

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

015351

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.06.30**

(51) Int. Cl. **C07K 14/00** (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(21) Номер заявки: **200800956**

(22) Дата подачи: **2006.09.28**

(54) АНТАГОНИСТЫ IL-17A И IL-17F И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 60/721,162; 60/753,794; 60/772,022;
60/782,247
(32) 2005.09.28; 2005.12.22; 2006.02.10; 2006.03.14
(33) US
(43) 2008.12.30
(86) PCT/US2006/037950
(87) WO 2007/038703 2007.04.05
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАЙМОДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Левин Стивен Д., Риксон Марк В., Гао Зе-
рен (US)

(74) Представитель:
Вахнина Т.А. (RU)

(56) HAUDENSCHILD D. ET AL.:
"Soluble and transmembrane isoforms of
novel interleukin-17 receptor-like protein by
RNA splicing and expression in prostate
cancer". JOURNAL OF BIOLOGICAL
CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF
BIOLOGICAL CHEMISTS,
BIRMINGHAM, US, vol. 277, no. 6, 8
February 2002 (2002-02-08), pages 4309-
4316, XP002238284, ISSN: 0021-9258, the
whole document
WO-A2-2005/010044
WO-A2-2005/065711
US-A1-2005/147609
WO-A2-02/058717
WO-A2-2004/019866

(57) Настоящее изобретение относится к антагонистам IL-17A и IL-17F. Антагонисты по изобретению основаны на IL-17RC одним или обоим IL-17RC и IL-17RA (IL-17RC/IL-17RA). Такие антагонисты служат, чтобы блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать активность IL-17F, IL-17A или обоих IL-17A и IL-17F. IL-17A и IL-17F представляют собой цитокины, которые вовлечены в воспалительные процессы и человеческую болезнь. IL-17RA является рецептором для IL-17A, а IL-17RC является общим рецептором как для IL-17A, так и для IL-17F. Настоящее изобретение включает растворимые антагонисты IL-17A и IL-17F, также как методы их использования.

015351

B1

B1

015351

Уровень изобретения

Цитокины представляют собой растворимые маленькие белки, которые опосредуют многие биологические эффекты, включая регулирование роста и дифференцирование многих типов клеток (см., например, Arai et al., *Ann. Rev. Biochem.* 59:783 (1990); Mosmann, *Curr. Opin. Immunol.* 3:311 (1991); Poul and Seder, *Cell*, 76:241 (1994)). Белки, которые составляют группу цитокина, включают интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, факторы некроза опухоли и другие регулирующие молекулы. Например, человеческий интерлейкин-17 представляет собой цитокин, который стимулирует экспрессию интерлейкина-6, внутриклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина-8, колониестимулирующего фактора макрофагов-гранулоцитов и экспрессию простагландина E2, и играет роль в предпочтительном созревании гематopoэтических предшественников CD34⁺ в нейтрофилы (Yao et al., *J. Immunol.* 755:5483 (1995); Fossiez et al., *J. Exp. Med.* 183:2593 (1996)).

Рецепторы, которые связывают цитокины, обычно состоят из одного или больше составных мембранных белков, которые связывают цитокин с высоким сродством и трансдуцируют этот случай связывания с клеткой через эндоплазматические участки определенных субъединиц рецептора. Рецепторы цитокина сгруппированы в несколько классов на основе общих черт в их доменах, связывающих внеклеточные лиганды.

Продемонстрированные *in vivo* активности цитокинов и их рецепторов иллюстрируют клинический потенциал других цитокинов, рецепторов цитокинов, агонистов цитокинов и антагонистов цитокинов и потребность в них. Например, продемонстрированные *in vivo* активности семейства провоспалительных цитокинов показывают огромный клинический потенциал антагонистов провоспалительных молекул и потребность в них.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1А и 1В являются графическими представлениями структуры экзона человеческого IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2). Для тех аминокислот, где кодон сплайсирован экзон-интронным сочленением, сочленение перемещалось, включая весь кодон.

Фиг. 2А и 2В являются графическими представлениями структуры экзона человеческого IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

Фиг. 3 является графическим представлением структуры экзона человеческого IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:21).

Фиг. 4А и 4В являются графическими представлениями структуры экзона предпочтительного растворимого полипептида по настоящему изобретению, как описано здесь и в последовательностях SEQ ID NO:157 и 158. Этот растворимый полипептид включает экзоны из обеих последовательностей как человеческого IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:21), так и человеческого IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2).

Фиг. 5 представляет графическое представление обычного результата анализа, используя протокол, обрисованный в общих чертах в примере 33. График выполнен с применением программы Prizm. Величины Y представляют интенсивность флуоресценции (MFI), нормализованную к максимуму и минимуму (100 и 0%) на основе только лиганда и контрольных лунок без лиганда/без растворимого рецептора, и, таким образом, вычисляют процент связывания лиганда с клетками. Программное обеспечение вычисляет IC₅₀ для каждой кривой.

Детальное описание изобретения

Настоящее изобретение касается этих потребностей, предоставляя антагонисты к провоспалительным цитокинам IL-17A и IL-17F. Конкретно, провоспалительные цитокины IL-17A и IL-17F имеют высокую степень подобия последовательностей, имеют много общих биологических свойств, оба произведены активированными Т-лимфоцитами. Они оба вовлечены как факторы, которые способствуют прогрессии различных аутоиммунных и воспалительных болезней, включая ревматоидный артрит и астму. Фактически, реагенты, которые отрицают функцию IL-17A, значительно повышают склонность и серьезность заболевания в нескольких мышинных моделях человеческой болезни. IL-17A опосредует свои эффекты через взаимодействие с рецептором его узнавания, рецептором IL-17 (IL-17R), но рецептор для IL-17F еще не идентифицирован. Ранее, мы сообщили, что IL-17RC является рецептором как для IL-17A, так и для IL-17F и связывает оба с одинаково высоким сродством. IL-17R, с другой стороны, связывает IL-17A с высоким сродством, но IL-17F связывает с очень низким сродством. Совместно с этим было показано, что растворимая форма IL-17R блокирует связывание и передачу сигналов IL-17A в клетках, экспрессирующих каждый рецептор, но не мешает связыванию или функции IL-17F на IL-17RC.

Вмешательство IL-17A было предложено как эффективная терапия нескольких аутоиммунных болезней, использующих антагонисты по настоящему изобретению, которые могут блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать активность IL-17A, IL-17F, или как IL-17A, так и IL-17F, которые включают растворимые IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA рецепторы, будут иметь преимущества перед методами лечения, которые предназначены только для одного из этих двух цитокинов. Изобретение далее обеспечивает их применение при воспалительной болезни, также как близких составов и методов.

А) Краткий обзор.

Заболевания, связанные с иммунной системой, и воспалительные болезни представляют собой проявление или последствие довольно сложных, часто многократно взаимосвязанных биологических путей, которые в нормальной физиологии важны, чтобы ответить на повреждение или рану, вызывать репарацию повреждения или раны, и устанавливают врожденную и приобретенную защиту против инородных организмов. Болезнь или патология встречаются, когда эти нормальные физиологические пути вызывают дополнительное повреждение или раны, либо как непосредственно относящиеся к интенсивности реакции, как следствие патологического регулирования, или чрезмерного возбуждения, как реакция на "свое", либо как к их комбинации.

Хотя генез этих болезней часто включает многостадийные пути и часто многократные различные биологические системы/пути, вмешательство в критических точках в один или несколько из этих путей может иметь улучшающий или терапевтический эффект. Терапевтическое вмешательство может иметь место, как антагонизм вредного процесса/пути или как стимулирование полезного процесса/пути.

Много заболеваний, связанных с иммунитетом, известны и всесторонне изучены. Такие болезни включают иммуноопосредованные воспалительные болезни (такие как ревматоидный артрит, иммуноопосредованная почечная болезнь, гепатобилиарная болезнь, воспалительная болезнь кишечника (ВБК), псориаз и астма), неиммуноопосредованные воспалительные болезни, инфекционные болезни, болезни иммунодефицита, неоплазия и т.д.

Т-Лимфоциты (Т-клетки) являются важным компонентом иммунной реакции млекопитающих. Т-Клетки узнают антигены, которые связаны с аутомолекулой, закодированной генами в пределах главного комплекса гистосовместимости (ГКГС). Антиген может быть показан вместе с молекулами ГКГС на поверхности антигенпредставляющих клеток, вирусинфицированных клеток, раковых клеток, трансплантатов и т.д. Система Т-лимфоцитов устраняет эти измененные клетки, которые представляют угрозу для здоровья млекопитающего-хозяина. Т-Клетки включают клетки Т-хелперы и цитотоксические Т-клетки. Клетки Т-хелперы сильно разрастаются после узнавания комплекса антиген-ГКГС на антигенпредставляющей клетке. Т-Хелперы также секретируют много цитокинов, т.е. лимфокинов, которые играют центральную роль в активации В-клеток, цитотоксических Т-клеток и многих других клеток, которые участвуют в иммунной реакции.

Центральным событием и в гуморальной, и в клеточно-опосредованной иммунной реакции является активация и клональная экспансия клеток Т-хелперов. Активация Т-хелпера начинается взаимодействием рецептора Т-клетки РТК-CD3 комплекса с антиген-ГКГС на поверхности антигенпредставляющей клетки. Это взаимодействие вызывает каскад биохимических событий, которые побуждают оставшиеся Т-хелперы вступать в клеточный цикл (переход G0 в G1) и приводит к экспрессии рецептора высокого сродства к IL-2 и иногда к IL-4. Активированная Т-клетка прогрессирует через цикл пролиферации и дифференциации в клетки памяти или эффекторные клетки.

В дополнение к сигналам, опосредуемым через РТК, активация Т-клеток включает дополнительную костимуляцию, вызванную цитокинами, выделяемыми антигенпредставляющей клеткой или через взаимодействие с мембраносвязанными молекулами на антигенпредставляющей клетке и Т-клетке. Цитокины IL-1 и IL-6, как было показано, обеспечивают костимулирующий сигнал. Кроме того, взаимодействие между молекулой B7, экспрессируемой на поверхности антигенпредставляющей клетки, и молекулами CD28 и CTLA-4, экспрессируемыми на поверхности Т-клетки, производит активацию Т-клетки. Активированные Т-лимфоциты экспрессируют увеличенное число клеточных молекул адгезии, таких как ICAM-1, интегрины, VLA-4, LFA-1, CD56 и т.д.

Пролиферация Т-клеток в смешанной лимфоцитной культуре или смешанной лимфоцитной реакции (СЛР) является установленным показанием способности соединения стимулировать иммунную систему. Во многих иммунных реакциях воспалительные клетки инфильтруются в участок раны или инфекции. Мигрирующие клетки могут быть нейтрофильными, эозинофильными, моноцитарными или лимфоцитарными, как может быть определено гистологической экспертизой поврежденных тканей. *Current Protocols in Immunology*, ed. John E. Coligan, 1994, John Wiley & Sons, Inc.

Иммуннозависимые болезни могут лечиться подавлением иммунной реакции. Применение растворимых рецепторов и/или нейтрализация антител, которые ингибируют молекулы, имеющие иммуностимулирующую активность, было полезным в лечении иммуноопосредованных и воспалительных болезней. Молекулы, которые ингибируют иммунную реакцию, могут использоваться (белки непосредственно или через использование агонистов антитела), чтобы ингибировать иммунную реакцию и таким образом улучшить течение иммуннозависимой болезни.

Интерлейкин-17 (IL-17A) идентифицировали как клеточный ортолог белка, кодированного Т-лимфотропным вирусом герпеса (*Herpes virus Saimiri*, HSV) [см. Rouvier et al., *J. Immunol.*, 150 (12): 5445-5456 (1993); Yao et al., *J. Immunol.*, 122 (12):5483-5486 (1995) и Yao et al. *Immunity*, 3 (6): 811-821 (1995)]. Последующая характеристика показала, что этот белок представляет собой сильный цитокин, действие которого может вызывать провоспалительные реакции в разных периферических тканях. IL-17A представляет собой дисульфидно-связанный гомодимерный цитокин приблизительно 32 kDa, который синтезируется и секретируется только CD4+-активированными Т-клетками памяти (рассмотрено у

Fossiez et al. *Int. Rev. Immunol.*, 16: 541-551 [1998]). Конкретно, IL-17 синтезируется как предшественник-полипептид из 155 аминокислот с N-концевой сигнальной последовательностью из 19-23 остатков и секретируется как дисульфидно-связанный гликопротеин. IL-17A раскрыт в WO 9518826 (1995), WO 9715320 (1997) и WO 9704097 (1997), так же как в патенте США № 6063372.

Несмотря на его ограниченное распределение в ткани, IL-17A показывает плеiotропные биологические активности на различных типах клеток. IL-17A, как было найдено, стимулирует продукцию многих цитокинов. Это вызывает секрецию IL-6, IL-8, IL-12, лейкозподавляющего фактора (LIF), простагландина E₂, MCP-1 и ГКФС прикрепленными клетками, такими как фибробласты, кератиноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. У IL-17A также есть способность вызвать поверхностную экспрессию ICAM-1, пролиферацию Т-клеток и рост и дифференциацию человеческих клеток-предшественников CD34^{sup}.+ в нейтрофилы. IL-17A был также вовлечен в метаболизм кости и, как предположено, играет важную роль в патологических состояниях, характеризующихся наличием активированных Т-клеток и продукцией ФНО-альфа, таких как ревматоидный артрит и ослабление костных имплантатов (Van Bezooijen et al., *J. Bone Miner. Res.* 14: 1513-1521 [1999]). Активированные Т-клетки синовиальной ткани, полученной от больных ревматоидным артритом, как было найдено, секретируют более высокое количество IL-17A, чем полученное от нормальных людей или больных остеоартритом (Chabaud et al. *Arthritis Rheum.* 42: 963-970 [1999]). Предполагалось, что этот провоспалительный цитокин активно способствует синовиальному воспалению в ревматоидном артрит. Кроме его провоспалительной роли IL-17A, кажется, способствует патологии ревматоидного артрита еще одним механизмом. Например, IL-17A, как было показано, вызывает экспрессию фактора дифференциации остеокластов (ФДО) мРНК в остеобластах (Kotake et al., *J. Clin. Invest.*, 103: 1345-1352 [1999]). ФДО стимулирует дифференцирование клеток-предшественников в остеокласты, клеток, вовлеченных в резорбцию кости.

Так как уровень IL-17A значительно увеличен в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом, кажется, что образование остеокластов, вызванное IL-17A, играет критическую роль в резорбции кости при ревматоидном артрит. IL-17A, как также полагают, играет ключевую роль в определенных других аутоиммунных нарушениях, таких как рассеянный склероз (Matusevicius et al. *Mult. Scler.* 5: 101-104 [1999]). IL-17A, как далее показано, внутриклеточной передачей сигналов стимулирует приток Ca^{sup}.2+ и снижение [цАМФ] в человеческих макрофагах (Jovanovic et al., *J. Immunol.*, 160:3513 [1998]). Фибробласты, обработанные IL-17A, вызывают активацию NF- κ B [Yao et al. *Immunity*, 3:811 (1995), Jovanovic et al., выше], в то время как макрофаги, обработанные им, активируют NF- κ B и митоген-активированные протеинкиназы (Shalom-Barek et al., *J. Biol. Chem.*, 273:27467 [1998]).

Дополнительно, IL-17A также разделяет подобные последовательности с цитокинподобным фактором 7 млекопитающих, который вовлекается в рост хряща и кости. Другие белки, с которыми полипептиды IL-17A разделяют подобные последовательности, являются человеческим интерлейкинзависимым фактором, полученным из эмбриона (EDIRF), и интерлейкином 20.

Совместимый с широким диапазоном эффектов IL-17A, рецептор клеточной поверхности для IL-17A, как было найдено, широко экспрессируется во многих тканях и типах клеток (Yao et al. *Cytokine*, 9:794 [1997]). В то время как аминокислотная последовательность человеческого рецептора IL-17A (IL-17R) (866 аминокислот) предсказывает белок с единственным трансмембранным доменом и длинным, 525 аминокислот, внутриклеточным доменом, причем последовательность рецептора уникальна и не подобна последовательности любого из рецепторов из семейства рецепторов цитокина/факторов роста. Это вместе с нехваткой подобия самого IL-17A другим известным белкам указывает на то, что IL-17A и его рецептор могут быть частью нового семейства сигнальных белков и рецепторов. Показано, что активность IL-17A опосредуется через связывание его с уникальным рецептором поверхности клетки, причем предыдущие исследования показали, что контактирование Т-клеток с растворимой формой полипептидного рецептора IL-17A ингибировала пролиферацию Т-клеток и продукцию IL-2, вызванную фитогемоагглютином (ФГА), конканавалином А и моноклональным антителом анти-РТК (Yao et al., *J. Immunol.* 155:5483-5486 [1995]). Также есть значительный интерес в идентификации и характеристике новых полипептидов, имеющих гомологию с известными рецепторами цитокина, конкретно с рецепторами IL-17A.

Картина экспрессии IL-17F, кажется, подобна картине экспрессии IL-17A в том, что она включает только Т-клетки, активированные CD4⁺, и моноциты (Starnes et al. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]). IL-17F, как было продемонстрировано, вызывает ГКФС, IL-6 и IL-8 в фибробластах (Hymowitz et al., *EMBO J.* 20:5322-5341 [2001]) и TGF- β в эндотелиальных клетках (Starnes et al. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]). Недавно сообщалось, что IL-23, цитокин, произведенный дендритной клеткой, может опосредовать продукцию как IL-17A, так и IL-17F, прежде всего в Т-клетках памяти (Aggarwal et al. *J. Biol. Chem.* 278:1910-1914 [2003]).

