышинового 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 цистеинами 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, взаимозаменяемо, 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 антигенсвязывающих остатков.

Предпочтительно CDR антигенсвязывающего участка или весь антигенсвязывающий участок антител по изобретению имеет полностью мышинное происхождение или по существу мышинное 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 антигенсвязывающий участок IL-17-антитела по изобретению может происходить из других нечеловеческих видов, включая кролика, крысу или хомяка, но не ограничиваясь ими. Альтернативно, антигенсвязывающий участок может происходить из человеческих видов.

Кроме того, "моноклональное 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, Rosenberg 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 "моноклональных 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. Моноклональные антитела могут быть гомогенными, если они имеют идентичную аминокислотную последовательность, хотя они могут отличаться по посттрансляционной модификации, например паттернгликолизации.

"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 вариантного антитела определена в данной заявке как процент аминокислотных остатков в последовательности вариантного 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 эпитоп, 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, закодированное аминокислотной последовательностью, которая используется для получения варианта. Родительское антитело может иметь каркасную последовательность мышинного происхождения, но предпочтительно каркасная последовательность имеет полностью или по существу человеческое происхождение. Родительское антитело может быть мышинным, 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 специфическому связыванию. Термин также применим, когда, например, антигенсвязывающий домен антитела по изобретению является специфическим для конкретного эпитопа, который переносится рядом антигенов, в таком случае специфическое антите-

ло, имеющее антигенсвязывающий домен, будет способно к специфическому связыванию различных антигенов, несущих эпитоп. 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 эпитоп IL-17 человека, содержащий аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276), но не связывает эпитоп 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 эпитоп в пределах антигена, а не другой эпитоп в пределах того же самого антигена. Соответственно, антитело по изобретению предпочтительно связывает IL-17 человека, а не IL-17 кролика.

Термин "эпитоп" относится к той части молекулы, которая способна распознаваться и связываться с антителом в одном или более антигенсвязывающих участках антигена. Эпитопы 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 эпитопом" и/или "нейтрализующим эпитопом" подразумевается эпитоп, который в контексте интактной антигенной молекулы и при связывании антителом, специфическим к эпитопу, приводит к утрате или к уменьшению биологической активности молекулы или организма, который содержит молекулу, *in vivo* или *in vitro*.

Термин "эпитоп", 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 эпитоп", 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 эпитопы не обязательно должны быть иммуногенными, но могут также быть иммуногенными. "Иммуногенный эпитоп", как используется в данной заявке, определяется как часть полипептида, который вызывает отклик антитела у животного, как устанавливается любым способом, известным из уровня техники. "Нелинейный эпитоп" или "конформационный эпитоп" содержат несмежные полипептиды (или аминокислоты) в пределах антигенного протеина, с которым антитело, специфическое к эпитопу, 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, эпитоп/антигенную 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 мишенями, 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 "ингибировать" 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 вышеприведенными, биологическую активность (например, активность IL-17) или свойство, заболевание или состояние. Ингибирование 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 контаминантного 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 "индивид", "индивидуум" и "пациент" в данной заявке используются как взаимозаменяемые и относятся к млекопитающему, включая, но не ограничиваясь приведенными, мышью, 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 эпитопом, который содержит аминокислоты ADGNVDYHNM (SEQ ID NO:275), более предпочтительно аминокислоты DGNVDYH (SEQ ID NO:276) IL-17 человека. Антитела, которые связывают указанный эпитоп, 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 ADGNVDYHNMN (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 $2 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$. 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 $2 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ и еще более предпочтительно также связывают нелинейный эпитоп IL-17 человека, который содержит аминокислоты ADGNVDYHNMN (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 сильным сродством 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 $2 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$, 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, показанную 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, показанную в SEQ ID NO:282 (включая сигнальную последовательность) или SEQ ID NO:284 (без сигнальной последовательности).

Моноклональные антитела ("mAb") могут быть получены с использованием гибридного 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, гибридоме можно получить путем слияния подходящих иммортальных клеточных линий (например, миеломной линии клеток, таких как SP2/0) с клетками, продуцирующими антитела иммунизированного животного. Клетки, продуцирующие антитела, предпочтительно клетки селезенки или лимфатических узлов, получают от животных, иммунизированных представляющим интерес антигеном. 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, названных "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 (Kieck 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. Предпочтительные 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, связывающей 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, кодирующего 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 вариативным участком или когда CDR не связан с другой последовательностью вариативного участка, и затем измененный CDR возвращают в вариативный участок с использованием рекомбинантной ДНК технологии. После того как были получены такие варианты антитела, набор вариантов подвергают скринингу, как описано в данной заявке, а антитела с лучшими свойствами в одном или более релевантных анализах могут быть отобраны для дальнейшей разработки.