Кроме того, избыточная экспрессия или повышенная регуляция как IL-17A, так и IL-17F проявляется у людей, страдающих артритом и астмой (рассмотрено у Moseley et al. *Cytokine Growth Factor Rev.* 14:155-174 [2003]). Что касается артрита, эти цитокины действуют в манере, характерной для деструкции хряща и суставов, которая связана с ревматоидным артритом или остеоартритом. Например, IL-17A и IL-17F, как было продемонстрировано, увеличивают матриксную деградацию в суставных эксплантатах

хряща через выделение гликозаминогликанов протеогликана хряща и фрагментов коллагена, ингибируя синтез новых протеогликанов и коллагенов (Cai et al., *Cytokine* 16:10-21 [2001]; Attur et al., *Arthritis Rheum.* 44:2078-2083 [2001]).

Подобно IL-17A, чрезмерная экспрессия IL-17F в мышцах, как также было показано, увеличивает рекрутмент нейтрофилов легкого и приводит к повышенной экспрессии Th1-связанных цитокинов в легком, включая IL-6, IFN-гамма, IP 10 и MIG (Starnes et al. *J. Immunol.* 167: 4137-4140 [2001]). IL-17F также повышенно активировался в Т-клетках от сенсibilизированных аллергеном астматиков (Kawaguchi et al., *Immunol.*, 167:4430-4435 [2001]) и, как найдено, вызвал продукцию IL-6 и IL-8 в клетках нормального человеческого бронхиального эпителия (NHBE). В отличие от IL-17A, IL-17F, кажется, ингибирует развитие кровеносных сосудов *in vitro* (Starnes et al. *J. Immunol.*, 167: 4137-4140 [2001]).

мРНК IL-17F не была обнаружена Нозерн-блоттинг анализом в различных человеческих тканях, но резко индуцировалась при активации CD4+ Т-клеток и моноцитов. У мышей клетки Th2 и тучные клетки, как было найдено, экспрессируют IL-17F при активации. См. Dumont, *Expert Opin. Ther. Patents*, 13 (3) (2003). Подобно IL-17A, экспрессия IL-17F, как было также найдено, активируется интерлейкином IL-23 у мышей.

Семейство цитокин/рецептор IL-17, кажется, представляет уникальную сигнальную систему в пределах сети цитокинов, которая предложит инновационные подходы к манипуляции иммунными и воспалительными реакциями (ответами). Соответственно настоящее изобретение основано на открытии нового рецептора семейства IL-17, IL-17RC и его способности связывать как IL-17A, так и IL-17F.

IL-17RC был первоначально идентифицирован, используя биоинформатический подход, чтобы искать белки, связанные с IL-17RA и идентифицированные через кДНК, кодирующую белок IL-17RC, связанный с рецептором IL-17. Несмотря на его очевидное подобие рецептору IL-17 (IL-17RA), который связывается с прототипичным членом IL-17A семейства IL-17, и идентификацию пяти других членов семейства цитокина IL-17, ранее не сообщалось об определенном лиганде для IL-17RC. Однако IL-17A и IL-17F были идентифицированы как определенные лиганды для IL-17RC, как описано в заявке на патент США № 11/150533, поданной 10 июня 2005 г. и изданной как патент США № 20060002925. Конкретно, эти лиганды были идентифицированы с применением клеток почек детенышей хомячков (ПДХ), которые были устойчиво трансфицированы конструктом, кодирующим либо человеческий IL-17RA (hIL-17RA), либо IL-17RC (hIL-17RC). Экспрессия рецепторов на поверхности была подтверждена анализом FACS (анализ клеточным сортером с возбуждением флуоресценции), используя либо моноклональное антитело для hIL-17RA или поликлональную антисыворотку к hIL-17RC. Чтобы оценить связывание цитокина, биотинилированные формы человеческих IL-17A, C, D, E, и F и стрептавидин, конъюгированный с флюорохромом, применяли, чтобы обнаружить связывание цитокина с трансфицированными клетками поточной цитометрией. Результаты ясно показали, что устойчиво трансфицированные клетки ПДХ, экспрессирующие hIL-17RA, ясно связывали человеческий IL-17A (hIL-17A), как ожидалось, затем как клетки, трансфицированные пустым вектором экспрессии, были не в состоянии связать какие-либо члены тестируемого семейства IL-17. Относительно слабое связывание человеческого IL-17F (hIL-17F) с hIL-17RA-трансфицированными клетками также наблюдалось, но не было никакого значительного связывания других членов тестируемого семейства IL-17. Другие члены семейства IL-17 были исследованы на связывание с hIL-17RC-трансфицированными клетками и отмечено, что эти клетки показали значительное связывание с hIL-17F. Кроме того, значительное связывание hIL-17A с этими клетками было замечено, но не найдено никакого связывания hIL-17C, D или E. Эти данные доказали, что hIL-17RC был рецептором как для hIL-17F, так и для hIL-17A.

Дополнительно, уровень флуоресценции в диапазоне концентраций цитокина был исследован, чтобы определить относительное сродство hIL-17A и F к hIL-17RA и hIL-17RC. Сравнивая средние интенсивности флуоресценции индивидуальных цитокинов на каждом трансфектанте, отмечено, что hIL-17A связывался намного лучше с hIL-17RA, чем hIL-17F, но что оба цитокина, оказалось, связывались одинаково хорошо с hIL-17RC-трансфицированными клетками. Интересно, что связывание цитокина с клетками, которые экспрессировали оба рецептора, оказалось, было совокупным, без признака кооперативности.

Затем специфичность этого связывания была исследована в попытке конкурировать за связывание с немеченым цитокином. Трансфицированные клетки ПДХ культивировали при фиксированной концентрации биотинилированного цитокина и увеличивающихся концентрациях немеченого цитокина, и количество связанного биотинилированного материала количественно определяли FACS анализом. Показано, что связывание обоих, hIL-17A и F, с hIL-17RC было специфическим, начиная с увеличивающихся концентраций немеченого цитокина, которому мешает связывание с биотинилированным материалом. Фактически, немеченые hIL-17A и F эффективно перекрестно конкурируют за связывание биотинилированных форм обоих цитокинов с hIL-17RC-трансфицированными клетками, предполагая, что эти два цитокина связывают hIL-17RC с похожим сродством, и что они связываются с перекрывающимися, если не идентичными участками. Немеченый hIL-17A также эффективно конкурировал за связывание обоих биотинилированных hIL-17A и F с hIL-17RA-трансфицированными клетками, в то время как немеченый hIL-17F не показал, по существу, способности конкурировать за связывание hIL-17A с hIL-17RA. Это

указывает, что, хотя hIL-17F показал определенное связывание с hIL-17RA, avidность этого взаимодействия, оказалось, была значительно ниже, чем взаимодействия hIL-17A и hIL-17RA.

Исследования насыщенности связывания проведено, чтобы измерить сродство связывания hIL-17A и F с hIL-17RC и hIL-17RA. Линии клеток ПДХ, устойчиво экспрессирующих hIL-17RA или hIL-17RC, культивировали с йодсодержащими hIL-17A или F в условиях насыщения связывания, чтобы определить константы сродства каждого цитокина для каждого рецептора. hIL-17A связывал как hIL-17RA, так и hIL-17RC с сопоставимым сродством (табл. 1). Конкретно, клетки ПДХ, трансфицированные указанным рецептором, использовались, чтобы установить величины K_d для hIL-17 A и hIL-17F, как описано в методах. Показанные результаты являются средними величинами K_d , полученными из тройного определения.

Таблица 1

	hIL-17A	hIL-17F
hIL-17RC (x1)	0,6 nM	1,0 nM
hIL-17RA	1,9 nM	1,5 nM

Кроме того, сродство hIL-17F к hIL-17RC очень подобно сродству hIL-17A к этому рецептору (см. табл. 1 выше). Однако совместимое с результатами, полученными, используя биотинилированные цитокины, сродство hIL-17F к hIL-17RA было примерно 1000-кратно ниже относительно измеренных других величин сродства. Это указывает, что hIL-17A и F связывают hIL-17RC с подобными величинами сродства, но их величины сродства к hIL-17RA резко отличаются.

Наблюдение, что hIL-17RC связывал как hIL-17A, так и F, с высоким сродством, предполагает, что клетки, экспрессирующие hIL-17RC, должны быть одинаково способны к отклику на hIL-17A и F. С другой стороны, так как hIL-17RA связывал hIL-17A с высоким сродством, а hIL-17F приблизительно в 1000 раз менее хорошо, выполнение состоит в том, что клетки, экспрессирующие hIL-17RA, были в физиологических условиях, только реакцией на hIL-17A. Ранее, было показано, что hIL-17RA экспрессируется повсеместно, но его экспрессия, как сообщалось, была более высокой в кроветворных клетках при более низкой экспрессии в других тканях. Поэтому экспрессия hIL-17RC изучалась, чтобы определить степень перекрывания в структурах экспрессии. Нозерн-блоттинг анализ показал, что hIL-17RC экспрессировался при высоких уровнях в железистых тканях, таких как надпочечник, простата, печень и щитовидная железа, при неподдающейся обнаружению экспрессии в кроветворных тканях.

Чтобы далее исследовать экспрессию этих рецепторов в кроветворных клетках, связывание биотинилированных hIL-17A и F с мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК) также исследовалось многопараметрическим FACS анализом. Результаты указали, что hIL-17A связывался фактически со всеми исследованными субпопуляциями МКПК, затем как hIL-17F не показал поддающееся обнаружению связывание с любой из этих групп. Это совместимо со способностью hIL-17RA связывать hIL-17A, но не hIL-17F, с высоким сродством и со способностью обнаруживать мРНК для hIL-17RC в МКПК. Все вместе эти данные указывают, что IL-17RC предпочтительно экспрессируется в некроветворных тканях, в то время как IL-17RA предпочтительно экспрессируется в кроветворных клетках.

Высокое сродство связывания hIL-17A и F с hIL-17RC-трансфицированными клетками предполагает, что эффективным лекарством могла быть растворимая форма hIL-17RC. Такая молекула была эффективным антагонистом этих двух цитокинов. Чтобы проверить это непосредственно, растворимая форма человеческого hIL-17RC была произведена как белок слитого фиброцита (Fc) и испытана на способность ингибировать связывание hIL-17A и F. Эти эффекты затем сравнивали с результатами, полученными с применением растворимой формы hIL-17RA. Увеличивающиеся концентрации hIL-17RC-Ig или hIL-17RA-Ig включались в реакции связывания, и анализ FACS использовался, чтобы оценить влияние растворимых рецепторов на связывание биотинилированных цитокинов с устойчиво трансфицированными клетками ПДХ. Растворимый hIL-17RC ингибировал связывание и hIL-17FA и F до близкой степени, тогда как слитый белок Fc другого члена семейства IL-17R, hIL-17RD, не имел никакого эффекта. С другой стороны, растворимый hIL-17RA эффективно блокировал связывание hIL-17A, но не имел, по существу, никакого влияния на связывание hIL-17F. Подобные результаты были получены, исследуя связывание hIL-17A с кроветворными клетками. Это связывание эффективно блокировало применение hIL-17RA-Ig и hIL-17RC-Ig, но не hIL-17RD-Ig. Эти данные совместимы с результатами, полученными из измерений сродства, и указывают, что растворимые рецепторы ведут себя также, как их формы, фиксированные мембраной.

Как дополнительное исследование способности человеческого hIL-17RC-Ig связываться с hIL-17A и F, сродство растворимого рецептора к этим цитокинам оценивали, используя анализ Bioscore. Растворимый hIL-17RC, связанный как с hIL-17A, так и с F, с высоким сродством (табл. 2), оказывая дополнительную поддержку идее использовать этот реагент как антагонист эффектов как hIL-17A, так и F, *in vivo*. Конкретно, растворимые рецепторы захватывались на чипы, и эксперименты по связыванию выполняли, как описано ниже.

Таблица 2

hIL-17RC-Ig	K _a (on-rate)	K _d (off-rate)	K _D
mIL17A	ND		
mIL17F	ND		
nIL17A	1,05E+06 1,24E+06	4,90E-04 4,38E-04	0,469nM 0,352nM
nIL17F	9,91E+05 1,11E+06	4,31E-04 3,84E-04	0,435nM 0,346nM
mL-17RA-Ig	K _a (on-rate)	K _d (off-rate)	K _D
mIL17A	9,78E+05 1,12E+06	6,79E-05 7,99E-05	0,069nM 0,072nM
mIL17F	ND		

ND=связывание не обнаружено.

Количество сплайс-вариантов у людей намного больше, поэтому авторы выполняли свои начальные эксперименты только на субпопуляции этих молекул. Молекулы, выбранные для этого анализа, также отличались по их включению или исключению из экзона 7, но, в отличие от мыши, все сплайс-варианты включали весь экзон 8. Крптический сплайс-акцептор, найденный в середине последовательности мышиноного экзона 8, не присутствует в человеческом экзоне 8. Однако другие испытанные сплайс-варианты включали или исключали экзон 12 hIL-17RC. Эти варианты обозначали hIL-17RCx1 (идентичный по составу экзона мышиноному x1 выше), hIL-17RCx4 (идентичный по составу экзона мышиноному x4 выше), hIL-17RCx2 и hIL-17RCx7. Снова, эти сплайс-варианты быстро экспрессировались в клетки 293F и испытывались на их способность связывать биотинилированные мышинные и человеческие IL-17A и F, результаты суммированы в табл. 3.

Таблица 3

		Exons ¹			Cytokine Binding ²			
Variant		7	8	12	hIL-17A	hIL-17F	mIL-17A	mIL-17F
Human	IL-17RCx4	+	+	+	+	+	-	+
	IL-17RCx1	-	+	+	+	+	-	-
	IL-17RCx2	-	+	-	-	-	-	-
	IL-17RCx7	+	+	-	-	-	-	-

¹ Обозначает экзоны, полностью включенные в транскрипт.

² (+) указывает поддающееся обнаружению, значительное связывание цитокина, как оценено значительным увеличением флюоресценции FACS. (-) указывает на отсутствие значительного изменения флюоресценции.

Совместимый с экспериментами, представленными ранее, hIL-17RCx1 связывался как с hIL-17A, так и с F, но, не связывался ни с одним цитокином мыши. hIL-17RCx4 также связывался с обоими человеческими цитокинами, и как его мышинный двойник, он связывался с mIL-17F, но не с mIL-17A. hIL-17RCx2 и x7 не в состоянии связываться с любым из четырех испытанных цитокинов, хотя они ясно экспрессировались на поверхности трансфицированных клеток, начиная с поликлональной антисыворотки против hIL-17RC, меченых клеток CD8⁺ (данные не показаны). Эти результаты связывания честно повторялись в устойчиво трансфицированных клетках ПДХ также. Все вместе, эти данные поддерживают заключения относительно существенных участков белка IL-17RC, нужных для связывания с человеческими цитокинами.

Многочисленные публикации включали IL-17A и, в меньшей степени, IL-17F, как вносящие вклад в прогресс болезни и тяжесть коллагениндуцированного артрита (КИА) мышей и человеческого ревматоидного артрита. Была исследована экспрессия mIL-17A и F в суставах или лимфатических узлах дренирования (ЛУД) мышей, которых иммунизировали коллагеном, чтобы вызвать КИА. Анализ полимеразноцепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени ясно продемонстрировал, что оба цитокина активировались в обеих тканях в патологически измененных мышцах относительно неиммунизированных контрольных групп, ясно указывая, что экспрессия коррелировала с болезнью. Кроме того, относительная экспрессия mIL-17RA и mIL-17RC также исследовалась в тех же самых тканях. Однако в этом случае не было воспроизводимой корреляции экспрессии ни одного рецептора с болезнью. Кроме того, что было очевидно, было несоответствие в экспрессии при сравнении ЛУД с некроветворной тканью (задняя нога). В согласии с предыдущими результатами, что касается экспрессии человеческих рецепторов, mIL-17RA, как было найдено, более высоко экспрессируется в кроветворной ткани, а mIL-17RC более высоко экспрессируется в некроветворной ткани. Эти данные предполагают, что экспрессия mIL-17A и экспрессия mIL-17F коррелируют с болезнью, так что оба из необходимых рецепторов присутствуют в патологически измененной и нормальной ткани, и предполагают, что нейтрализация этих цитокинов может быть эффективной терапией, чтобы предотвратить развитие болезни.

Соответственно родственным рецептором для IL-17A и F, как показано, является IL-17RC. Особенно, hIL-17RC связывается с hIL-17A и F с похожими величинами сродства. Так как эти два члена семейства IL-17 имеют 55% идентичных последовательностей, поэтому, возможно, не удивительно, что они имеют одинаковые рецепторы. Однако hIL-17RA связывает hIL-17A с высоким сродством, но связывает hIL-17F со сродством, которое почти 1000-кратно ниже, предполагая, что в физиологических условиях hIL-17RA не будет связывать hIL-17F. Применение состоит в том, что клетки, которые экспрессируют hIL-17RC, должны отвечать как на hIL-17A, так и на F, затем как клетки, которые экспрессируют только hIL-17RA, отвечают только на IL-17A. У этого различия есть потенциал, чтобы показать, как эти цитокины влияют на различные ткани. Через экспрессионный анализ показано, что, хотя IL-17RA экспрессируется повсеместно, он более высоко экспрессируется в кроветворных клетках, затем как IL-17RC имеет тенденцию экспрессироваться в некроветворных тканях без экспрессии в кроветворных клетках. В соответствии с этим, все субпопуляции мононуклеарных клеток человеческой периферической крови связывают hIL-17A, но не связывают hIL-17F. Кроме того, это предполагает, что некроветворные ткани должны отвечать как на IL-17A, так и на F, тогда как кроветворные клетки должны отвечать только на IL-17A.