Любые цистеиновые 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 aberrantного перекрестного связывания. Наоборот, к антителу может быть добавлена цистеиновая 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-треонин, 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-ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксикаминовой кислоте, наиболее часто - к серину или треонину, хотя также может быть использован 5-гидроксипролин или 5-гидроксиллизин.

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 треониновых остатков последова-

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

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 IC_{50} 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-крабеда, 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 IC_{50} предпочтительно в анализе IL-8-репортер in vitro, которое составляет менее чем 700, 650, 600, 560, 550 или 500 пМ, или значением IC_{50} в анализе GRO α -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, предназначенном 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*, составляющем 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 гибридные 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-хозяева. 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 ламбда.

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 в 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 содействует 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 клонирован 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 полиаденилирования), 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), аденовируса, (например, основного позднего промотора аденовируса (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 содействуют 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 нео (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 CHO) (включая dhfr-минус клетки CHO, 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 CHO-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 CHO-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, аденовируса 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 CHO-клеток, которые были трансфектированы 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, обратнотазовую колоночную хроматографию, колоночную хроматографию гидрофобного взаимодействия, гель-электрофорез и т.п. Существенно чистые иммуноглобулины, имеющие по крайней мере приблизительно 90, 92, 94 или 96% гомогенности, 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 тетрамер, 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, предназначенное 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 антимышинное антитело, который часто наблюдается для антител грызунов. Дополнительно в гуманизированных антителах часть эффектора 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 мышинные 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 мышинное 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 мышинного 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, мышинное антитело 2321 может быть родительским антителом для сравнения CDR антитела по изобретению.

Гуманизированные формы нечеловеческих (например, мышинных) 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 реципиентном 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 переменных 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, мышиногеного 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 антигенсвязывающего 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, VH3-33, 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 вариативный участок легкой цепи и/или вариативный 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 предпочтительных вариантах осуществления каркасный участок является человеческим каркасным участком.

В общем, гуманизированные антитела могут быть продуцированы путем получения нуклеиновокислотных 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 нуклеиновокислотные последовательности в выбранные человеческие нуклеиновокислотные последовательности, кодирующие каркас. Необязательно 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 сравнены 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 мышинового 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 техники. Это повышает вероятность того, что полученное в результате CDR-привитое гуманизированное антитело, содержащее CDR родительского антитела (например, мышинового) 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 мышинового 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 мышинных 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, кодирующей 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 слитого 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 диамирования 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 прибли-

тельно 85% общей идентичности последовательности с варибельным участком нечеловеческого донора. Человеческая часть может быть также получена из человеческого антителя, 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 мышиного антителя, 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); Verhoeyen 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 эпитоп по изобретению, получают полный набор продуцентов человеческого антителя, 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 Jobkbovits et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551, 1993.

Гены человеческого иммуноглобулина, введенные в мышь, создают, таким образом, трансгенных 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, продуцирующих 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 введения 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 введения 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 эпитоп 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 экспрессией 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 антителя 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 авидин/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. Количества 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 лиофилизированные, 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 ингибирует синтез протеогликанов. Кроме того, IL-17 играет важную роль в созревании гематопозитических прогениторных клеток. IL-17 имеет сигнализирующие роли в разных органах и тканях, включая легкие, суставной хрящ, кость, мозг, гематопозитические клетки, почки, кожу и кишечник. IL-17 имеет 15-27% аминокислотную гомологию с IL-17 В, С и Е и 44-50% аминокислотную гомологию с IL-17 D и F. Интерлейкин 17 связывает IL-17-рецептор с низкой аффинностью (приблизительно 1 нМ), 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 мышинного 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 релابсирующим/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 (EAE), 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, интраперитонеальный абсцесс и спайки, воспалительные заболевания кишечника ("IBD"), отторжение аллотрансплантата, псориаз, некоторые типы рака, ангиогенез, 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 (а) профилактику заболевания, случающегося у индивидуума, который может быть предрасположенным к заболеванию, но у которого оно еще не диагностировано; (б) угнетение заболевания, т.е. купирование его развития; и (с) 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 единственный 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, солюбилизующие 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, интраперитонеальное, подкожное, легочное, трансдермальное, внутримышечное, интраназальное, буккальное, сублингвальное или при помощи суппозитория.

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 уровня 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 интраперитонеальное введение. Преимущественным является введение путем внутривенной или интраперитонеальной, 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 пузырек 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 дозирования 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 дозирования, которые не исключены из данной заявки. Желаемая дозировка может быть введена путем однократного введения, множественных болюсных введений или путем непрерывного инфузионного 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. Лيوфилизирование 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 фосфатно-буферный раствор, раствор Рингера и раствор декстрана. Он может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой и потребительской точки зрения, включая другие буферы, 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

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

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>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
3	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	34
4	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
5	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	35
6	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGLY</u>	36
7	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	37
8	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
9	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGVY</u>	38
10	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	39
11	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	37
12	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGVY</u>	38
13	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGVY</u>	40
14	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	41
15	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	42
16	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	43
17	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	39
18	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGVY</u>	38
19	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGGY</u>	44
20	<u>GYSFTDYNMN</u>	12	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
21	<u>GYSFTDYNMN</u>	13	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
22	<u>GYSFTDYNMN</u>	14	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
23	<u>GYSFTDYNMN</u>	15	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
24	<u>GYSFTDYNMN</u>	16	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
25	<u>GYSFTDYNMN</u>	17	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
26	<u>GYSFTDYNMN</u>	18	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
27	<u>GYSFTDYNMN</u>	19	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
28	<u>GYSFTDYNMN</u>	20	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
29	<u>GYSFTDYNMN</u>	21	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
30	<u>GYSFTDYNMN</u>	22	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
31	<u>GYSFTDYNMN</u>	23	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
32	<u>GYSFTDYNMN</u>	24	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
33	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	30	<u>YDYATGTGAY</u>	33
34	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	31	<u>YDYATGTGAY</u>	33
35	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	32	<u>YDYATGTGAY</u>	33
36	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	35
37	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	45
38	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	261
39	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	47
40	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	48
41	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	49
42	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	50
43	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	51
44	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	52
45	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	53
46	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	54
47	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
48	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
49	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
50	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
51	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
52	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
53	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
54	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
55	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
56	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33

57	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
58	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
59	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
60	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
61	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
62	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
63	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
64	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
65	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
66	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
67	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
68	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
69	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
70	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
71	GYSFTDYHLC	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
72	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
73	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	55
74	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
75	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
76	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
78	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
79	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
80	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
82	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
84	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
85	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
86	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
87	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
88	GYSFTDYHLC	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
89	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
91	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
92	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
93	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
94	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
95	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
96	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
97	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
98	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
99	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
100	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	33
101	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
102	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
103	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
104	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
105	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	47
106	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
107	GYSFTDYHLC	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	48
108	GYSFTDYHLC	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
109	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
110	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
111	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	46
112	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	48
113	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
114	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
115	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
116	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	47
117	GYSFTDYHLC	28	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	53
118	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	53
119	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	52
120	GYSFTDYHLC	28	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGAY	46
121	GYSFTDYHLC	28	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGAY	46
122	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	53
123	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGVY	53
124	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	53
125	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	52
126	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52
127	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYFTGTGAY	47
128	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGAY	47
129	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGVY	52
130	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYFTGTGAY	47
131	GYSFTDYHLC	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYFTGTGVY	52
132	GYSFTDYHLC	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	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 YGTTDYNQRFKG	YDX ₃ X ₄ X ₆ TGX ₉ Y
X ₁ представляет собой H 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 ₆ представляет собой T или P
X ₆ представляет собой D или W		X ₆ представляет собой G или S
X ₇ представляет собой 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	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
2	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	169
3	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	123	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
4	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
5	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	169
6	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	169
7	<u>RSSQSLVHSYGNTYLH</u>	125	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	170
8	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSLHVPFT</u>	171
9	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	170
10	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
11	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
12	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	172
13	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	123	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	169
14	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	123	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>NSQSTHYPFT</u>	173
15	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	174
16	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
17	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	123	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHYPFT</u>	169
18	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
19	<u>RSSQSLVHSHGNTYLH</u>	124	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSMHVPFT</u>	175
20	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
21	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
22	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
23	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
24	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
25	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
26	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
27	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
28	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168
29	<u>RSSQSLVHSRGNTYLH</u>	122	<u>KVSNRFS</u>	150	<u>SQSTHLFFT</u>	168

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

93	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
94	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
95	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFT	152	SQSTHLPFT	168
96	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	153	SQSTHLPFT	168
97	RSSQSLVHSRGNTFLH	145	KVSNRFS	154	SQSTHLPFT	168
98	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
99	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
100	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	155	SQSTHLPFT	168
101	RSSQSLVHSRGNTFLH	233	KVSNRFS	156	SQSTHLPFT	168
102	RSSQSLVHSRGNTFLH	148	KVSNRFS	157	SQSTHLPFT	168
103	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	158	SQSTHLPFT	168
104	RSSQSLVHSRGNTFLH	145	KVSNRFS	159	SQSTHLPFT	168
105	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
106	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	160	SQSTHLPFT	168
107	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	161	SQSTHLPFT	169
108	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	162	SQSTHLPFT	169
109	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	163	SQSTHLPFT	168
110	RSSQSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	164	SQSTHLPFT	169
111	RSSQSLVHSRGNTFLH	146	KVSNRFS	165	SQSTHLPFT	168
112	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	166	SQSTHLPFT	168
113	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
114	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	159	SQSTHLPFT	168
115	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
116	RSSQSLVHSRGNTYLH	149	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
117	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
118	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
119	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
120	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	169
121	RSSQSLVHSRGNTFLH	147	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	169
122	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
123	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
124	RSSQSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
125	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
126	RSSQSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
127	RSSQSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
128	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	169
129	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
130	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
131	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
132	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	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	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-