Это исследование связывания цитокина с различными сплайс-вариантами IL-17RC выявляет два участка рецептора, которые являются существенными для связывания цитокина, и есть тонкие различия в характеристиках связывания мышиных и человеческих цитокинов. Кроме того, эти характеристики согласуются для цитокинов независимо от вида исследованного рецептора. Как показано данными, представленными в табл. 3, экзон 12 и все экзоны 8 требуются для hIL-17A и F, чтобы связываться с IL-17RC, так как только эти цитокины связываются с человеческими x1 вариантами и человеческими x4 вариантами. Каждая из этих изоформ включает все экзоны 8 и экзон 12, хотя они отличаются относительно того, включается ли экзон 7 или нет. Это подразумевает, что экзон 7 необязателен для связывания человеческих цитокинов.

Важность генерирования антагониста как к функции IL-17A, так и к IL-17F кажется ясной из доступной информации, которая показывает сильную корреляцию между экспрессией IL-17A и F и развитием многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Эти два цитокина вызывают другие воспалительные цитокины и хемокины, так же как матриксные металлопротеазы, которые способствуют деструкции коллагена и кости в аутоиммунном артрите. Этот реагент должен служить эффективным терапевтическим средством для ревматоидного артрита и в других воспалительных заболеваниях, в которых hIL-17A и F играют роль.

Таким образом, растворимые формы человеческого IL-17RC разработаны, чтобы служить антагонистом как к IL-17A, так и к IL-17F. Терапевтически, эти растворимые полипептиды IL-17RC эффективны. Однако из-за многочисленных факторов растворимый IL-17RC легко не секретируется многочисленными и разными производящими системами, доступными в технике. И при этом не секретируется в адекватных количествах, необходимых в производственных целях. Таким образом, есть потребность в технике развивать антагонисты к IL-17A и IL-17F, которые могут быть экспрессированы и секретируются в количествах, которые могут быть масштабированы для производства.

Соответственно настоящее изобретение отвечает этой потребности, обеспечивая антагонисты к IL-17A и IL-17F, которые могут быть экспрессированы и секретируются. Конкретно, настоящее изобретение основано на развитии и открытии ряда естественно не встречающихся растворимых молекул или растворимых полипептидов, которые связываются с, противодействуют и (или) блокируют связывание IL-17A и IL-17F с их рецепторами. Эти растворимые полипептиды включают участки IL-17RC. Эти растворимые полипептиды могут также включить участки как IL-17RC, так и IL-17RA (IL-17RC/IL-17RA).

Один такой предпочтительный вариант представлен на фиг. 4A и 4B, так же как в последовательностях SEQ ID NO:157 и 158. Этот растворимый полипептид включает экзоны 1-6 человеческого IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:21) и экзоны 8-16 человеческого IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2). Более конкретно, этот растворимый полипептид сливают с молекулой фиброцита (Fc), такой как Fc5, как содержится в последовательностях SEQ ID NO:157 и 158. Однако специалист в технике легко признал бы, что любая молекула Fc может быть использована, так же как любая другая молекула, которая приводила бы к димеризации.

Также антагонисты к активности IL-17F и IL-17A, такие как IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA, растворимые рецепторы по настоящему изобретению, полезны в терапевтическом лечении воспалительных болезней, особенно как антагонисты как к IL-17F, так и к IL-17A, по отдельности или вместе, в лечении болезней, включающих эти молекулы. Кроме того, антагонисты к активности IL-17A и активности IL-17F, такие как растворимые рецепторы по настоящему изобретению, полезны в терапевтическом лечении других воспалительных болезней, например, чтобы связывать, блокировать, ингибировать, снижать, противодействовать или нейтрализовать IL-17F и IL-17A (или индивидуально или вместе), чтобы лечить псориаз, атопический и контактный дерматит, воспалительную болезнь кишечника (ВБК), синдром раздражения толстой кишки (СРК), колит, эндотоксемию, артрит, ревматоидный артрит, псориазический артрит, респираторное заболевание взрослых (ARD), септический шок, полиорганную недостаточность, воспалительное повреждение легкого, такое как астма, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), гиперреактивность дыхательных путей, хронический бронхит, аллергическую астму, бактери-

альную пневмонию, псориаз, экзему и воспалительную болезнь кишечника, такую как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, инфекцию *Helicobacter pylori*, интраабдоминальные спайки и/или абсцессы как результаты перитонеального воспаления (т.е. от инфекции, раны и т.д.), системную волчанку, эритематоз (SLE), рассеянный склероз, системный склероз, нефротический синдром, отторжение аллотрансплантата органа, болезнь - пересаженная ткань против хозяина (GVHD), отторжение трансплантата почки, легкого, сердца, и т.д., артрит, вызванный стрептококковой клеточной оболочкой (SCW), остеоартрит, гингивит/периодонтит, герпетический стромальный кератит, рак, включая простату, почки, ободочную кишку, яичники, шейку матки, лейкоз, ангиогенез, рестеноз и болезнь Kawasaki.

Субъединицы рецепторов цитокина характеризуются многодоменной структурой, включающей домен, связывающий лиганд, и эффекторный домен, который обычно включается в трансдукцию сигнала. Мультимерные рецепторы цитокина включают момеры, гомодимеры (например, рецептор фактора роста, полученного из тромбоцитов (ФРПТ, $\alpha\alpha$ и $\beta\beta$ изоформы), рецептор эритропоэтина, MPL [рецептор тромбопоэтина] и рецептор колониестимулирующего фактора гранулоцитов (ГКСФ)), гетеродимеры, которых субъединицы каждая имеет лигандсвязывающий и эффекторный домены (например, рецептор ФРПТ, $\alpha\beta$ изоформу) и мультимеры, имеющие составляющие субъединицы с непарными функциями (например, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 и рецепторы ГМ-КСФ). Некоторые рецепторные субъединицы являются общими у многих рецепторов. Например, субъединица AIC2B, которая не может связывать лиганд самостоятельно, но включает внутриклеточный домен трансдукции сигнала, является компонентом рецепторов ГМ-КСФ и IL-3. Много рецепторов цитокина могут быть помещены в одно из четырех близких семейств на основе их структур и функций. Гемопоэтические рецепторы класса I, например, характеризуются наличием домена, содержащего сохраненные остатки цистеина и мотив WSXWS. Дополнительные домены, включая домены протеинкиназы; домены фибронектина типа III и домены иммуноглобулина, которые характеризуются дисульфидно-связанными петлями, присутствуют в определенных гемопоэтических рецепторах. Структура рецептора цитокина была рассмотрена Urdal, *Ann. Reports Med. Chem.*, 26:221-228, 1991 и Cosman, *Cytokine*, 5:95-106, 1993. Обычно считают, что при селективном давлении организмы приобретают новые биологические функции, новые члены семейства рецептора возникали из дублирования существующих генов рецептора, приводя к существованию мультигенных семейств. Члены семейства, таким образом, содержат остатки предкового гена, и эти характерные особенности могут эксплуатироваться при изоляции и идентификации дополнительных членов семейства.

Соответственно настоящее изобретение направлено на антагонисты IL-17A и IL-17F, которые блокируют каждый соответствующий лиганд от связывания и/или передачи сигналов через соответствующий рецептор или рецепторы.

В предпочтительных вариантах такие антагонисты основаны на полипептидной структуре IL-17RC, как изображено в фиг. 1-4. Рецептор IL-17RC имеет большое количество сплайс-вариантов, основанных на включении или исключении определенных экзонов. Как описано ниже, некоторые из этих экзонов требуются для связывания лиганда (IL-17A и (или) IL-17F).

Настоящее изобретение базируется частично на открытии структурного подобия (домены) между IL-17RC и другими членами семейства IL-17, такими как IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:21). Конкретно, три домена были идентифицированы.

1) Домен 1 (последовательность SEQ ID NO:159 и 160) включает экзоны 8-10 из IL-17RC. Это соответствует аминокислотным остаткам 193-276 из IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) и аминокислотным остаткам 208-291 из IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

2) Домен 2 (последовательность SEQ ID NO:161 и 162) включает экзоны 11-13 из IL-17RC. Это соответствует аминокислотным остаткам 277-370 из IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) и аминокислотным остаткам 292-385 из IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

3) Домен 3 (последовательность SEQ ID NO:163 и 164) включает экзоны 8-10 из IL-17RC. Это соответствует аминокислотным остаткам 371-447 из IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) и аминокислотным остаткам 386-462 из IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

Таким образом, настоящее изобретение направлено на растворимые полипептиды IL-17RC на основе различных комбинаций экзонов, изображенных в фиг. 1. Конкретно, примеры этих растворимых полипептидов включают следующее.

1) Вариант 1210 (последовательности SEQ ID NO:67 и 68), который включает экзоны 1-6 и 8-16 из человеческого IL-17RCx1, слитого с Fc10 (последовательности SEQ ID NO:174 и 175) через линкер (последовательности SEQ ID NO:176 и 177). Вариант 1210 также имеет препросигнальный пептид из otPA (полипептидная последовательность, показанная в SEQ ID NO:178). Fc5 или любой эквивалент, известный в технике, может также использоваться вместо Fc10.

2) Вариант 1390 (последовательности SEQ ID NO:69 и 70), который включает экзоны 1-6 и 8-16 человеческого IL-17RCx1, слитого с Fc10 (последовательности SEQ ID NO:174 и 175). Вариант 1390 также имеет нативную сигнальную последовательность, Fc5, или любой эквивалент, известный в технике, может также использоваться вместо Fc10.

3) Вариант 1341 (последовательности SEQ ID NO:71 и 72), который включает экзоны 1-6 мышинового

человеческого IL-17RCx1, слитые с Fc5 (последовательности SEQ ID NO:179 и 180) с замещением Leu21Ala (по сравнению с IL-17RCx1). Вариант 1459 также имеет препро сигнальный пептид из otPA (полипептидная последовательность, показанная в SEQ ID NO:178). Fc10 или любой эквивалент, известный в технике, также может использоваться вместо Fc5.

19) Вариант 1454 (последовательности SEQ ID NO:157 и 158), который включает экзоны 1-6 человеческого IL-17RA и экзоны 8-16 человеческого IL-17RCx1, слитые с Fc5 (последовательности SEQ ID NO:179 и 180). Вариант 1454 также имеет нативный сигнальный пептид из человеческого IL-17RA. Fc10 или любой эквивалент, известный в технике, также может использоваться вместо Fc5.

Вышеописанные варианты представляют только ограниченное число вариантов по настоящему изобретению. Специалист в технике мог бы легко и без неуместного экспериментирования разработать и испытать другие варианты IL-17RC и (или) IL-17RC/IL-17RA, основанные на разработке по настоящей заявке и на определенных фиг.1-4, включенных здесь.

Например, другие сигнальные пептиды, которые могут применяться вместо раскрытых выше, включают: сигнальный пептид человеческого гормона роста (последовательности SEQ ID NO:168 и 169), переменную область тяжелой цепи мышиного иммуноглобулина (VH 26-10) (последовательность SEQ ID NO:170 и 171) или человеческий CD33 (последовательности SEQ ID NO:172 и 173).

Среди других изобретений настоящее изобретение обеспечивает новое применение растворимых рецепторов по настоящему изобретению. Эти растворимые рецепторы могут базироваться исключительно на IL-17RC (обозначаемый "IL-17RC", или "растворимый IL-17RC", или "sIL-17RC", которые все могут использоваться здесь попеременно) или могут быть основаны на участках объединения IL-17RA с IL-17RC ("IL-17RC/IL-17RA", или "гибридный RC/RA RC/RA", или любые их вариации, которые могут использоваться здесь попеременно). Настоящее изобретение также обеспечивает растворимые полипептидные фрагменты и слитые белки IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA для использования в человеческих воспалительных и аутоиммунных болезнях. Растворимые рецепторы по настоящему изобретению могут использоваться, чтобы блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать активность либо IL-17F, либо IL-17A, или как IL-17A, так и IL-17F в лечении воспаления и воспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, эндотоксемия, ВБК, СПК, колит, астма, отторжение аллотрансплантата, иммуноопосредованные почечные болезни, гепатобилиарные болезни, рассеянный склероз, атеросклероз, промотирование роста опухоли, или дегенеративная болезнь суставов и другие воспалительные состояния, раскрытые здесь.

Иллюстративная нуклеотидная последовательность, которая кодирует человеческий IL-17RC (IL-17RCx1), обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:1; закодированный полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:2. IL-17RC функционирует как рецептор для обоих IL-17A (последовательности SEQ ID NO:13 и 14) и IL-17F (последовательности SEQ ID NO:15 и 16). IL-17RC может действовать как мономер, гомодимер или гетеродимер. Предпочтительно IL-17RC действует как гомодимерный рецептор для IL-17A и для IL-17F. Как описано в настоящем изобретении, либо мономерный, либо гомодимерный рецептор может включать только один IL-17RC, или он может включать участки других рецепторов семейства IL-17, такие как IL-17RA (IL-17RC/IL-17RA). Также настоящее изобретение охватывает растворимые рецепторы, которые включают участки IL-17RC в комбинации с IL-17RA, IL-17RE или любым другим рецептором семейства IL-17. IL-17RC может также действовать как гетеродимерная субъединица рецептора для цитокина, родственного IL-17. Например, IL-17RC может образовывать гетеродимер с IL-17RA или другим рецептором, подобным IL-17. IL-17RC раскрыт в заявке на патент США 10/458647 и в заявке WIPO WO 01/04304, которые обе включены здесь в их полноте ссылкой. Анализ человеческого клона кДНК, кодирующего IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:1), выявил открытую рамку считывания, кодирующую 692 аминокислотных остатка (последовательность SEQ ID NO:2), включающую предполагаемую сигнальную последовательность из приблизительно 20 аминокислотных остатков (аминокислотные остатки 1-20 из последовательности SEQ ID NO:2), внеклеточный связывающий лиганд домен из приблизительно 431 аминокислотного остатка (аминокислотные остатки 21-452 из последовательности SEQ ID NO:2; последовательности SEQ ID NO:3), трансмембранный домен из приблизительно 20 аминокислотных остатков (аминокислотные остатки 453-473 из последовательности SEQ ID NO:2) и внутриклеточный домен из приблизительно 203 аминокислотных остатков (аминокислотные остатки 474-677 из последовательности SEQ ID NO:2). Кроме того, связывающий лиганд домен представлен последовательностью SEQ ID NO:22.

Еще одна иллюстративная нуклеотидная последовательность, которая кодирует вариантный человеческий IL-17RC, определяемый как "IL-17RCx4", обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:165, закодированный полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:166. Предсказанный сигнальный пептид представляет собой остатки 1-60 из последовательности SEQ ID NO:165 и 1-20 из последовательности SEQ ID NO:166; внеклеточный домен состоит из остатков 61-1401 из последовательности SEQ ID NO:165 и 21-467 из последовательности SEQ ID NO:166; трансмембранный домен состоит из остатков 1402-1464 из последовательности SEQ ID NO:165 и 468-488 последовательности SEQ ID NO:166; и внутриклеточный домен состоит из остатков 1465-2121 из последовательности SEQ ID NO:165 и 489-707 из последовательности SEQ ID NO:166.

Еще одна иллюстративная нуклеотидная последовательность, которая кодирует вариантный человеческий IL-17RC, обозначаемый как "IL-17RC-1", обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:4, кодируемый полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:5. IL-17RC-1 раскрыт в заявке на патент США 10/458647 и в заявке WIPO WO 01/04304, которые обе включены здесь в их полноте ссылкой. Секвенирование показало, что IL-17RC-1 представляет собой укороченную форму полипептидного рецептора. Таким образом, IL-17RC-1 испытывает недостаток в аминокислотных остатках 1-113 из последовательности SEQ ID NO:2. Последовательность SEQ ID NO:10 представляет аминокислотную последовательность полипептида IL-17RC-1, которая включает N-концевой участок IL-17RC.

Сравнение аминокислотных последовательностей IL-17RC и IL-17RC-1 также указало, что эти два полипептида представляют альтернативно сплайс-варианты. Аминокислотная последовательность IL-17RC включает 17-аминокислотный сегмент (аминокислотные остатки 339-355 из последовательности SEQ ID NO:2), которой отсутствует в IL-17RC-1, в то время как в IL-17RC отсутствует после аминокислоты 479 13-аминокислотный сегмент, найденный в IL-17RC-1 (аминокислотные остатки 350-362 последовательности SEQ ID NO:5). Полипептид, который содержит оба аминокислотных сегмента, обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:11, в то время как последовательность SEQ ID NO:12 представляет аминокислотную последовательность полипептида, у которого отсутствуют 13- и 17-аминокислотные сегменты.

Еще одна иллюстративная нуклеотидная последовательность, которая кодирует вариантный человеческий IL-17RC, обозначаемый как "IL-17RC-6", обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:23, кодируемый полипептид показан последовательностью SEQ ID NO:24. IL-17RC-6 содержит делецию 25 аминокислотных остатков по сравнению с IL-17RC, как реализовано в последовательности SEQ ID NO:2. Конкретно, IL-17RC-6 не содержит аминокислотные остатки 94-118 из последовательности SEQ ID NO:2. Анализ человеческого клона кДНК, кодирующего IL-17RC-6 (последовательность SEQ ID NO:23), показал наличие внеклеточного лигандсвязанного домена, содержащего приблизительно 427 аминокислотных остатков (аминокислотные остатки 1-427 последовательности SEQ ID NO:24), трансмембранного домена, содержащего приблизительно 20 аминокислотных остатков (аминокислотные остатки 428-448 из последовательности SEQ ID NO:24 и внутриклеточного домена из приблизительно 218 аминокислотных остатков (аминокислотные остатки 449-667 последовательности SEQ ID NO:24).

Иллюстративная нуклеотидная последовательность, которая кодирует вариантный мышинный IL-17RC, обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:25; кодируемый полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:26. Мышиный IL-17RC функционирует как рецептор для обоих мышинного IL-17A (последовательность SEQ ID NO:17 и 18) и мышинного IL-17F (последовательность SEQ ID NO:19 и 20). Анализ мышинного клона кДНК, кодирующего IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:25), выявил внеклеточный лигандсвязывающий домен из приблизительно 449 аминокислотных остатков последовательности SEQ ID NO:27. Кроме того, лигандсвязывающий домен представлен последовательностью SEQ ID NO:28.

Еще одна иллюстративная нуклеотидная последовательность, которая кодирует вариантный мышинный IL-17RC, обеспечивается последовательностью SEQ ID NO:29; кодируемый полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:30.

Ген IL-17RC находится в хромосоме 3p25-3p24. Как обсуждается ниже, эта область связана с различными нарушениями и болезнями.

Нозерн-блоттинг анализ указывает, что есть сильная экспрессия гена IL-17RC в тканях щитовидной железы, надпочечника, простаты и печени и меньшая экспрессия в тканях сердца, тонкой кишки, желудка и трахеи. Напротив, есть слабая или нет никакой экспрессии в мозге, плаценте, легких, скелетных мышцах, почках, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, яичнике, ободочной кишке, лейкоцитах периферической крови, спинном мозге, лимфатических узлах и костном мозге. Эти наблюдения показывают, что последовательность IL-17RC может использоваться дифференцированно среди различных тканей.

Как описано ниже, настоящее изобретение обеспечивает изолированные полипептиды, включающие аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или больше чем на 95, т.е. на 96, 97, 98%, или больше чем на 99% либо больше идентична аминокислотной последовательности сравнения 21-692 из последовательности SEQ ID NO:2, в которой изолированный полипептид специфично связывается с антителом, которое специфично связывается с полипептидом, включающим аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2. Настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды, включающие аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или на по меньшей мере 90% идентична аминокислотной последовательности сравнения, выбранной из группы, состоящей из: (a) аминокислотных остатков 21-452 последовательности SEQ ID NO:2, (b) аминокислотных остатков 21-435 последовательности SEQ ID NO:10, (c) аминокислотных остатков 21-677 последовательности SEQ ID NO:2 и (d) аминокислотных остатков 1-692 из последовательности SEQ ID NO:2, в котором изолированный полипептид специфически связывается с антителом, которое специфично связывается с полипептидом, состоящим или из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, или из аминокислотной последо-

вательности SEQ ID NO:10. Иллюстративные полипептиды включают полипептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, 10, 11 или 12.

Настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды, включающие внеклеточный домен, в котором внеклеточный домен включает либо аминокислотные остатки 21-452 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, либо аминокислотные остатки 21-435 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:10. Такие полипептиды могут далее включать трансмембранный домен, который находится в карбоксильном концевом положении относительно внеклеточного домена, в котором трансмембранный домен включает аминокислотные остатки 453-473 из последовательности SEQ ID NO:2. Эти полипептиды могут также включать внутриклеточный домен, который находится в карбоксильном концевом положении относительно трансмембранного домена, в котором внутриклеточный домен включает либо аминокислотные остатки 474-677 из последовательности SEQ ID NO:2, либо аминокислотные остатки 457-673 из последовательности SEQ ID NO:10, и необязательно, сигнальную секреторную последовательность, которая находится в аминном концевом положении относительно внеклеточного домена, в котором сигнальная секреторная последовательность включает кислотные остатки 1-20 из аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2.

Настоящее изобретение также включает варианты полипептиды IL-17RC, в которых аминокислотная последовательность вариантного полипептида разделяет идентичность с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2, выбранной из группы, состоящей по меньшей мере из 70%-ной тождественности, по меньшей мере 80%-ной тождественности, по меньшей мере 90%-ной тождественности, по меньшей мере 95%-ной тождественности или больше чем 95%-ной тождественности, в которой любое различие между аминокислотной последовательностью вариантного полипептида и аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2 происходит из-за одной или более консервативных замен аминокислот.

Кроме того, настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды, как раскрыто выше, которые связывают IL-17F (например, человеческая полипептидная последовательность IL-17F, как показано в последовательности SEQ ID NO:16). Человеческая полинуклеотидная последовательность IL-17F показана в последовательности SEQ ID NO:15. Мышиная полинуклеотидная последовательность IL-17F показана в последовательности SEQ ID NO:19, а соответствующий полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:20. Настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды, как раскрыто выше, которые связывают IL-17A (например, человеческая полипептидная последовательность IL-17A, как показано в последовательности SEQ ID NO:14). Человеческая полинуклеотидная последовательность IL-17A показана в последовательности SEQ ID NO:13. Мышиная полинуклеотидная последовательность IL-17A показана в последовательности SEQ ID NO:17, а соответствующий полипептид показан в последовательности SEQ ID NO:18.

Настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды и эпитопы, включающие по меньшей мере 15 смежных аминокислотных остатков аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2 или 3. Иллюстративные полипептиды включают полипептиды, которые либо включают, либо состоят из последовательности SEQ ID NO:2 или 3, ее антигенного эпитопа или ее функционального фрагмента, связывающего IL-17A или IL-17F. Кроме того, настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды, как раскрыто выше, которые связываются с, блокируют, ингибируют, уменьшают, противодействуют или нейтрализуют активность IL-17F или IL-17A.

Настоящее изобретение также включает варианты полипептиды IL-17RC, в которых аминокислотная последовательность разделяет идентичность с аминокислотными остатками последовательности SEQ ID NO:2, выбранными из группы, состоящей из по меньшей мере 70%-ной тождественности, по меньшей мере 80%-ной тождественности, по меньшей мере 90%-ной тождественности, по меньшей мере 95%-ной тождественности или больше чем 95%-ной тождественности, такой как 96, 97, 98 или больше чем 99% или больше тождественность, где любое различие между аминокислотной последовательностью вариантного полипептида и соответствующей аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2 происходит из-за одной или более консервативных замен аминокислот. Такие консервативные замены аминокислот описаны здесь. Кроме того, настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды, как раскрыто выше, которые связываются с, блокируют, ингибируют, уменьшают, противодействуют или нейтрализуют активность IL-17F или IL-17A.

Настоящее изобретение далее обеспечивает фармацевтические составы, включающие фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере один вектор экспрессии или рекомбинантный вирус, включающий такие векторы экспрессии. Настоящее изобретение далее включает фармацевтические составы, включая фармацевтически приемлемый носитель и полипептид или антитело, описанное здесь.

Настоящее изобретение также обеспечивает слитые белки, включающие полипептид IL-17RC и фрагмент иммуноглобулина. В таких слитых белках фрагментом иммуноглобулина может быть постоянная область тяжелой цепи иммуноглобулина, такая как человеческий фрагмент Fc. Настоящее изобретение далее включает изолированные молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют такие слитые белки.

Эти и другие аспекты изобретения станут очевидными при отсылке к следующему подробному описанию. Кроме того, различная библиография идентифицируется ниже и включается ссылкой в их полноте.

В) Определения.

В описании, которое следует, многие термины широко используются. Следующие определения предоставлены, чтобы облегчить понимание изобретения.

Как используется здесь, "нуклеиновая кислота" или "молекула нуклеиновой кислоты" относится к полинуклеотидам, таким как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) или рибонуклеиновая кислота (РНК), олигонуклеотидам, фрагментам, произведенным полимеразно-цепевой реакцией (ПЦР), и фрагментам, произведенным любыми сшиванием, расщеплением, действием эндонуклеазы и действием экзонуклеазы. Молекулы нуклеиновой кислоты могут быть составлены из мономеров, которые являются естественно встречающимися нуклеотидами (такими как ДНК и РНК) или аналогами естественно встречающихся нуклеотидов (например, α -энантиомерными формами естественно встречающихся нуклеотидов), или их комбинацией. Модифицированные нуклеотиды могут иметь изменения во фрагментах сахаров и (или) пуринового или пиримидинового основания. Модификации сахаров включают, например, замену одной или более гидроксигрупп галогенами, алкильными группами, амино и азидогруппами, или сахара могут быть функционализированы как простые эфиры или сложные эфиры. Кроме того, весь сахарный фрагмент может быть заменен пространственно и электронно подобными структурами, такими как азасахара и карбоциклические аналоги сахаров. Примеры модификаций во фрагменте основания включают алкилированные пурины и пиримидины, ацилированные пурины или пиримидины, или другие известные гетероциклические заменители. Мономеры нуклеиновых кислот могут быть связаны фосфодиэфирными связями или аналогами таких связей. Аналоги фосфодиэфирных связей включают фосфотиолат, фосфородитиолат, фосфороселеноат, фосфородиселеноат, фосфороанилиотиоат, фосфороанилидат, фосфороамидат и т.п. Термин "молекула нуклеиновой кислоты" также включает так называемые "пептидные нуклеиновые кислоты", которые включают естественно встречающиеся или модифицированные нуклеиновокислотные основания, присоединенные к полиамидному скелету. Нуклеиновые кислоты могут быть одонитевые или двухнитевые.

Термин "комплемент молекулы нуклеиновой кислоты" относится к молекуле нуклеиновой кислоты, имеющей комплементарную нуклеотидную последовательность и обратную ориентацию по сравнению с нуклеотидной последовательностью сравнения. Например, последовательность 5' ATGCACGGG 3' является комплементарной к 5' CCCGTGCAT 3'.

Термин "выродившаяся нуклеотидная последовательность" обозначает последовательность нуклеотидов, которая включает один или более выродившихся кодонов по сравнению с молекулой нуклеиновой кислоты сравнения, которая кодирует полипептид. Выродившиеся кодоны содержат различные триплеты нуклеотидов, но кодируют тот же самый аминокислотный остаток (т.е. триплеты GAU и GAC, каждый кодирует Asp).

Термин "структурный ген" относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая транскрибируется в информационную РНК (иРНК), которая затем транслируется в аминокислотную последовательность, характеризующую определенный полипептид.

"Изолированная молекула нуклеиновой кислоты" является молекулой нуклеиновой кислоты, которая не включается в геномную ДНК организма. Например, молекула ДНК, которая кодирует фактор роста, который был отделен от геномной ДНК клетки, является изолированной молекулой ДНК. Другим примером изолированной молекулы нуклеиновой кислоты является химически синтезированная молекула нуклеиновой кислоты, которая не включается в геном организма. Молекула нуклеиновой кислоты, которая была изолирована из определенной частицы, меньше, чем полная молекула ДНК хромосомы из частицы.

"Конструкт молекулы нуклеиновой кислоты" является молекулой нуклеиновой кислоты, либо одно-, либо двухнитевой, которая была изменена человеческим вмешательством, так чтобы содержать сегменты нуклеиновой кислоты, объединенные и размещенные по соседству в порядке, не существующем в природе.

"Линейная ДНК" обозначает некольцевые молекулы ДНК, имеющие свободные 5' и 3' концы. Линейная ДНК может быть получена из замкнутых кольцевых молекул ДНК, таких как плазмиды, ферментативным расщеплением или физической разбивкой.

"Комплементарная ДНК (кДНК)" является одонитевой молекулой ДНК, которая образуется из матрицы мРНК ферментом обратная транскриптаза. Как правило, применяется праймер, комплементарный к участкам мРНК, для иницирования обратной транскрипции. Специалисты в технологии также применяют термин "кДНК" при обращении к двухнитевой молекуле ДНК, состоящей из такой одонитевой молекулы ДНК и комплементарной к ней нити ДНК. Термин "кДНК" также относится к клону молекулы кДНК, синтезируемому из матрицы РНК.

"Промотор" представляет собой нуклеотидную последовательность, которая направляет транскрипцию структурного гена. Как правило, промотор расположен в некодирующей 5' области гена, ближайшей к участку начала транскрипции структурного гена. Элементы последовательности в пределах промо-

торов, которые функционируют в иницировании транскрипции, часто характеризуются согласованностью нуклеотидных последовательностей. Эти промоторные элементы включают участки, связывающие РНК-полимеразу, последовательности TATA, последовательности CAAT, дифференционно-специфические элементы (DSE); McGehee et al., *Mol. Endocrinol.*, 7:551 (1993), элементы реакции циклического АМФ (CRE), элементы реакции сыворотки (SRE); Treisman, *Seminars in Cancer Biol.*, 1:41 (1990), элементы реакции глюкокортикоида (GRE) и сайты связывания других факторов транскрипции, таких как CRE/ATF (O'Reilly et al., *J. Biol. Chem.* 295:19938 (1992)), AP2 (Ye et al., *J. Biol. Chem.* 269:25128 (1994)), SP1, белок связывания элемента реакции цАМФ (CREB; Loeken, *Gene Expr.* 3:253 (1993)) и октамерные факторы (см. в общем Watson et al., eds., *Molecular Biology of the Gene*, 4th ed. (The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. 1987) и Lemaigre и Rousseau, *Biochem. J.* 303:1 (1994)). Если промотор представляет собой индуцируемый промотор, то скорость транскрипции растет в ответ на индуцирующее средство. Напротив, скорость транскрипции не регулируется индуцирующим средством, если промотор представляет собой конститутивный промотор. Ингибируемые промоторы также известны.

"Коровый промотор" содержит существенные нуклеотидные последовательности для промоторной функции, включающие TATA-блок и начало транскрипции. По этому определению основной промотор может иметь или не может иметь поддающуюся обнаружению активность в отсутствие определенных последовательностей, которые могут усиливать активность или придавать тканеспецифическую активность.

"Регуляторный элемент" представляет собой нуклеотидную последовательность, которая модулирует активность корового промотора. Например, регуляторный элемент может содержать нуклеотидную последовательность, которая связывается с клеточными факторами, позволяющими транскрипцию исключительно или избирательно в определенных клетках, тканях или органеллах. Эти типы регуляторных элементов обычно связываются с генами, которые экспрессируются "клеточноспецифичным", "тканеспецифичным" или "органелласпецифичным" образом.

"Усилитель" представляет собой тип регуляторного элемента, который может увеличивать эффективность транскрипции, независимо от расстояния или ориентации усилителя относительно участка начала транскрипции.

"Гетерологическая ДНК" относится к молекуле ДНК или популяции молекул ДНК, которые не существуют естественно в пределах данной клетки-хозяина. Молекулы ДНК, гетерологичные к определенной клетке-хозяину, могут содержать ДНК, полученную из разновидности клетки-хозяина (т.е. эндогенная ДНК), пока такая ДНК хозяина соединяется с нехозяйской ДНК (т.е. экзогенной ДНК). Например, молекула ДНК, содержащая сегмент нехозяйской ДНК, кодирующий полипептид, реально связанный с сегментом ДНК хозяина, включающим промотор транскрипции, как полагают, является гетерологической молекулой ДНК. Наоборот, гетерологическая молекула ДНК может включать эндогенный ген, реально связанный с экзогенным промотором. Как другая иллюстрация, молекула ДНК, включающая ген, полученный из клетки дикого типа, как полагают, является гетерологической ДНК, если эта молекула ДНК вводится в мутантную клетку, у которой нет гена дикого типа.

"Полипептид" представляет собой полимер аминокислотных остатков, соединенных пептидными связями, произведенный естественно или синтетически. Полипептиды с меньше чем приблизительно 10 аминокислотными остатками обычно упоминаются как "пептиды".

"Белок" представляет собой макромолекулу, включающую одну или более полипептидных цепей. Белок может также включить непептидные компоненты, такие как углеводные группы. Углеводы и другие непептидные заменители могут быть добавлены к белку клеткой, в которой белок производится, и будет меняться в зависимости от типа клетки. Белки определяются здесь на основе их аминокислотной структуры скелета; заменители, такие как углеводные группы, обычно не конкретизируются, но могут присутствовать тем не менее.

Пептид или полипептид, кодируемый "нехозяйской" молекулой ДНК, является "гетерологическим" пептидом или полипептидом.

"Клонирующий вектор" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, такую как плаزمид, космида или бактериофаг, которые имеют способность реплицироваться автономно в клетке-хозяине. Клонирование векторы обычно содержат один или небольшое количество участков узнавания рестрикционной эндонуклеазы, которые позволяют вставку молекулы нуклеиновой кислоты определенным способом без потери существенной биологической функции вектора, так же как нуклеотидную последовательность, кодирующую маркерный ген, который пригоден для использования в идентификации и селекции клеток, преобразованных клонирующим вектором. Маркерные гены обычно включают гены, которые обеспечивают устойчивость тетрациклина или устойчивость ампициллина.

"Вектор экспрессии" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую ген, который экспрессируется в клетке-хозяине. Как правило, вектор экспрессии включает промотор транскрипции, ген и терминатор транскрипции. Экспрессия гена обычно помещается под контроль промотора и такой ген, как говорят, "реально связан с" промотором. Точно так же регуляторный элемент и коровый промотор реально связаны, если регуляторный элемент модулирует активность корового промотора.

"Рекомбинантный хозяин" является клеткой, которая содержит гетерологическую молекулу нуклеиновой кислоты, такую как клонирующий вектор или вектор экспрессии. В настоящем контексте пример рекомбинантного организма представляет собой клетку, которая производит IL-17RC из вектора экспрессии. Напротив, IL-17RC может быть произведен клеткой, которая является "естественным источником" IL-17RC и у которой нет вектора экспрессии.

"Интегральные трансформанты" являются рекомбинантными клетками-хозяевами, в которых гетерологическая ДНК интегрировалась в геномную ДНК клеток.

"Слитый белок" является гибридным белком, экспрессированным молекулой нуклеиновой кислоты, включающей нуклеотидные последовательности по меньшей мере двух генов. Например, слитый белок может включать по меньшей мере часть полипептида IL-17RC, слитого с полипептидом, который связывается с матрицей сродства. Такой слитый белок обеспечивает средство выделять большие количества IL-17RC, используя афинную хроматографию.