концентраций 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 конъюгированной 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 Вiasoge 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 (BioF_x)) протеинами - членами семейства IL-17 (R&D Systems), герметически закрывают и инкубируют в течение ночи при 4°C. Раствор удаляют из лунок быстрым струшиванием 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, BioF_x). После промывания добавляют (100 мкл/лунку) подходящее коммерчески доступное HRP-конъюгированное 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, BioF_x). 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 В, IL-17 человека С, 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 ресуспендируют 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.

В. Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) 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 препаративные пробирки в течение 20 мин при 1500×g в горизонтальном качающемся роторе. С поверхности собирают лимфоциты и моноциты, дважды промывают раствором среды, подсчитывают и ресуспендируют в растворе среды до конечной концентрации 10^6 клеток/мл. Добавляют 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 ресуспендируют в HBS-EP буфере до конечной концентрации 2 мкг/мл (150 mM хлорид натрия, 3 mM EDTA, 0,005% (мас./об.) сурфактан P-20 и 10 mM HEPES, pH 7,4). Протеин А иммобилизируют на от 1 до 4 проточных кюветках 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 mM 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 pM, K_{off} ниже чем 2×10⁻⁵ с⁻¹ и K_{on} по крайней мере 5×10⁶ M⁻¹с⁻¹. K_D и k_{off} улучшены (т.е. более низкие K_D и k_{off}) у этих вариантных mAb по сравнению с Fab 2321 mAb (родительский Fab, например Fab 103 и 104), содержащем мышинный 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 двуфазное, 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
IL-17 МАКАКИ- КРАБОЕДА	$k_{on} (M^{-1} c^{-1})$	$k_{off} (c^{-1})$	$K_D (nM)$
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	$7,9 (\pm 0,3) \times 10^6$	$0,7 (\pm 0,6) \times 10^{-5}$	$0,8 (\pm 0,8)$
IL-17 КРОЛИКА*	$k_{on} (M^{-1} c^{-1})$	$k_{off} (c^{-1})$	$K_D (nM)$
mAb 103	$1,8 \times 10^5$	$3,6 \times 10^{-4}$	2
	$10,6 \times 10^6$	$19,2 \times 10^{-2}$	$18,1$
mAb 104	$1,0 (\pm 0,1) \times 10^5$	$1,8 (\pm 1,0) \times 10^{-4}$	$1,9 (\pm 1,3)$
	$4,0 (\pm 2) \times 10^6$	$7,0 (\pm 2) \times 10^{-2}$	$20 (\pm 6)$
mAb 121	$8 (\pm 6) \times 10^5$	$4 (\pm 3) \times 10^{-4}$	$0,51 (\pm 0,13)$
	$17 (\pm 11) \times 10^6$	$2,1 (\pm 0,2) \times 10^{-2}$	$1,5 (\pm 1,0)$
mAb 126	$1,5 (\pm 0,6) \times 10^5$	$1,7 (\pm 0,5) \times 10^{-4}$	$1,3 (\pm 0,6)$
	$9 (\pm 3) \times 10^6$	$11 (\pm 2) \times 10^{-2}$	$14 (\pm 4,0)$

*связывание двуфазное и данные соответствуют модели гетерогенного лигандного связывания, результирующей две аффинности

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

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 А, иммобилизованного 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-оценивание Version 3.2. Результаты показали, что данное взаимодействие имеет коэффициент ввода $1,06 \times 10^5 M^{-1} c^{-1}$, первый коэффициент выведения $20,3 c^{-1}$ и замедленный коэффициент выведения $1,63 \times 10^{-4} c^{-1}$. 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, иммобилизованного 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:антиген 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.

Профили связывания для впрыскивания рецептора над комплексом антитело:антиген и для впрыскивания контрольного буфера над комплексом антитело:антиген 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 ингибировать связывание IL-17 с его рецептором вследствие нейтрализации биологической активности IL-17 человека.