Термин "рецептор" обозначает белок, ассоциированный с клеткой, который связывает биоактивную молекулу, которую называют "лигандом". Это взаимодействие опосредует влияние лиганда на клетку. Рецепторы могут быть мембраносвязанными, цитозольными или ядерными; мономерными (например, рецептор тирозин-стимулирующего гормона, бета-адренергический рецептор) или мультимерными (например, рецептор тромбоцитпроизводящего фактора роста (ТПФР), рецептор гормона роста, рецептор IL-3, рецептор ГМ-КСФ, рецептор Г-КСФ, рецептор эритропоэтина и рецептор IL-6). Мембраносвязанные рецепторы характеризуются многодоменной структурой, включающей внеклеточный лигандсвязывающий домен и внутриклеточный эффекторный домен, который обычно вовлекается в трансдукцию сигнала. В определенных мембраносвязанных рецепторах внеклеточный лигандсвязанный домен и внутриклеточный эффекторный домен располагаются в отдельных полипептидах, которые включают полный функциональный рецептор.

В общем, связывание лиганда с рецептором приводит к конформационному изменению в рецепторе, которое вызывает взаимодействие между эффекторным доменом и другой молекулой (молекулами) в клетке, которая, в свою очередь, приводит к альтерации метаболизма клетки. Метаболические события, которые часто связываются со взаимодействием лиганд-рецептор, включают генную транскрипцию, фосфорилирование, дефосфорилирование, увеличение продукции циклического АМФ, мобилизацию клеточного кальция, мобилизацию мембранных липидов, клеточную адгезию, гидролиз инозитлипидов и гидролиз фосфолипидов.

"Растворимый рецептор" представляет собой рецепторный полипептид, который не связывается с мембраной клетки. Растворимые рецепторы представляют собой обычно лигандсвязанные рецепторные полипептиды, которые испытывают недостаток в трансмембранных и цитоплазматических доменах и других связываниях с клеточной мембраной, таких как через гликофосфоинозит (ГФИ). Растворимые рецепторы могут включать дополнительные аминокислотные остатки, такие как метки сродства, которые предусматривают очистку полипептида или предусматривают места для прикрепления полипептида к субстрату, или последовательности константной области иммуноглобулина. Многие клеточно-поверхностные рецепторы имеют естественные, растворимые двойники, которые производятся протеолизом или транслируются альтернативно сплайсированной мРНК. Растворимые рецепторы могут быть мономерными, гомодимерными, гетеродимерными или мультимерными, с мультимерными рецепторами, обычно не включающими больше 9 субъединиц, предпочтительно не включающими больше 6 субъединиц и наиболее предпочтительно не включающими больше 3 субъединиц. Рецепторные полипептиды, как говорят, существенно свободны от трансмембранных и внутриклеточных полипептидных сегментов, когда они не содержат достаточного количества этих сегментов, чтобы обеспечить мембранную фиксацию или трансдукцию сигнала, соответственно. Растворимые рецепторы рецепторов цитокина обычно включают внеклеточный цитокинсвязывающий домен, свободный от трансмембранного домена и внутриклеточного домена. Например, представительные растворимые рецепторы включают растворимые рецепторы для IL-17RA, как показано в последовательностях SEQ ID NO:167 (полинуклеотид) и 21 (полипептид). Это в пределах уровня специалиста в технологии выразить то, что последовательности известной последовательности рецептора цитокина включают внеклеточный цитокинсвязывающий домен, свободный от трансмембранного домена и внутриклеточного домена. Кроме того, специалист в технологии, используя генетический код, может легко определить полинуклеотиды, которые кодируют такие растворимые рецепторные полипептиды.

Термин "секреторная сигнальная последовательность" обозначает последовательность ДНК, которая кодирует пептид ("секреторный пептид"), который, как компонент большего полипептида, направляет больший полипептид по секреторному пути обмена клетки, в которой он синтезируется. Больший полипептид обычно расщепляют, чтобы удалить секреторный пептид во время транзита по секреторному пути.

"Изолированный полипептид" представляет собой полипептид, который существенно свободен от загрязняющих клеточных компонентов, таких как углевод, липид или другие напоминающие белок примеси, связанные с полипептидом в природе. Как правило, препарат изолированного полипептида содержит полипептид в высокоочищенной форме, т.е. по меньшей мере приблизительно 80% чистоты, по

меньшей мере приблизительно 90% чистоты, по меньшей мере приблизительно 95% чистоты, больше 95% чистоты, такой как 96, 97 или 98%, или большей чистоты, или больше 99% чистоты. Один способ показать, что определенный белковый препарат содержит изолированный полипептид - появление единственной полосы после электрофореза белкового препарата в натрийдодецилсульфат (НДС) - полиакриламидном геле - и окрашивания геля Бриллиантовым Синим Кумасси. Однако термин "изолированный" не исключает наличия того же самого полипептида в альтернативных физических формах, таких как димеры или альтернативно гликозилированные или дериватизированные формы.

Термины "аминоконцевой" и "карбоксиконцевой" применяются здесь, чтобы обозначить положения в пределах полипептидов. Где контекст позволяет, эти термины применяют в отношении определенной последовательности или участка полипептида, чтобы обозначить близость или относительное положение. Например, определенная последовательность позиционированного карбоксиконца в последовательности сравнения в пределах полипептида располагается ближе к карбоксиконцу последовательности сравнения, но не обязательно в карбоксиконце полного полипептида.

Термин "экспрессия" относится к биосинтезу генного продукта. Например, в случае структурного гена экспрессия включает транскрипцию структурного гена в мРНК и трансляцию мРНК в один или более полипептидов.

Термин "сплайс-вариант" используют здесь, чтобы обозначить альтернативные формы РНК, транскрибированной из гена. Сплайс-вариация возникает естественно через использование альтернативных участков сплайсинга в пределах транскрибированной молекулы РНК, или реже между отдельно транскрибированными молекулами РНК, и может привести к нескольким мРНК, транскрибированным из того же самого гена. Сплайс-варианты могут кодировать полипептиды, имеющие измененную аминокислотную последовательность. Термин сплайс-вариант также используется здесь, чтобы обозначить полипептид, кодированный сплайс-вариантом мРНК, транскрибированной из гена.

Как используется здесь, термин "иммуномодулятор" включает цитокины, факторы роста стволовых клеток, лимфотоксины, костимуляторные молекулы, гематопэтические факторы и другие и синтетические аналоги этих молекул.

Термин "пара комплемент/антикомплемента" обозначает неидентичные фрагменты, которые образуют нековалентно связанную, устойчивую пару при адекватных условиях. Например, биотин и авидин (или стрептавидин) являются прототипичными членами пары комплемент/антикомплемента. Другие типичные пары комплемент/антикомплемента включают пары рецептор/лиганд, антитело/антиген (или гаптен или эпитоп), полинуклеотидные пары сенсор/антисенсор и т.п. Когда желательна последующая диссоциация пары комплемент/антикомплемента, пара комплемент/антикомплемента имеет сродство связывания меньше 10^9 M^{-1} .

"Антиидиотипное антитело" представляет собой антитело, которое связывается с переменной областью домена иммуноглобулина. В настоящем контексте антиидиотипное антитело связывается с переменной областью антитела anti-IL-17RC и, таким образом, антиидиотипное антитело подражает эпитопу IL-17RC.

"Фрагмент антитела" является участком антитела, таким как $F(ab')_2$, $F(ab)_2$, Fab' , Fab и т.п. Независимо от структуры фрагмент антитела связывается с тем же самым антигеном, который узнается интактным антителом. Например, фрагмент моноклонального антитела anti-IL-17RC связывается с эпитопом IL-17RC.

Термин "фрагмент антитела" также включает синтетический или генно-инженерный полипептид, который связывается с определенным антигеном, таким как полипептиды, состоящие из переменной области легкой цепи, фрагменты Fv , состоящие из переменных областей тяжелых и легких цепей, рекомбинантная одиночная цепь полипептидных молекул, в которых легкие и тяжелые переменные области соединены пептидным линкером ("scFv белки"), и минимальные единицы узнавания, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область.

"Химерное антитело" представляет собой рекомбинантный белок, который содержит переменные домены и комплементарные определяющие области, полученные из антитела грызуна, в то время как остаток молекулы антитела получают из человеческого антитела.

"Гуманизированные антитела" представляют собой рекомбинантные белки, в которых области, определяющие мышиную комплементарность моноклонального антитела, передавались от тяжелых и легких переменных цепей мышинного иммуноглобулина в человеческий переменный домен. Конструкция гуманизированных антител для терапевтического использования у людей, которые получают из мышинных антител, таких как антитела, которые связываются с или нейтрализуют человеческий белок, находится в пределах навыка специалиста в технологии.

Как используется здесь, "терапевтическое средство" представляет собой молекулу или атом, который сопряжен с фрагментом антитела, чтобы произвести конъюгат, который полезен для терапии. Примеры терапевтических средств включают лекарства, токсины, иммуномодуляторы, хелатные комплексы, соединения бора, светочувствительные средства или краски и радиоизотопы.

"Поддающийся обнаружению маркер" представляет собой молекулу или атом, который может быть сопряжен с фрагментом антитела, чтобы произвести молекулу, полезную для диагноза. Примеры под-

дающихся обнаружению маркеров включают хелатные комплексы, светочувствительные средства, радиоизотопы, флуоресцентные средства, парамагнитные ионы или другие маркеры.

Термин "метка сродства" применяют здесь, чтобы обозначить полипептидный сегмент, который может быть присоединен ко второму полипептиду, чтобы предусмотреть очистку или обнаружение второго полипептида или обеспечить участки для присоединения второго полипептида к субстрату. В принципе, любой пептид или белок, для которого доступно антитело или другой определенный связывающий агент, могут использоваться как метка сродства. Метки сродства включают тракт полигистидина, белок A (Nilsson et al., EMBO J., 4:1075 (1985); Nilsson et al., Methods Enzymol., 198:3 (1991)), глутатион S-трансферазу (Smith and Johnson, Gene, 67:31 (1988)), метку сродства Glu-Glu (Grussenmeyer et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 82:7952 (1985)), вещество P, пептид FLAG (Hopp et al., Biotechnology, 6:1204 (1988)), пептид, связывающий стрептавидин, или другой антигенный эпитоп или связывающий домен; см. в общем Ford et al., Protein Expression and Purification, 2:95 (1991). Молекулы ДНК, кодирующие метки сродства, доступны от коммерческих поставщиков (например, Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ).

"Голое антитело" представляет собой целое антитело, в противоположность фрагменту антитела, который не сопрягается с терапевтическим средством. Голые антитела включают поликлональные и моноклональные антитела, так же как определенные рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные антитела.

Как используется здесь, термин "компонент антитела" включает как целое антитело, так и фрагмент антитела.

"Иммуноконъюгат" представляет собой конъюгат компонента антитела с терапевтическим средством или поддающимся обнаружению маркером.

Как используется здесь, термин "белок слитого антитела" относится к рекомбинантной молекуле, которая включает компонент антитела и полипептидный компонент IL-17RC. Примеры белка слитого антитела включают белок, который включает внеклеточный домен IL-17RC, и либо домен Fc, либо антигенсвязывающую область.

"Целевой полипептид" или "целевой пептид" представляет собой аминокислотную последовательность, которая включает по меньшей мере один эпитоп и которая экспрессируется на клетке-мишени, такой как опухолевая клетка, или клетка, которая несет антиген возбудителя инфекции. Т-Клетки узнают пептидные эпитопы, представленные молекулой основного комплекса гистосовместимости к целевому полипептиду или целевому пептиду, и обычно разлагают клетку-мишень или рекрутируют другие иммунные клетки к участку клетки-мишени, таким образом, убивая клетку-мишень.

"Антигенный пептид" представляет собой пептид, который будет связывать молекулу основного комплекса гистосовместимости (ОКГ) с получением комплекса ОКГ-пептид, который узнается Т-лимфоцитом, таким образом, вызывая цитотоксическую реакцию лимфоцита после предоставления к Т-клетке. Таким образом, антигенные пептиды способны связывать соответствующую молекулу основного комплекса гистосовместимости и вызывать цитотоксическую реакцию Т-лимфоцитов, такую как лизис клетки или определенное выделение цитокина против клетки-мишени, которая связывает или экспрессирует антиген. Антигенный пептид может быть связан в контексте молекулы основного комплекса гистосовместимости класса I или класса II на антигенпредставляющей клетке или на клетке-мишени.

В эукариотах РНК-полимераза катализирует транскрипцию структурного гена, чтобы произвести мРНК. Молекула нуклеиновой кислоты может быть разработана так, чтобы содержать матрицу РНК-полимеразы, в которой РНК-транскрипт имеет последовательность, которая комплементарна к последовательности определенной мРНК. РНК-транскрипт называют "антисенсорной РНК", а молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует антисенсорную РНК, называют "антисенсорным геном." Молекулы антисенсорной РНК способны связываться с молекулами мРНК, приводя к ингибированию трансляции мРНК.

"Антисенсорный олигонуклеотид, специфический для IL-17RC" или "антисенсорный олигонуклеотид IL-17RC" представляет собой олигонуклеотид, имеющий последовательность, (a) способную образовывать устойчивый триплекс с участком гена IL-17RC, или (b) способную образовывать устойчивый дуплекс с участком мРНК-транскрипта гена IL-17RC.

"Рибозим" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая содержит каталитический центр. Термин включает ферменты РНК, аутосплайсинга РНК, саморасщепления РНК и молекулы нуклеиновой кислоты, которые выполняют эти каталитические функции. Молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует рибозим, называют "ген рибозима."

"Внешняя последовательность гида" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая направляет эндогенный рибозим, R-наза Р, к конкретному виду внутриклеточной мРНК, приводя к расщеплению мРНК R-назой Р. Молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует внешнюю последовательность гида, называют "геном внешней последовательности гида".

Термин "вариантный ген IL-17RC" относится к молекулам нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, которая является модификацией последовательности SEQ ID NO:2. Такие варианты включают естественно встречающиеся полиморфизмы генов IL-17RC, так же как синтетических генов, которые содержат консервативные замены аминокислот-

ной последовательности SEQ ID NO:2. Дополнительные вариантные формы генов IL-17RC представляют собой молекулы нуклеиновой кислоты, которые содержат инсерции или делеции нуклеотидных последовательностей, описанных здесь. Вариантный ген IL-17RC может быть идентифицирован, например, определяя, гибридизируется ли ген с молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:4, или ее комплементом при строгих условиях.

Альтернативно, вариантные гены IL-17RC могут быть идентифицированы сравнением последовательностей. Две аминокислотные последовательности имеют "100%-ную идентичность аминокислотных последовательностей", если аминокислотные остатки двух аминокислотных последовательностей являются теми же самыми, когда выровнены для максимального соответствия. Точно так же две нуклеотидные последовательности имеют "100%-ную идентичность нуклеотидных последовательностей", если нуклеотидные остатки двух нуклеотидных последовательностей являются теми же самыми, когда выровнены для максимального соответствия. Сравнения последовательности могут быть выполнены, используя стандартные программы, такие как программы, включенные в набор LASERGENE bioinformatics, который производится DNASTAR (Madison, Wisconsin). Другие методы сравнения двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей, определяя оптимальное выравнивание, известны специалистам в технологии (см., например, Peruski и Peruski, *Internet and New Biology: Tools for Genomic and Molecular Research* (ASM Press, Inc. 1997), Wu et al. (eds.). "Information Superhighway and Computer Database of Nucleic Acids and Proteins" in *Methods in Gene Biotechnology*, p. 123-151 (CRC Press, Inc. 1997), and Bishop (ed.), *Guide to Human Genome Computing*, 2-nd Edition (Academic Press, Inc. 1998)). Конкретные методы определения идентичности последовательностей описаны ниже.

Независимо от определенного метода, используемого, чтобы идентифицировать вариантный ген IL-17RC или вариантный полипептид IL-17RC, вариантный ген или полипептид, кодируемый вариантным геном, может функционально характеризоваться способностью связываться специфично с антителом анти-IL-17RC. Вариантный ген IL-17RC или вариантный полипептид IL-17RC могут также функционально характеризоваться способностью связываться с лигандом, например IL-17A и (или) IL-17F, используя биологическую или биохимическую пробу, описанную здесь.

Термин "аллельный вариант" применяют здесь, чтобы обозначить любой из двух или больше альтернативных форм гена, занимающего тот же самый хромосомный локус. Аллельное изменение возникает естественно через мутацию и может закончиться фенотипическим полиморфизмом в пределах совокупностей. Генные мутации могут быть тихими (никакого изменения в кодированном полипептиде) или могут кодировать полипептиды, имеющие измененную аминокислотную последовательность. Термин "аллельный вариант" также применяют здесь, чтобы обозначить белок, кодируемый аллельным вариантом гена.

Термин "ортолог" обозначает полипептид или белок, полученный из одного вида, который является функциональной копией полипептида или белка другого вида. Различия последовательностей среди ортологов являются результатом видообразования.

"Паралоги" представляют собой различные, но структурно близкие белки, сделанные организмом. Паралоги, как полагают, возникают через дубликацию гена. Например, α -глобин, β -глобин и миоглобин являются паралогами друг друга.

Настоящее изобретение включает функциональные фрагменты генов IL-17RC. В пределах контекста этого изобретения "функциональный фрагмент" гена IL-17RC относится к молекуле нуклеиновой кислоты, которая кодирует участок полипептида IL-17RC, который является доменом, описанным здесь, или, по меньшей мере, специфично связывается с антителом анти-IL-17RC.

Из-за неточности стандартных аналитических методов молекулярные массы и длины полимеров, как понимают, являются приблизительными величинами. Когда такая величина будет выражена как примерно X или приблизительно X, установленная величина X, как будут понимать, будет иметь точность 10%.

С) Продукция полинуклеотидов или генов IL-17RA и IL-17RC.

Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие человеческий ген IL-17RA или IL-17RC, или полинуклеотиды, кодирующие любой из растворимых полипептидов по настоящему изобретению, могут быть получены, производя скрининг человеческой кДНК или геномной библиотеки, используя полинуклеотидные зонды, основанные на последовательности SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:4. Эти методы являются стандартными и известными и могут быть достигнуты, используя набор клонирования, доступный от коммерческих поставщиков; см., например (Ausubel et al. (eds.), *Short Protocols in Molecular Biology*, 3rd Edition, John Wiley & Sons (1995); Wu et al., *Methods in Gene Biotechnology*, CRC Press, Inc 1997; Aviv и Leder, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 69: T408 (1972); Huynh et al., "Constructing and Screening cDNA Libraries in λ gt10 and λ gt11" in *DNA Cloning: A Practical Approach*, Vol. 1, Glover (ed.), p. 49 (IRL press, 1985); Wu (1997) at p. 47-52).

Молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют человеческий ген IL-17RA или IL-17RC, могут также быть получены, используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с олигонуклеотидными праймерами, имеющими нуклеотидные последовательности, которые основаны на нуклеотидных последова-

тельностью гена IL-17RA или IL-17RC или кДНК. Общие методы для библиотек скрининга с ПЦР предоставляются, например, Yu et al., "Use of Polymerase Chain Reaction to Screen Phage Libraries" in *Methods in Molecular Biology*, Vol.15: PCR Protocols: Current Methods and Applications, White (ed.). Humana Press, Inc., 1993. Кроме того, методы применения ПЦР, чтобы выделять близкие гены, описаны, например, Preston, "Use of Degenerate Oligonucleotide Primer and the Polymerase Chain Reaction to Clone Gene Family Members" in *Methods in Molecular Biology*, Vol.15: PCR Protocols: Current Methods and Applications, White (ed.). Humana Press, Inc., 1993. В качестве альтернативы, ген IL-17RA или IL-17RC может быть получен синтезом молекул нуклеиновых кислот, используя взаимно праймирующие длинные олигонуклеотиды и нуклеотидные последовательности, описанные здесь (см., например, Ausubel (1995)). Установленные методы, использующие полимеразную цепную реакцию, обеспечивают способность синтезировать молекулы ДНК длиной по меньшей мере две килобазы (Adang et al., *Plant Molec. Biol.* 21:1131 (1993), Bambot et al., *PCR Methods and Applications*, 2:266 (1993), Dillon et al., "Use of the Polymerase Chain Reaction for Rapid Construction of Synthetic Genes" in *Methods in Molecular Biology*, Vol.15: PCR Protocols: Current Methods and Applications, White (ed.). Humana Press, Inc., (1993), and Holowachuk et al., *PCR Methods Appl.*, 4:299 (1995)). Для обзоров по синтезу полинуклеотидов см., например, Glick and Pasternak, *Molecular Biotechnology, Principles and Applications of Recombinant DNA* (ASM press, 1994), Itakura et al., *Annu. Rev. Biochem.*, 53:323 (1984), and Climie et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 87:633 (1990).

D) Продукция генных вариантов IL-17RA или IL-17RC.

Настоящее изобретение обеспечивает много молекул нуклеиновой кислоты, включая молекулы ДНК и РНК, которые кодируют полипептиды IL-17RA или IL-17RC, раскрытые здесь. Специалисты в технологии с готовностью признают, что ввиду вырождения генетического кода значительное изменение последовательности возможно среди этих полинуклеотидных молекул. Кроме того, настоящее изобретение также обеспечивает изолированные растворимые мономерные, гомодимерные, гетеродимерные и мультимерные рецепторные полипептиды, которые включают по меньшей мере часть IL-17RC, который является существенно гомологичным рецепторному полипептиду последовательности SEQ ID NO:2. Таким образом, настоящее изобретение рассматривает молекулы нуклеиновой кислоты полипептид-кодирующие IL-17RA IL-17RC, включая выродившиеся нуклеотиды последовательности SEQ ID NO:1 или последовательности SEQ ID NO:4 и их РНК эквиваленты.

Специалисты в технологии с готовностью признают, что ввиду вырождения генетического кода значительное изменение последовательности возможно среди этих полинуклеотидных молекул. Последовательность SEQ ID NO:7 представляет собой выродившуюся нуклеотидную последовательность, которая охватывает все молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептид IL-17RC последовательности SEQ ID NO:2. Специалисты в технологии с готовностью признают, что вырожденная последовательность SEQ ID NO:7 также обеспечивает все РНК последовательности, кодирующие последовательность SEQ ID NO:2 заменой Т на U.

Таким образом, настоящее изобретение рассматривает молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептид IL-17RC, включая нуклеотиды 154-2229 последовательности SEQ ID NO:1 и их РНК эквиваленты. Точно так же IL-17RC-1 вырожденная последовательность SEQ ID NO:6 также обеспечивает все РНК последовательности, кодирующие последовательность SEQ ID NO:5 заменой Т на U.

Табл. 4 включает однобуквенные коды для обозначения положения выродившегося нуклеотида. "Разрешение" представляет собой нуклеотиды, обозначенные кодовой буквой. "Комплемент" указывает код комплементарного нуклеотида (нуклеотидов). Например, код Y обозначает или C, или T, а его комплемент R обозначает A или G, причем A комплементарно T, а G комплементарно C.

Таблица 4

Нуклеотид	Разрешение	Комплемент	Разрешение
A	A	T	T
C	C	G	G
G	G	C	C
T	T	A	A
R	A G	Y	C T
Y	C T	R	A G
M	A C	K	G T
K	G T	M	A C
S	C G	S	C G
W	A T	W	A T
H	A C T	D	A G T
B	C G T	V	A C G
V	A C G	B	C G T
D	A G T	H	A C T
N	A C G T	N	A C G T

Выродившиеся кодоны, охватывающие все возможные кодоны для данной аминокислоты, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Аминокислота	Однобуквенный код	Кодоны	Выродившийся Кодон
Cys	C	TGC TGT	TGY
Ser	S	AGC AGT TCA TCC TCG TCT	WSN
Thr	T	ACA ACC ACG ACT	ACN
Pro	P	CCA CCC CCG CCT	CCN
Ala	A	GCA GCC GCG GCT	GCN
Gly	G	GGA GGC GGG GGT	GGN
Asn	N	AAC AAT	AAY
Asp	D	GAC GAT	GAY
Glu	E	GAA GAG	GAR
Gln	Q	CAA CAG	CAR
His	H	CAC CAT	CAY
Arg	R	AGA AGG CGA CGC CGG CGT	MGN
Lys	K	AAA AAG	AAR
Met	M	ATG	ATG
Ile	I	ATA ATC ATT	ATH
Leu	L	CTA CTC CTG CTT TTA TTG	YTN
Val	V	GTA GTC GTG GTT	GTN
Phe	F	TTC TTT	TTY
Tyr	Y	TAC TAT	TAY
Trp	W	TGG	TGG
Ter	.	TAA TAG TGA	TRR
Asn/Asp	B		RAY
Glu/Gln	Z		SAR
Любой	X		NNN

Каждый специалист в технологии оценит, что некоторая неясность вносится в определение выродившегося кодона, представителя всех возможных кодонов, кодирующих аминокислоту. Например, выродившийся кодон для серина (WSN), при некоторых обстоятельствах, может кодировать аргинин (AGR), а выродившийся кодон для аргинина (MGN), при некоторых обстоятельствах, может кодировать серин (AGY). Подобные отношения существуют между кодонами, кодирующими фенилаланин и лейцин. Таким образом, некоторые полинуклеотиды, охватываемые выродившейся последовательностью, могут кодировать варианты аминокислотные последовательности, но каждый специалист в технологии может легко идентифицировать такие варианты последовательности, обращаясь к аминокислотной последовательности SEQ ID NO:6. Вариантные последовательности могут быть легко проверены на функциональные возможности, как описано здесь.

Различные виды могут показать "предпочтительное применение кодона". В общем, см., Grantham et al., Nucl. Acids Res. 8:1893 (1980), Haas et al., Curr. Biol., 6:315 (1996), Wain-Hobson et al., Gene, 13:355 (1981), Grosjean and Fiers, Gene, 75:199 (1982), Holm, Nuc. Acids Res. 14:3075 (1986), Ikemura, J. Mol. Biol. 158:513 (1982), Sharp и Matassi, Curr. Opin. Genet. Dev. 4:851 (1994), Kane, Curr. Opin. Biotechnol., 6:494 (1995), and Makrides, Microbiol. Rev., 60:512 (1996). Как используется здесь, термин "предпочтительное

применение кодона" или "предпочтительные кодоны" является технологическим термином, относящимся к кодомам трансляции белка, которые наиболее часто используются в клетках определенного вида, таким образом, способствуя одному или нескольким представителям возможных кодонов, кодирующих каждую аминокислоту (см. табл. 5). Например, аминокислота треонин (Thr) может быть кодирована АСА, АСС, АСГ или АСТ, но в клетках млекопитающих АСС является обычно используемым кодоном; в других видах, например клетках насекомых, дрожжах, вирусах или бактериях, различные кодоны Thr могут быть предпочтительными. Предпочтительные кодоны для определенного вида могут быть введены в полинуклеотиды по настоящему изобретению многими методами, известными в технологии. Введение предпочтительных последовательностей кодона в рекомбинантную ДНК может, например, увеличить продукцию белка, делая трансляцию белка более эффективной в пределах определенного клеточного типа или вида. Поэтому выродившиеся последовательности кодона, раскрытые здесь, служат матрицей для того, чтобы оптимизировать экспрессию полинуклеотидов в различных клеточных типах и видах, обычно используемых в технологии и раскрытых здесь. Последовательности, содержащие предпочтительные кодоны, могут быть проверены и оптимизированы для экспрессии в различных видах и проверены на функциональные возможности, как раскрыто здесь.

кДНК, кодирующая IL-17RA или IL-17RC, может быть изолирована многими методами, такими как зондирование полной или частичной человеческой кДНК или одним, или больше наборами выродившихся зондов, основанных на раскрытых последовательностях. кДНК может также быть клонирована, применяя полимеразную цепную реакцию с праймерами, разработанными из представительных человеческих последовательностей IL-17RA или IL-17RC, раскрытых здесь. Кроме того, кДНК библиотека может использоваться, чтобы трансформировать или трансфицировать клетки-хозяева, и экспрессия кДНК интереса может быть обнаружена антителом к полипептиду IL-17RA или IL-17RC.

Специалисты в технологии признают, что последовательность, раскрытая в SEQ ID NO:1, представляет единственную аллель человеческого IL-17RC и что аллельное изменение и альтернативный сплайсинг, как ожидают, будут иметь место. Аллельные варианты этой последовательности могут быть клонированы зондированием кДНК или геномными библиотеками из различных людей согласно стандартным процедурам. Аллельные варианты нуклеотидных последовательностей, раскрытых здесь, включая последовательности, которые содержат молчащие мутации и последовательности, в которых мутации приводят к изменениям в аминокислотной последовательности, находятся в рамках настоящего изобретения, так как являются белками, которые являются аллельными вариантами аминокислотных последовательностей, раскрытых здесь. Молекулы кДНК, произведенные из альтернативно сплайсированных мРНК, которые сохраняют свойства полипептида IL-17RC, включаются в рамки настоящего изобретения, так как являются полипептидами, кодированными такими кДНК и мРНК. Аллельные варианты и сплайс-варианты этих последовательностей могут быть клонированы зондированием кДНК или геномными библиотеками от различных людей или тканей согласно стандартным процедурам, известным в технологии.

Используя методы, обсужденные выше, специалист в технологии может получить много полипептидов, кодирующих растворимый рецептор, который включает участок субъединицы рецептора IL-17RC, который является существенно гомологичным к последовательности SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:4 или который кодирует всю или фрагмент последовательности SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:5 или их аллельные варианты и сохраняют лигандсвязывающие свойства рецептора IL-17RC дикого типа. Такие полипептиды могут также включать дополнительные полипептидные сегменты, как в целом раскрыто здесь.

В пределах определенных вариантов изобретения изолированные молекулы нуклеиновой кислоты могут гибридизироваться при строгих условиях с молекулами нуклеиновой кислоты, включающими нуклеотидные последовательности, раскрытые здесь. Например, такие молекулы нуклеиновой кислоты могут гибридизироваться при строгих условиях с молекулами нуклеиновой кислоты, включающими нуклеотидные последовательности SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:4 или с молекулами нуклеиновой кислоты, включающими нуклеотидные последовательности, комплементарные к SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:4, или их фрагменты.

В общем, строгие условия выбирают так, чтобы они были приблизительно на 5°C ниже, чем тепловая точка плавления (Т.пл.) для определенной последовательности при определенной ионной силе и pH. Т.пл. представляет собой температуру (при определенной ионной силе и pH), при которой 50% целевой последовательности гибридизуется с хорошо подобранным зондом. После гибридизации молекулы нуклеиновой кислоты могут быть промыты, чтобы удалить негибридизованные молекулы нуклеиновой кислоты при строгих условиях или при очень строгих условиях; см., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition (Cold Spring Harbor Press, 1989); Ausubel et al. (eds.), *Current Protocols in Molecular Cloning* (John Wiley and Sons, Inc. 1987); Berger и Kimmel (eds.), *Guide to Molecular Cloning Techniques* (Academic Press, Inc. 1987); and Wetmur, *Crit Rev.Biochem. Mol. Biol.* 26:227 (1990)). Программное обеспечение секвенирования, такое как OLIGO 6.0 (LSR; Long Lake, MN) и Primer Premier 4.0 (Premier Biosoft International; Palo Alto, CA), так же как сайты в Интернете, являются доступными инструментами для анализа данной последовательности и вычисления Т.пл., основанное на определенных пользователем критериях. Это вполне в пределах способности специалиста, чтобы приспособо-

бить гибридизацию и промывку для использования с определенным полинуклеотидным гибридом.

Настоящее изобретение также обеспечивает изолированные полипептиды IL-17RA или IL-17RC, которые имеют существенно подобные идентичности последовательностей к полипептидам последовательностей SEQ ID NO:2 (IL-17RC) и SEQ ID NO:21 (IL-17RA), или их ортологи. Термин "существенно подобная идентичность последовательности" использован здесь, чтобы обозначить полипептиды, имеющие по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, таких как 96, 97, 98 или больше 95% идентичности последовательности с последовательностями, показанными в последовательности SEQ ID NO:2, или их ортологами. Например, варианты и ортологические рецепторы IL-17RA или IL-17RC могут использоваться, чтобы произвести иммунную реакцию и развести перекрестно-реагирующие антитела к человеческим IL-17RA или IL-17RC. Такие антитела могут быть гуманизированы и модифицированы, как описано здесь, и использованы терапевтически для лечения псориаза, псориатического артрита, БВК, БПК, колита, эндотоксемии, так же как в других терапевтических применениях, описанных здесь.

Настоящее изобретение также рассматривает варианты молекулы нуклеиновой кислоты IL-17RA или IL-17RC, которые могут быть идентифицированы, используя два критерия: определение подобия между кодированным полипептидом с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2 (IL-17RC) и SEQ ID NO:21 (IL-17RA) и гибридизационный анализ. Такие варианты включают молекулы нуклеиновой кислоты: (1) которые остаются гибридизованными с молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:4 для IL-17RC (или его комплемента) при строгих условиях промывки, в которых строгость промывки эквивалентна 0,5x-2x SSC с 0,1% SDS при 55-65°C, и (2) которые кодируют полипептид, имеющий по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или больше 95%, таких как 96, 97, 98 или 99% идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2. Альтернативно, варианты IL-17RC могут характеризоваться как молекулы нуклеиновой кислоты: (1) которые остаются гибридизованными с молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:4 (или его комплемент) при очень строгих условиях промывки, в которых строгость промывки эквивалентна 0,1x-0,2x SSC с 0,1% SDS при 50-65°C, и (2) которые кодируют полипептид, имеющий по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или больше 95%, таких как 96, 97, 98 или 99% или больше идентичности последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2.

Процент идентичности последовательности определяют обычными методами; см., например, Altschul et al., Bull. Math. Bio., 48:603 (1986), и Henikoff и Henikoff, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 89:10915 (1992). Кратко, две аминокислотные последовательности выравниваются, чтобы оптимизировать показатели выравнивания, используя штраф за открытие делеции 10, штраф за продолжение делеции 1 и матрицу подсчета "BLOSUM62" Henikoff и Henikoff (там же), как показано в табл. 6 (аминокислоты указаны стандартными однобуквенными кодами). Процент идентичности затем вычисляют, как

([Общее количество идентичных пар]/[длина более длинной последовательности плюс количество гэпов, введенных в более длинную последовательность, чтобы выравнивать эти две последовательности])·100.