Пример 6А. 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 mM L-глутамина, 1 mM пуривата 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 свежееоттаянный 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 6В. 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; 3X 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 дополнительно 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 трипсин + EDTA. Трипсин инактивируют полной средой для количественного определения. Клетки HT-29 затем центрифугируют при 500×g в течение 5 мин при комнатной температуре. Клеточную пеллету затем ресуспендируют 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 GRO α , пг/мл	STDEV	AVG GRO α , 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 KC (CXCL1). Предприняты эксперименты по ранжированию времени и дозы для определения оптимальной дозы IL-17 человека и оптимального времени для индуцирования мышиных KC. Данные эксперименты показали, что доза IL-17 человека, составляющая 150 мкг/кг, и время, составляющее 2 ч после введения IL-17, дают максимальные уровни KC 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 KC 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 KC в дозозависимый способ. Mab126 (полноразмерное антитело, содержащее Fab 126) в дозе 20 мкг/мышь при описанных условиях снижает значение уровня KC приблизительно в четыре раза по сравнению с контрольным антителом, которое не обладает эффектом. Mab 121 в дозе 20 мкг/мышь при описанных условиях снижает значение уровня KC 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 [ADGNVDYHNM (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 связывающей 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 центрифугируют при ускорении 14000 в течение 14 мин. Затем 150 мл 1× PBS-буфера добавляют в каждый Microcon и центрифугируют 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, гидролизуют 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 этими установками (температура колонки: 0°C; подвижная фаза C: 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 деконвулированного масс-спектра после внутренней калибровки.

Когда антитела образуют комплекс с IL-17 связывающий участок (эпитоп) 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 эпитоп. 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 эпитопа 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 протестированы 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 протестированных образцов) по сравнению с нормальной кишечной тканью (63 протестированных образца). Уровни IL-17 увеличены в среднем в три-четыре раза в канцерогенной почечной ткани (21 протестированный образец) по сравнению с нормальной почечной тканью (21 протестированный образец). Уровни IL-17 увеличены в канцерогенной ткани простаты (44 протестированных образца) по сравнению с нормальной тканью простаты (7 протестированных образцов). Уровни IL-17 не были увеличены в других протестированных типах опухолевых тканей, включая молочную железу, шею, легкие, гортань, щитовидную железу, язык, яичник и мозг.

Пример 10. IL-17-активация глиальных макрофагов.

IL-17 индуцирует клеточную линию микроглиоцитов мозга мыши (BV-2) секретировать IFN и IL-12p70. Клеточную линию мышиных микроглиоцитов BV-2 [полученную из Scios с разрешения Elisa-beta 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 пуривата 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 пеллету ресуспендируют до клеточной плотности ~7000 клеток/100 мкл культуральной жидкости. 100 мкл клеточной суспензии распределяют в 60 отдельных внутренних лунках, покрытых поли-D-лизином, 96-луночных обработанных культивационных планшетах. 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 мышинового 22-плекс (Linco) согласно инструкции (исключая: темно-стеночная поликарбонатная фильтровальная пластина (Millipore) заменяет фильтровальную пластину, 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 единообразия 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. ЕАЕ-модель для рассеянного склероза.

ЕАЕ является опосредованным CD4⁺ Т-клетками демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), которое служит моделью для рассеянного склероза у людей. Патогенные механизмы развития ЕАЕ 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). ЕАЕ 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 ЕАЕ-мышей и лечение мышинным анти-IL-17-антителом снижает показатель ЕАЕ в активной ЕАЕ-модели. Для индуцирования болезни 8-9 недельных самок C57BL/6-мышей подкожно иммунизировали в день 0 (i) 200 мкл 5 мг/мл токсина коклюша (РТ) и полным адьювантом Фрейнда (CFA) или (ii) РТ, 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 - агонирующее 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 свежемороженый 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 микрофуге), чтобы удалить осколки. Супернатанты переносят в новые центрифужные пробирки. Общую концентрацию протеина в каждом лизате определяют с набором протеинов для BCA-анализа (Pierce #23225), используя микропланшетный протокол производителя. Лизаты замораживают и хранят при -80°C.

После оттаивания лизатов на льду и осветления с помощью центрифугирования уровни IL-17 мыши измеряют в индивидуальных образцах при помощи ELISA (R&D Quantikine #M1700) в соответствии с инструкцией производителя. Стандартные кривые получены, используя четырехпараметерный 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 ЕАЕ-мышей.

Таблица 9

Изучение 1

Группа	Диапазон mIL-17 значений, пг/мг	AVG. mIL-17, пг/мг (±SE)	Диапазон клинических оценок при умертвлении	AVG. клин. оценка при умертвлении (±SE)
Naive (n=7)	3,63-10,06	5,19±0,87	N/A	N/A
CFA (n=14)	3,16-7,51	4,31±0,33	N/A	N/A
CFA+MOG (n=14)	4,12-16,62	8,57±1,01	0,9-3,0	1,74±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 мышинного 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, мышинный сывороточный амилоидный белок (SAP) служит индикатором заболевания в мышинной CIA-модели (Bliven M. et al. Arthritis & Rheumatism, 29:1131-1138, 1986). У животных, обработанных 8 мг/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-1 β 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 маке-крабееде 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 А. 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 колоночными 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-фосфатный 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 мембрану 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 А, 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, сахара 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 и к раствору как к готовой композиции, и к раствору, который будет лиофилизирован. Лиофилизированный материал ресуспендируют 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 полувыведения антитела *in vivo*.

Фармакокинетику антитела по изобретению в сыворотке (например, mAb 126 и 121 [IgG4 Fc-участок с Fab 126 или 121 соответственно]) определяли после внутривенного или подкожного введения самке макаки-краббеда. 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 полувыведения, составляющим 6,5 дня, и mAb 121 элиминировали со значением периода полувыведения, составляющим приблизительно 11 дней. Следующее подкожное введение 1 мг/кг mAb 126 имеет значение периода полувыведения 10,3 дня и mAb 121 имеет значение периода полувыведения 13 дней.

Пример 16. Опухолевая ксенотрансплантатная модель.

Для установления опухолевой ксенотрансплантатной модели, с которой тестируют противоопухолевую активность анти-IL-17-антитела по изобретению, 5 миллионов клеток колоректальной карциномы HCT116 смешивали с матриксом и подкожно инъецировали в левый бок 56-недельным самкам атимных (отсутствует вилочковая железа) мышей (nu/nu) (Charles River laboratories, Wilmington, MA). Мышей обрабатывали подкожной инъекцией каждые 7 дней контрольными антителами (например, человеческим IgG₄ и мышинным 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 имплантирования 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, инъецированными IgG, мыши, обработанные комбинацией анти-IL-17-антитела человека и антимышиного IL-17-антитела, имели значительно сниженный объем опухоли. Кроме того, мыши, обработанные анти-IL-17-антителом человека, и антимышиным 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 мышинной ксенотрансплантатной 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 мышинных 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 HCT116 и HT29 кишечных опухолевых ксенотрансплантатных моделей при сравнении с H460 легочной опухолевой ксенотрансплантатной моделью.

Таблица 12

Объем опухоли (n=10)

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

Объем опухоли рассчитывали, используя метод LogVol, AR.

Таблица 13

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

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

Процент AVG. КС 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

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

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

014298

<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> BEJOK
<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 Glu Gln Leu Tyr Gly Arg Leu Ala Ala