Таблица 6

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A	4																			
R	-1	5																		
N	-2	0	6																	
D	-2	-2	1	6																
C	0	-3	-3	-3	9															
Q	-1	1	0	0	-3	5														
E	-1	0	0	2	-4	2	5													
G	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	6												
H	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	8											
I	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4										
L	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	4									
K	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	5								
M	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	5							
F	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	6						
P	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	7					
S	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	4				
T	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	5			
W	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11		
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	7	
V	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-2	-2	0	-3	-1	4

Специалисты в технологии оценят, что есть много установленных алгоритмов, доступных, чтобы выровнять две аминокислотные последовательности. Алгоритм поиска подобия "FASTA" Pearson и Lipman представляет собой подходящий метод выравнивания белков для определения уровня идентичности, разделенного аминокислотной последовательностью, раскрытой здесь, и аминокислотной последовательностью предполагаемого варианта IL-17RC. Алгоритм FASTA описан Pearson и Lipman, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 85:2444 (1988) и Pearson, *Meth. Enzymol.* 183:63 (1990). Кратко, FASTA сначала характеризует подобие последовательности, идентифицируя области, разделенные последовательностью под вопросом (например, последовательность SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:3) и тестовой последовательностью, которая имеет или самую высокую плотность идентичности (если переменная $k_{\text{up}}=1$), или пары идентичности (если $k_{\text{up}}=2$), не рассматривая консервативные аминокислотные замены, инсерции или делеции. Десять областей с самой высокой плотностью идентичности затем повторно пересчитывают, сравнивая подобие всех спаренных аминокислот, используя матрицу замены аминокислот, и концы областей "урежают", с включением только тех остатков, которые вносят вклад в самый высокий счет. Если есть несколько областей с показателями, больше, чем урезанная величина (вычисленная по предопределенной формуле, основанной на длине последовательности и величине k_{up}), то урезанные начальные области исследуются, чтобы определить, могут ли области соединиться с получением приблизительного выравнивания с гэпами. Наконец, самые высокие области подсчета двух аминокислотных последовательностей выравниваются, используя модификацию алгоритма Недлемана-Вюнша-Селлерса (Needleman и Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:444 (1970); Sellers, *SIAM J. Appl. Math.*, 26:1%1 (1974)), который учитывает аминокислотные инсерции и делеции. Иллюстративные параметры для анализа FASTA: $k_{\text{up}}=1$, штраф за открытие делеции=10, штраф за продолжение делеции=1 и матрица замены=BLOSUM62. Эти параметры могут быть введены в программу FASTA, изменяя файл матрицы подсчета ("SMATRIX"), как объяснено в приложении 2 из Pearson, *Meth. Enzymol.* 183:63 (1990).

FASTA может также использоваться, чтобы определить идентичность последовательности молекул нуклеиновой кислоты, используя отношение, как раскрыто выше. Для сравнений нуклеотидных последовательностей величина k_{up} может изменяться от одного до шести, предпочтительно от трех до шести, наиболее предпочтительно три, с другим набором параметров, как описано выше.

Настоящее изобретение включает молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептид, имеющий консервативные аминокислотные замены по сравнению с аминокислотной последовательностью, раскрытой здесь. Например, могут быть получены варианты, которые содержат одну или более аминокислотных замен последовательностей SEQ ID NO:2 или 21, в которых алкиламинокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на алкиламинокислоту, ариламинокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на ариламинокислоту, серосодержащая аминокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на серосодержащую аминокислоту, гидроксисодержащая аминокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на гидроксисодержащую аминокислоту, кислотная аминокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на кислотную аминокислоту, основная аминокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на основную аминокислоту, или двухосновная монокарбоновая аминокислота в аминокислотной последовательности IL-17RA или IL-17RC заменяется на двухосновную монокарбоновую аминокислоту. Среди общих аминокислот, например, "консервативная замена аминокислоты" иллюстрируется заменой среди аминокислот в пределах каждой из следующих групп: (1) глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин, (2) фенилаланин, тирозин и триптофан, (3) серин и треонин, (4) аспартат и глутамат, (5) глутамин и аспарагин, (6) лизин, аргинин и гистидин. Таблица BLOSUM62 представляет собой матрицу замены аминокислот, полученную из приблизительно 2000 местных многократных выравниваний сегментов белковых последовательностей, представляющих очень консервативные области больше чем 500 групп близких белков (Henikoff и Henikoff, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 59:10915 (1992)). Соответственно частоты замены BLOSUM62 могут использоваться, чтобы определить консервативные замены аминокислот, которые могут быть введены в аминокислотные последовательности по настоящему изобретению. Хотя возможно проектировать замены аминокислот, основанные исключительно на химических свойствах (как обсуждено выше), язык "консервативная замена аминокислоты" предпочтительно относится к замене, представленной величиной BLOSUM62 больше чем -1. Например, замена аминокислоты консервативна, если замена характеризуется величиной BLOSUM62 0, 1, 2 или 3. Согласно этой системе предпочтительные консервативные замены аминокислот характеризуются величиной BLOSUM62 по меньшей мере 1 (например, 1, 2 или 3), в то время как более предпочтительные консервативные замены аминокислоты характеризуются величиной BLOSUM62 по меньшей мере 2 (например, 2 или 3). Определенные варианты IL-17RC характеризуются наличием по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или больше 95%, такой как 96, 97, 98 или 99% или большей идентичности последовательности с соответствующей аминокислотной последовательностью (например, последовательностью SEQ ID NO:2 или 21), в которой изменение в аминокислотной последовательности происходит из-за одной или больше консервативных замен аминокислоты.

Консервативные аминокислотные изменения в гене IL-17RA или IL-17RC могут быть введены, например, заменой нуклеотидов, перечисленных в последовательности SEQ ID NO:1 или 4, на нуклеотиды. Такие варианты "консервативной аминокислоты" могут быть получены олигонуклеотид-специфическим мутагенезом, линкерсканирующим мутагенезом, мутагенезом, использующим полимеразную цепную реакцию, и т.п. (см. Ausubel (1995); и McPherson (ed.), *Directed Mutagenesis: A Practical Approach* (IRL Press, 1991)). Вариантный полипептид IL-17RC может быть идентифицирован по способности специфично связывать антитела анти-IL-17RC.

Белки по настоящему изобретению могут также включить не встречающиеся в природе аминокислотные остатки. Не встречающиеся в природе аминокислотные остатки включают, без ограничения, транс-3-метилпролин, 2,4-метанопролин, цис-4-гидроксипролин, транс-4-гидроксипролин, N-метилглицин, аллотреонин, метилтреонин, гидроксизтилцистеин, гидроксизтилгомоцистеин, нитроглютамин, гомоглютамин, пипеколиновую кислоту, тиазолидинкарбоновую кислоту, дегидропролин, 3- и 4-метилпролин, 3,3-диметилпролин, трет-лейцин, норвалин, 2-азафенилаланин, 3-азафенилаланин, 4-азафенилаланин и 4-фторфенилаланин. Несколько методов известны в технологии для включения не встречающихся в природе аминокислотных остатков в белки. Например, *in vitro* система может применяться, в которой нонсенс-мутации подавляют, используя химически аминокислотированные супрессорные тРНК. Методы синтеза аминокислот и аминокислотированных тРНК известны в искусстве. Транскрипция и трансляция плазмид, содержащих нонсенс-мутации, обычно выполняются в бесклеточной системе, включающей экстракт *E.coli* S30 и коммерчески доступные ферменты и другие реагенты. Белки очищают хроматографией; см., например, Robertson et al., *J. Chem. Soc.* 113:2122 (1991), Ellman et al., *Methods Enzymol.*, 202:301 (1991), Chung et al., *Science*, 259:806 (1993), and Chung et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 90:10145 (1993).

Во втором методе перевод выполнен в овоцитах *Xenopus* микроинъекцией мутированной мРНК и химически аминокислотированных супрессорных тРНК (Turcatti et al., *J. Biol. Chem.* 277:19991 (1996)). В пределах третьего метода, клетки *E.coli* культивируются в отсутствие естественной аминокислоты, которая должна быть заменена (например, фенилаланин), и в присутствии желательной не встречающейся в природе аминокислоты (например, 2-азафенилаланина, 3-азафенилаланина, 4-азафенилаланина и 4-фторфенилаланина). Не встречающуюся в природе аминокислоту включают в белок вместо его естественной копии. См., Koide et al., *Biochem.*, 33:7470 (1994). Естественно встречающиеся аминокислотные остатки могут быть преобразованы в не встречающиеся в природе аминокислоты химической модификацией *in vitro*. Химическая модификация может быть объединена с сайт-специфическим мутагенезом, чтобы далее расширить диапазон замен (Wynn и Richards, *Protein Sci.*, 2:395 (1993)).

Аминокислотные остатки IL-17RA или IL-17RC могут быть заменены на ограниченное число неконсервативных аминокислот, аминокислот, которые кодируются генетическим кодом, на не встречающиеся в природе аминокислоты и неестественные аминокислоты.

Существенные аминокислоты в полипептидах по настоящему изобретению могут быть идентифицированы согласно методикам, известным в технологии, таким как сайт-специфический мутагенез или аланин-сканирующий мутагенез (Cunningham и Уэллс, *Science*, 244:1081 (1989), Bass et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 58:4498 (1991), Coombs and Corey, "Site-directed Mutagenesis and Protein Engineering" in *Proteins: Analysis and Design*, Angeletti (ed.), p. 259-311 (Academic Press, Inc. 1998)). В последней методике единственные мутации аланина вводятся в каждый остаток молекулы, и происходящие мутантные молекулы проверяют на биологическую активность, чтобы идентифицировать аминокислотные остатки, которые важны для активности молекулы. См. также, Hilton et al., *J. Biol. Chem.* 277:4699 (1996).

Хотя секвенирование может использоваться, чтобы далее определить лигандсвязывающие области IL-17RA или IL-17RC, аминокислоты, которые играют роль в связывающей активности IL-17RA или IL-17RC (таким как связывание IL-17RC с IL-17A или IL-17F, или IL-17RA с IL-17A), могут также быть определены физическим анализом структуры, как определено такими методами, как ядерный магнитный резонанс, кристаллография, электронная дифракция или маркировка фотосродства, в соединении с мутацией предполагаемого контактного сайта аминокислот; см., например, de Vos et al., *Science*, 255:306 (1992), Smith et al., *J. Mol. Biol.* 224:899 (1992), and Wlodaver et al., *FEBS Lett.*, 309:59 (1992).

Конкретно, три области идентифицированы.

1) Домен 1 (последовательности SEQ ID NO:159 и 160) включает экзоны 8-10 из IL-17RC. Это соответствует аминокислотным остаткам 193-276 из IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) и аминокислотным остаткам 208-291 из IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

2) Домен 2 (последовательности SEQ ID NO:161 и 162) включает экзоны 11-13 из IL-17RC. Это соответствует аминокислотным остаткам 277-370 из IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) и аминокислотным остаткам 292-385 из IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

3) Домен 3 (последовательности SEQ ID NO:163 и 164) включает экзоны 8-10 из IL-17RC. Это соответствует аминокислотным остаткам 371-447 из IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) и аминокислотным остаткам 386-482 из IL-17RCx4 (последовательность SEQ ID NO:166).

Многочисленные замены аминокислот могут быть сделаны и испытаны, используя известные методы мутагенеза и скрининга, такие как раскрыты Reidhaar-Olson and Sauer (*Science*, 241:53 (1988)) или Bowie

и Sauer (Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 86:2152 (1989)). Кратко, эти авторы раскрывают методы для одновременно рандомизации двух или больше положений в полипептиде, селекции функционального полипептида и последующего секвенирования мутагенетического полипептида, чтобы определить спектр допустимых замен в каждом положении. Другие методы, которые могут использоваться, включают показ бактериофага (например, Lowman et al., Biochem. 30:10832 (1991), Ladner et al., USA Patent No. 5223409, Huse, международная публикация WO 92/06204 и регионспецифический мутагенез (Derbyshire et al., Gene, 46:U5 (1986) и Ner et al., DNA, 7:127 (1988)). Кроме того, IL-17RC или IL-17RA, маркированные биотином или ФИТЦ, могут использоваться для экспрессионного клонирования лигандов IL-17RC.

Варианты раскрытых нуклеотидных или полипептидных последовательностей IL-17RC или IL-17RA могут также быть произведены через тасование ДНК, как раскрыто Stemmer, Nature, 370:389 (1994), Stemmer, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 97:10747 (1994) и международная публикация WO 97/20078. Кратко, варианты молекулы ДНК производятся *in vitro* гомологической рекомбинацией случайной фрагментации родительской ДНК, за которой следует повторная сборка, используя ПЦР, приводя к случайно вводимым точечным мутациям. Эта техника может быть изменена при использовании семейства родительских молекул ДНК, таких как аллельные варианты или молекулы ДНК из различных видов, чтобы вводить дополнительную вариабельность в процесс. Выбор или скрининг на желательную активность, за которым следуют дополнительные повторения мутагенеза и анализ, предусматривает быстрое "развитие" последовательностей выбором желательных мутаций при одновременном выборе против вредных изменений.

Методы мутагенеза, как раскрыто здесь, могут быть объединены с автоматизированными методами скрининга высокой пропускной способности, чтобы обнаружить активность клонированных, мутагенизированных полипептидов в клетках-хозяевах. Мутагенизированные молекулы ДНК, которые кодируют биологически активные полипептиды, или полипептиды, которые связываются с антителами анти-IL-17RC или анти-IL-17RA, могут быть выделены из клеток-хозяев и быстро секвенированы, применяя современное оборудование. Эти методы позволяют быстрое определение важности индивидуальных аминокислотных остатков в полипептиде интереса и могут быть применены к полипептидам неизвестной структуры.

Настоящее изобретение также включает "функциональные фрагменты" полипептидов IL-17RC или IL-17RA и молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие такие функциональные фрагменты. Эти функциональные фрагменты могут либо связывать лиганд или лиганды (т.е. как IL-17A, так и IL-17F) по отдельности или вместе. Обычный делеционный анализ молекул нуклеиновой кислоты может быть выполнен, чтобы получить функциональные фрагменты молекулы нуклеиновой кислоты, которые кодируют полипептиды IL-17RC или IL-17RA. В качестве иллюстрации, молекулы ДНК, имеющие нуклеотидную последовательность SEQ ID NO:1 и SEQ ID NO:4, могут быть расщеплены нуклеазой Bal31, чтобы получить ряд гнездовых делеций. Фрагменты затем вставляют в векторы экспрессии в присущей рамке считывания, и экспрессированные полипептиды изолируют и испытывают на способность связывать антитела анти-IL-17RC. Альтернативой расщеплению экзонуклеазой является применение олигонуклеотид-специфического мутагенеза, чтобы ввести делеции или стоп-кодоны, чтобы определить продукцию желательного фрагмента. Альтернативно, определенные фрагменты гена IL-17RC или IL-17RA могут синтезироваться, используя полимеразную цепную реакцию.

Этот общий подход иллюстрируется исследованиями по укорочению одного или обоих концов интерферонов и суммирован Horisberger и Di Marco, Pharmac. Ther., 66:501 (1995). Кроме того, стандартные методы функционального анализа белков описаны, например, Treuter et al., Molec. Gen. Genet., 240:113 (1993), Content et al., "Expression and preliminary deletion analysis of the 42 kDa 2-5A synthetase induced by human interferon" in Biological Interferon Systems, Proceedings of ISIR-TNO Meeting on Interferon Systems, Cantell (ed.), p. 65-72 (Nijhoff, 1987), Herschman, "The EGF Receptor" in Control of Animal Cell Proliferation, Vol. 1, Boynton et al. (eds.), p. 169-199 (Academic Press, 1985), Coumailleau et al., J. Biol. Chem. 270:29270 (1995); Fukunaga et al., J. Biol. Chem. 270:25291 (1995); Yamaguchi et al., Biochem. Pharmacol., 50:1295 (1995), and Meisel et al., Plant Molec. Biol. 30:1 (1996).

Настоящее изобретение также рассматривает функциональные фрагменты гена IL-17RC или гена IL-17RA, у которых есть изменения аминокислот, по сравнению с аминокислотной последовательностью, раскрытой здесь. Вариантный ген IL-17RC или IL-17RA может быть идентифицирован на основе структуры, определяя уровень идентичности с раскрытыми нуклеотидными и аминокислотными последовательностями, как обсуждено выше. Альтернативным подходом к идентификации вариантного гена на основе структуры является определение, может ли молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая потенциальный вариантный ген IL-17RC или IL-17RA, гибридизоваться с молекулой нуклеиновой кислоты, включающей нуклеотидную последовательность, такую как SEQ ID NO:1 и SEQ ID NO:4.

Настоящее изобретение также включает использование функциональных фрагментов полипептидов IL-17RC или IL-17RA, антигенных эпитопов, эпитопнесущих участков или лигандсвязывающих участков полипептидов IL-17RC и (или) IL-17RA и молекул нуклеиновой кислоты, которые кодируют такие функциональные фрагменты, антигенные эпитопы и эпитопнесущие участки или лигандсвязывающие участки полипептидов IL-17RC и (или) IL-17RA. Такие фрагменты применяют, чтобы произвести полипептиды

для использования в производстве растворимых рецепторов или связывающих молекул, которые связывают, блокируют, ингибируют, уменьшают, противодействуют или нейтрализуют активность IL-17A или IL-17F или обоих IL-17A и IL-17F. "Функциональный" полипептид IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или его фрагмент, как определено здесь, характеризуется способностью блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать воспалительную, пролиферативную или дифференцирующую активность IL-17A и (или) IL-17F, его способностью вызвать или ингибировать специализированные функции клетки, или его способностью связываться специфично с IL-17A и (или) IL-17F. Как ранее описано здесь, IL-17RA и IL-17RC характеризуются уникальной структурой рецептора цитокина и доменами, как описано здесь. Таким образом, настоящее изобретение далее рассматривает использование слитых белков, включающих: (а) полипептидные молекулы, включающие один или больше доменов, описанных выше; и (б) функциональные фрагменты, включающие один или больше из этих доменов. Другая полипептидная часть слитого белка может быть внесена другим рецептором цитокина, таким как рецептор, подобный IL-17, такой как IL-17RA, IL-17RE, IL-RD, или неприродный и (или) неродственный секреторный сигнальный пептид, который облегчает секрецию слитого белка.

Настоящее изобретение также обеспечивает полипептидные фрагменты или пептиды, включающие лигандсвязывающий участок полипептида IL-17RC или IL-17RA, описанный здесь. Такие фрагменты или пептиды могут включать участок либо IL-17RC, либо IL-17RA, который связывается с соответствующим лигандом (IL-17A и (или) IL-17F).