014298

```

          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>  BEJOK
<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> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Val Lys Tyr Leu 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

	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> БЕЛОК			
<213> Mus sp.			
<400> 7			
Met Ser Pro Gly Arg Ala Ser Ser Val Ser Leu Met Leu 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> БЕЛОК			
<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> EEJOK
<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>	BEJOK																													
<213>	Macaca fascicularis																													
<400>	10																													
Met	Thr	Pro	Gly	Lys	Thr	Ser	Leu	Val	Leu	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</																						

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> БЕЛОК

<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> БЕЛОК
 <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> БЕЛОК
 <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 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> БЕЖОК
 <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 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 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 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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<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> БЕЛОК
<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> БЕЖОК

<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
 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> 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

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 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> БЕЛОК
 <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> БЕЛОК
<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> БЕЛОК
<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 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 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 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 Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 181

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 181

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 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 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 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> БЕЛОК
<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 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> БЕЛОК

<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 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> БЕЛОК

<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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<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

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> 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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> 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 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> 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 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> БЕЛОК
<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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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> БЕЛОК

<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 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 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 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 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 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 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 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 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 Gln 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 T или P

<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 Thr Gly Xaa Tyr
1          5          10

<210> 247
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<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 Xaa His
 1 5 10 15

<210> 248
 <211> 7
 <212> БЕЛОК
 <213> Искусственная

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<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
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 attggtgtca ctgctactgc tgctgagcct ggaggccata 60

gtgaaggcag gaatcacaaat cccacgaaat ccaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120

ttcccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccaa taccaatccc 180

aaaaggctcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240

gaccctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcgaagt gccgccactt gggctgcatc 300

aacgctgatg ggaacgtgga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360

gtcctgcgca gggagcctcc acactgcccc aactccttcc ggctggagaa gatactggtg 420
 tccgtgggct gcacctgtgt caccgccatt gtccaccatg tggcctaa 468

<210> 251
 <211> 462
 <212> ДНК
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 251
 atgtcgcttg ggaggatttc atctgtgtca ctgctgctgc tgctgtgttt ggtggctact 60
 gtgaagaatg gaatagcaat gccgcgaaat ccaggatgtc caaatgctga ggacaagaac 120
 ttccccaga atgtaaaagt cagcctgaac atccttaaca agagtgtaaa ttcccgagg 180
 ccttcagact actacaatcg atctacttca ccttggactc tccaccgcaa cgaggatcgt 240
 gagagatata cctctgtgat ctgggaggcc aagtgcgccc acttgggctg tgtcaatgct 300
 gaagggaatg aggaccacca catgaactct gtcccaatcc agcaagagat cctggctcta 360
 cgcaggagat cccagcactg cccacactca ttccggctgg agaagatgct ggtggctgta 420
 ggatgcacct gtgtaacccc catcatccat cacatggcct aa 462

<210> 252
 <211> 477
 <212> ДНК
 <213> *Rattus rattus*

<400> 252
 atgagtcctc ggagaattcc atccatgtgc ctgatgctgt tgctgctact gaacctggag 60
 gctacagtga aggagcggt actcatcctc caaagttcag tgtgtccaaa cgccgaggcc 120
 aataactttc tccagaacgt gaaggtaac ctgaaagtcc tcaactcctc tagctcaaaa 180
 gcgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cttcaccctg gactctgagc 240
 cgcaatgagg accctgatag atatccttct gtgatctggg aggcacagtg ccgccaccag 300
 cgctgtgtca acgctgaggg gaagttggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
 gagatcctgg tcctgaagag ggagcctgag aagtgccctc tcactttccg ggtggagaag 420
 atgtgggtgg gcgtgggctg cacctgcgtt tcctctattg tccgccatgc gtcctaa 477

<210> 253
 <211> 468
 <212> ДНК
 <213> *Macaca fascicularis*

<400> 253
 atgactcctg ggaagacctc attggtgcta ctgctgctgc tgctgagcct ggaggccata 60
 gtgaaggcag gaatagcaat cccacgaaat tcaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120
 ttccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccag taccaatccc 180
 aaaaggtcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240

gaccctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcaaaat gccgccactt aggctgcgtc 300
 aaggctgatg ggaacgtaga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360
 gtectgcgca gggagcctcg gcactgcccc aactccttcc ggctggagaa gatactgggtg 420
 tccgtgggct gcacctgtgt caccgccatt gtccaccatg tagcctaa 468

<210> 254
 <211> 477
 <212> ДНК
 <213> Mus sp.

<400> 254
 atgagtccag ggagagcttc atctgtgtct ctgatgctgt tgctgctgct gagcctggcg 60
 gctacagtga aggcagcagc gatcatccct caaagctcag cgtgtccaaa cactgaggcc 120
 aaggacttcc tccagaatgt gaaggccaac ctcaaagtct ttaactccct tggcgcaaaa 180
 gtgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cgtcaccctg gactctccac 240
 cgcaatgaag accctgatag atatccctct gtgatctggg aagctcagtg ccgccaccag 300
 cgctgtgtca atgcggaggg aaagctggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
 gagatcctgg tcctgaagag ggagcctgag agctgcccc tcactttcag ggtcgagaag 420
 atgctgggtg gtgtgggctg cacctgcgtg gcctcgattg tccgccaggc 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> EBJOK
 <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 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> EBJOK
 <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> BEJOK
<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
 305 310 315 320
 Leu Ser Pro Gly Lys
 325
 <210> 259
 <211> 377
 <212> EENOK
 <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 80
 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

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> БЕЖОК
 <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 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 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> BEJOK
<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 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> BEJOK
<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> BENOK
 <213> Homo sapiens

<400> 273

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		390		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					
<210>	274																
<211>	219																
<212>	EEJOK																
<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> БЕЛЮК

<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> БЕЛОК

<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
 385 390 395 400
 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:
 - (a) вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий полипептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO:56-121; и
 - (b) 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 пМ.
5. Гуманизированное анти-IL-17 антитело по любому из пп.1-3, которое дополнительно имеет коэффициент выведения указанного антитела или k_{off} , равный менее $5 \times 10^{-5} \text{ c}^{-1}$.
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)

	1		40
IL-17	MTFGKTSLSV	LLLLLSLEAI VKAGITIPR-	NPGCPNSEDK
IL-17B	----MDWPHN	LLFLLTISIF LGLG1P4WP-	KWKRGQGGRF
IL-17C	---MTLLPG	LLFLTWLHTC LAHHDPSLRG	HPHSHGTPHC
IL-17D	-----MLV	AGFLLALPPS WAAGAPRAGR	RPARFRGCAD
IL-17E	MRERPRLGED	SSLISLFLQV VAPLAMVMGT	HTYSHWPSCC
IL-17F	--MVKYLLES	ILGLAFLSEA AARKIPKVG-	HTFFQKPESC
	41		80
IL-17	NFPRTVMVNL	NIHNRNTNTN P-----	-----
IL-17B	GPLAPGPHQV	PLDLVSRMKP YARMEEYERN	IEEMVAQLRN
IL-17C	YSAEELPLQA	PPHLIARGAK WGOALPVALV	SSLEAASHRG
IL-17D	RPBELEQLY	GRLAAGVLSA FHHTLQLGPR	EQARNASCPA
IL-17E	PSKGQDTSEE	LLRWSTVPVP PLEFARPNRH	PESCRAS---
IL-17F			
	81		120
IL-17	-----	-----KR SSDYNNRSTS	PWNLHRNEDP
IL-17B	SSELAQRKCE	VN-----LQ LWMNKRSL	SWGYSINHDP
IL-17C	RHERPSATTQ	CPVLRPEEVL EADTHQRSIS	PWRYRVDTDE
IL-17D	GGRPADR---	-----RF RPPTNLRSVS	PWAYRISYDP
IL-17E	-----	-----E DGPLNSRAIS	PWRYELDRDL
IL-17F	-----	-----SM SRNIESRSTS	PWNYTVTWDP
	121		
IL-17	ERYPSVWEA	KCRHLGCINA D--GNVDYHM	NSVPIQEQIL
IL-17B	SRIPVDLPEA	RCLCLGCVNP FT-MWEDRSM	VSVPVFSQVP
IL-17C	DRYPQLAFA	ECLCRGCIDA RT-GRETAAL	NSVRLQLSL
IL-17D	ARYPRYLPEA	YCLCRGCLTG LF-GEEDVRF	RSAPVYMPTV
IL-17E	NRLPQDLYHA	RCLCPHCVSQ QTGSHMDPRG	NSELLYHNQT
IL-17F	NRYPSEVVQA	QCRNLGCINA Q--GKEDISM	NSVPIQEQEL
	161		200
IL-17	VLRREPPHCP	NS-----	-FRLEKILVS VGCTCVTPIV
IL-17B	VRRRLCPPPP	RTG-----PC RQRAVMETIA	VGCTCIF---
IL-17C	VLRRLPCSRD	GSGLPTPGAF AFHTEFIHVP	VGCTCVLPRS
IL-17D	VLRRTACAG	GRS-----	VYTEAYVTIP VGCTCVPEPE
IL-17E	VFYRRPCHGE	KGTHKG---Y CLEFFLYRVS	LACVCVPERV
IL-17F	VVRKHKQCS	VS-----	-FQLEKVLVT VGCTCVTPVI
	201		228
IL-17	HHVA-----	-----	(SEQ ID NO:1)
IL-17B	-----	-----	(SEQ ID NO:2)
IL-17C	V-----	-----	(SEQ ID NO:3)
IL-17D	KDADSINSSI	DKQAKLLLG PNDAPAGP	(SEQ ID NO:4)
IL-17E	MG-----	-----	(SEQ ID NO:5)
IL-17F	HHVQ-----	-----	(SEQ ID NO:6)

Фиг. 1

IL-17

мышь
крыса
кролик
человек
обезьяна

* * * * *
MSPGRASSVSLMLLLLSLAATVKAALIPQSSACPNTAKDFLQNVKVNLFVNSLGAK
MSPRRI PSMCLMLLLLNLEATVKAALIPQSSVCPNAEANNFLQNVKVNLFVNSLSK
MSLGRISSVSL--LLLLCLVATVKNGIAMPRNPGCPNAEDKNFPQNVKVNLFVNSLNK--S
MTFGKTSLSVSL--LLLLSLEAIVKAGITIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNR-NTN
MTFGKTSLSVLL--LLLLSLEAIVKAGIAIPRNPGCPNSEDKNFPRTVMVNLNIHNR-NTS

мышь
крыса
кролик
человек
обезьяна

* * * * *
VSSRRPSOYLNRSTSPWTLHRNEOPDRYPSVINEAQCRHQRCVNAEGKLDHMMNSVLIQQ
ASSRRPSOYLNRSTSPWTLHRNEOPDRYPSVINEAQCRHQRCVNAEGKLDHMMNSVLIQQ
VNSRRPSOYLNRSTSPWTLHRNEOPDRYPSVINEAQCRHQRCVNAEGKLDHMMNSVLIQQ
TNPKRSSDYNNRSTSPWTLHRNEOPDRYPSVINEAQCRHQRCVNAEGKLDHMMNSVLIQQ
TNPKRSSDYNNRSTSPWTLHRNEOPDRYPSVINEAQCRHQRCVNAEGKLDHMMNSVLIQQ

мышь
крыса
кролик
человек
обезьяна

EILVLKREPESCPFTFRVVKMLVGVGCTCVASIVRQAA- (SEQ ID NO:7)
EILVLKREPESCPFTFRVVKMLVGVGCTCVSSIVRHAS- (SEQ ID NO:8)
EILVLRRSEQHCPHSFRLEKMLVAVGCTCVTPIIHMAX- (SEQ ID NO:9)
EILVLRRREPFCPSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVA- (SEQ ID NO:11)
EILVLRRREPFCPSFRLEKILVSVGCTCVTPIVHHVAX (SEQ ID NO:10)

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2