Для любого полипептида IL-17RC или IL-17RA, включая варианты и слитые белки, специалист в технологии может легко произвести полностью вырожденную полинуклеотидную последовательность, кодирующую этот вариант, используя информацию, изложенную в табл. 1 и 2 выше. Кроме того, специалисты в технологии могут использовать стандартное программное обеспечение, чтобы разработать варианты IL-17RC или IL-17RA, основанные на нуклеотидных и аминокислотных последовательностях, описанных здесь.

Е) Продукция полипептидов IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA.

Полипептиды по настоящему изобретению, включая полипептиды полной длины; растворимые мономерный, гомодимерные, гетеродимерные и мультимерные рецепторы; рецепторы полной длины; фрагменты рецептора (например, лигандсвязывающие фрагменты и антигенные эпитопы); функциональные фрагменты и слитые белки, могут быть произведены в рекомбинантных клетках-хозяевах, следуя обычным методам. Чтобы экспрессировать ген IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA, молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид, должна быть реально связана с регуляторными последовательностями, которые управляют транскрипционной экспрессией в векторе экспрессии, и затем введена в клетку-хозяина. В дополнение к транскрипционным регуляторным последовательностям, таким как промоторы и усилители, векторы экспрессии могут включать трансляционные регуляторные последовательности и маркерный ген, который подходит для выбора клеток, которые несут вектор экспрессии.

Векторы экспрессии, которые являются подходящими для продукции инородного белка в клетках-эукариотах, обычно содержат: (1) элементы прокариотической ДНК, кодирующей природу бактериальной реплики и маркера устойчивости к антибиотикам, чтобы предусмотреть рост и выбор вектора экспрессии в бактериальном хозяине; (2) элементы эукариотической ДНК, которые управляют иницированием транскрипции, такие как промотор; и (3) элементы ДНК, которые управляют обработкой транскриптов, таких как последовательность завершения/полиаденилирования транскрипции. Как обсуждено выше, векторы экспрессии могут также включать нуклеотидные последовательности, кодирующие секреторную последовательность, которая направляет гетерологические полипептиды в секреторный путь клетки-хозяина. Например, вектор экспрессии IL-17RC может включать ген IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA и секреторную последовательность, полученную из любого секретируемого гена.

Белки IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA по настоящему изобретению могут быть экспрессированы в клетках млекопитающих. Примеры подходящих клеток-хозяев млекопитающих включают клетки почки африканской зеленой обезьяны (Vero; ATCC CRL 1583), клетки почки человеческого эмбриона (HEK 293; ATCC CRL 1573), клетки почки детеныша хомячка (BHK-21, BHK-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), клетки почки собаки (MDCK; ATCC CCL 34), клетки яичника китайского хомячка (CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44 (Chasin et al., Som. Cell. Molec. Genet, 12:555, 1986)), клетки крысиного гипофиза (GH1; ATCC CCL82), клетки HeLa S3 (ATCC CCL2.2), клетки крысиной гепатомы (H-4-II-E; ATCC CRL 1548), SV40-преобразованные клетки почки обезьяны (COS-1; ATCC CRL 1650) и мышинные эмбриональные клетки (NIH-3T3; ATCC CRL 1658).

Для млекопитающего организма транскрипционные и трансляционные регулирующие сигналы могут быть получены из вирусных источников млекопитающих, например аденовируса, бычьего вируса папилломы, обезьяньего вируса или им подобных, в которых регулирующие сигналы связаны с определенным геном, у которого есть высокий уровень экспрессии. Подходящие транскрипционные и трансляционные регулирующие последовательности также могут быть получены из генов млекопитающих, например актина, коллагена, миозина и металлотионеина.

Транскрипционные регулирующие последовательности включают промоторную область, достаточную, чтобы направить иницирование синтеза РНК. Подходящие эукариотические промоторы включают

в качестве промотора мышинный ген металлотионеин I (Hamer et al., J. Molec. Appl. Genet, 7:273 (1982)), ТК промотор вируса герпеса (McKnight, Cell, 31:355 (1982)), ранний промотор SV40 (Benoist et al., Nature, 290:304 (1981)), вирусный промотор саркомы Poyca (Gorman et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 79:6111 (1982)), промотор вируса цитомегалии (Foecking et al., Gene, 45:101 (1980)) и мышинный вирусный промотор опухоли груди (см. в общем Etcheverry, "Expression of Engineered Proteins in Mammalian Cell Culture" in Protein Engineering: Principles and Practice, Cleland et al. (eds.), p. 163-181 (John Wiley & Sons, Inc. 1996)).

Альтернативно, прокариотический промотор, такой как промотор бактериофаг Т3 РНК-полимеразы, может применяться, чтобы управлять генной экспрессией в клетках млекопитающих, если прокариотический промотор регулируется эукариотическим промотором (Zhou et al., Mol. Cell. Biol., 10:4529 (1990), и Kaufman et al., Nucl. Acids Res., 19:4485 (1991)).

В определенных вариантах последовательность ДНК, кодирующая растворимый рецепторный полипептид IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA или фрагмент полипептида IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/IL-17RA, является реально связанной с другими генетическими элементами, требуемыми для ее экспрессии, в общем, включая промотор и терминатор транскрипции в пределах вектора экспрессии. Вектор будет также обычно содержать один или более селективируемых маркеров и один или более репликаторов, хотя специалисты в технологии признают, что в пределах определенных систем селективируемые маркеры могут быть предоставлены на отдельных векторах, а реплика экзогенной ДНК может быть предоставлена интеграцией в геноме клетки-хозяина. Выбор промоторов, терминаторов, селективируемых маркеров, векторов и других элементов представляет собой вопрос обычной разработки в пределах уровня обычного навыка в искусстве. Много таких элементов описано в литературе и доступно через коммерческих поставщиков. Многие компоненты растворимого комплекса рецептора могут быть со-трансфицированы на индивидуальных векторах экспрессии или содержаться в единственном векторе экспрессии. Такие методы экспрессии многих компонентов белковых комплексов известны в технике.

Вектор экспрессии может быть введен в клетки-хозяева, используя много стандартных методов, включая кальцийфосфатную трансфекцию, липосом-опосредованную трансфекцию, микроснаряд-опосредованную доставку, электропорацию, и т.п. Трансфицированные клетки могут быть отобраны и размножены, чтобы обеспечить рекомбинантные клетки-хозяева, которые включают вектор экспрессии, устойчиво интегрированный в геном клетки-хозяина. Методы введения вектора в эукариотические клетки и методы выбора таких устойчивых трансформантов, используя доминантный селективируемый маркер, описаны, например, Ausubel (1995) и Murray (ed.), Gene Transfer and Expression Protocols (Humana Press, 1991).

Например, один подходящий селективируемый маркер представляет собой ген, который обеспечивает устойчивость к антибиотическому неомицину. В этом случае, выбор выполняют в присутствии лекарственного средства типа неомицина, такого как G-418 или ему подобного. Системы выбора могут также использоваться, чтобы увеличить уровень экспрессии гена интереса, процесс называется "усиление". Усиление выполняют, культивируя трансфектанты в присутствии низкого уровня селективного средства и затем увеличивая количество селективного средства, чтобы выбрать клетки, которые производят высокие уровни продуктов введенных генов. Подходящий усиливаемый селективируемый маркер представляет собой дигидрофолатредуктазу (ДГФР), которая придает устойчивость к метотрексату. Другие гены устойчивости лекарственного средства (например, устойчивость гигромицина, множественная лекарственная устойчивость, пурамицинацетилтрансфераза) могут также использоваться. Альтернативно, маркеры, которые вводят измененный фенотип, такой как зеленый флуоресцентный белок или белки поверхности клетки, такие как CD4, CD8, ГКГС класс I, плацентарная щелочная фосфатаза, могут использоваться, чтобы сортировать трансфицированные клетки от нетрансфицированных клеток такими средствами, как сортер FACS (клеточный сортер с возбуждением флуоресценции) или технология магнитного разделения гранул.

Полипептиды по изобретению могут также быть произведены культивируемыми клетками млекопитающих, используя вирусную систему доставки. Образцовые вирусы для этой цели включают аденовирус, ретровирусы, вирус герпеса, вирус коревой оспы и аденоассоциированный вирус (ААВ). Аденовирус, двухниточный вирус ДНК, в настоящее время является лучшим изученным генным вектором передачи гена для доставки гетерологической нуклеиновой кислоты (для обзора, см. Becker et al., Meth. Cell Biol., 43:161 (1994), и Douglas и Curiel, Science & Medicine, 4:44 (1997)). Преимущества аденовирусной системы включают приспособляемость относительно больших вставок ДНК, способность расти до высокого титра, способность инфицировать широкий диапазон типов клеток млекопитающих и гибкость, которая позволяет использование с большим количеством доступных векторов, содержащих различные промоторы.

Удалением участков генома аденовируса могут быть обеспечены большие вставки (до 7 Кб) гетерологической ДНК. Эти вставки могут быть включены в вирусную ДНК прямым сшиванием или гомологической рекомбинацией с со-трансфицированной плазмидой. Выбором является удаление существующего Е1 гена из вирусного вектора, которое приводит к неспособности копировать, если Е1 ген не предоставлен клеткой-хозяином. Человеческие клетки 293, инфицированные вектором аденовируса (ATCC Nos.

CRL-1573, 45504, 45505), например, могут быть выращены как прикрепленные клетки или в суспензионной культуре при относительно высокой плотности клеток, чтобы произвести значительное количество белка (см. Gamier et al., *Cytotechnol.* 75:145 (1994)).

Полипептиды по изобретению могут также быть экспрессированы в других высших эукариотических клетках, таких как клетки птиц, грибов, насекомых, дрожжей или растений. Бакуловирусовая система обеспечивает эффективное средство введения клонированных генов в клетки насекомого. Подходящие векторы экспрессии основаны на вирусе многократного ядерного полиэдроа *Autographa californica* (AcMNPV) и содержат известные промоторы, такие как промотор белок теплового шока *Drosophila* (hsp) 70, непосредственно-ранний генный промотор (ie1) и отсроченный ранний промотор 39 КБ вируса ядерного полиэдроа *Autographa californica*, промотор бакуловируса p10 и промотор *Drosophila metallothionein*. Второй метод создания рекомбинантного бакуловируса использует основанную на транспозоне систему, описанную Luckow (Luckow, et al., *J. Virol.* 67:4566 (1993)). Эта система, которая использует векторы передачи, продается в комплекте Bac-to-Bac (Life Technologies, Rockville, MD). Эта система использует вектор передачи PFASTBAC (Life Technologies), содержащий транспозон Tn7, чтобы переместить ДНК, кодирующую полипептид, в бакуловирусный геном, поддерживаемый в *E. coli* как большая плазмида, названная "бакмид"; см. Hill-Perkins and Possee, *J. Gen. Virol.* 71:971 (1990), Bonning, et al., *J. Gen. Virol.* 75:1551 (1994), and Chazenbalk and Rapoport, *J. Biol. Chem.* 270:1543 (1995). Кроме того, векторы передачи могут включать в рамке слияния ДНК, кодирующую эпитопную метку в С- или N-конце экспрессированного полипептида, например эпитопную метку Glu-Glu (Grussenmeyer et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci.*, 82:7952 (1985)). Используя известную технику, вектор передачи, содержащий ген, кодирующий полипептид по настоящему изобретению, трансформируется в *E. coli* и подвергается скринингу на бакмиды, которые содержат прерванный ген lacZ, указывающий на рекомбинантный бакуловирус. ДНК бакмиды, содержащую геном рекомбинантного бакуловируса, затем изолируют, используя общие методы.

Иллюстративный вектор PFASTBAC может быть изменен до значительной степени. Например, промотор полиэдрин может быть удален и заменен на промотор основного белка бакуловируса (также известный как промотор Pcoq, p6.9 или MP), который экспрессировался ранее в бакуловирусной инфекции, и, как показано, был выгоден для экспрессии секретируемых белков (см., например, Hill-Perkins and Possee, *J. Gen. Virol.* 71:971 (1990), Bonning, et al., *J. Gen. Virol.* 75:1551 (1994), and Chazenbalk and Rapoport, *J. Biol. Chem.* 270:1543 (1995)). В таких конструктах вектора передачи может использоваться короткая или длинная версия основного белкового промотора. Кроме того, векторы передачи могут быть построены, которые заменяют нативные секреторные сигнальные последовательности на секреторные сигнальные последовательности, полученные из белков насекомого. Например, секреторная сигнальная последовательность из Ecdysteroid Glucosyltransferase (EGT), пчелиного Melittin (Invitrogen Corporation; Carlsbad, CA), или бакуловируса gp67 (PharMingen; San Diego, CA), может использоваться в конструкциях, чтобы заменить нативную секреторную сигнальную последовательность IL-17RC.

Рекомбинантный вирус или бакмид применяют, чтобы трансфицировать клетки-хозяева. Подходящие клетки-хозяева насекомого включают клеточные линии, полученные из IPLB-Sf-21, кукольной яичниковой линии клеток *Spodoptera frugiperda*, такой как Sf9 (ATCC CRL 1711), Sf21AE и Sf21 (Invitrogen Corporation; San Diego, CA), так же как клетки *Drosophila Schneider-2* и клеточная линия HIGH FIVEO (Invitrogen), происходящая из *Trichoplusia ni* (патент США № 5300435). Коммерчески доступные бессывороточные питательные среды могут использоваться, чтобы вырастить и поддержать клетки. Подходящими питательными средами являются Sf900 IITM (Life Technologies) или ESF 921TM (Expression Systems) для клеток Sf9; и Ex-cello405TM (JRH Biosciences, Lenexa, KS) или Express FiveOTM (Life Technologies) для *T. ni* клеток. Когда применяют рекомбинантный вирус, клетки обычно вырастают от инокуляционной плотности приблизительно 2.5×10^5 клеток до плотности 1.2×10^6 клеток, за которое время рекомбинантная вирусная линия добавляется при множественности заражения (multiplicity of infection, MOI) от 0,1 до 10, более типично около 3.

Установленные методы для производства рекомбинантных белков в бакуловирусных системах предоставлены Bailey et al., "Manipulation of Baculovirus Vectors", Murray (ed.), p. 147-168 (The Humana Press, Inc. 1991), Patel et al., "The baculovirus expression system" in *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2-nd Edition, Glover et al. (eds.), p. 205-244 (Oxford University Press, 1995), Ausubel (1995) at p. 16-37 to 16-57, Richardson (ed.), *Baculovirus Expression Protocols* (The Humana Press, Inc. 1995), and by Lucknow, "Insect Cell Expression Technology" in *Protein Engineering: Principles and Practice*, Cleland et al. (eds.), p. 183-218 (John Wiley & Sons, Inc. 1996).

Грибковые клетки, включая дрожжевые клетки, могут также использоваться, чтобы экспрессировать гены, описанные здесь. Виды дрожжей, особенно интересные в этом отношении, включают *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* и *Pichia methanolica*. Подходящие промоторы для экспрессии в дрожжах включают промоторы из GAL1 (галактоза), PGK (фосфоглицераткиназа), ADH (алкогольдегидрогеназа), AOX1 (алкогольоксидаза), HIS4 (гистидинолдегидрогеназа) и т.п. Много клонирующих векторов дрожжей разработаны и легко доступны. Эти векторы включают векторы, основанные на YIp, такие

как YIp5, векторы YRp, такие как YRp17, векторы YEр, такие как YEр13 и векторы YCр, такие как YCр19. Методы для трансформации клеток *S. cerevisiae* с экзогенной ДНК и производства рекомбинантных полипептидов из них раскрыты, например, Kawasaki, патент США № 4599311, Kawasaki et al., патент США № 4931373, Brake, патент США № 4870008, Welch et al., патент США № 5037743 и Murtagh et al., патент США № 4845075. Трансформированные клетки выбирают по фенотипу, определяемому селективируемым маркером, обычно устойчивостью лекарственного средства или способностью расти в отсутствие специфического питательного вещества (например, лейцина). Подходящей векторной системой для использования в *Saccharomyces cerevisiae* является векторная система POT1, раскрытая Kawasaki et al. (патент США № 4931373), который позволяет трансформированным клеткам быть отобранными выращиванием в содержащих глюкозу питательных средах. Дополнительные подходящие промоторы и терминаторы для использования в дрожжах включают промоторы из генов гликолитических ферментов (см., например, Kawasaki, патент США № 4599311, Kingsman et al., патент США № 4615974, и Bitter, патент США № 4977092), и генов алкогольдегидрогеназы; см. также патенты США № 4990446, 5063154, 5139936 и 4661454.

Трансформационные системы для других дрожжей, включая *Hansenula polymorpha*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces lactis*, *Kluyveromyces fragilis*, *Ustilago maydis*, *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, *Pichia guilliermondii* и *Candida maltosa*, известны в технологии; см., например, Gleeson et al., J. Gen. Microbiol., 732:3459 (1986), и Cregg, патент США № 4882279. Клетки *Aspergillus* могут быть использованы согласно методам McKnight et al., патент США № 4935349. Методы трансформации *Acremonium chrysogenum* раскрыты Sumino et al., патент США 5162228. Методы трансформации *Neurospora* раскрыты Lambowitz, патент США № 4486533.

Например, применение *Pichia methanolica* как организма-хозяина для продукции рекомбинантных белков раскрыто Raymond, патент США № 5716808, Raymond, патент США № 5736383, Raymond et al., Yeast, 14:11-23 (1998), и в международных патентах WO 97/17450, WO 97/17451, WO 98/02536 и WO 98/02565. Молекулы ДНК для применения в трансформации *P. methanolica* будут обычно получаться как двухниточные, кольцевые плазмиды, которые предпочтительно линеаризуются перед трансформацией. Для продукции полипептида в *P. methanolica*, промотор и терминатор в плазмиде может быть из гена *P. methanolica*, такого как ген использования спирта *P. methanolica* (AUG1 или AUG2). Другие полезные промоторы включают промоторы генов дигидроксиацетонсинтазы (ДГАС), форматдегидрогеназы (ФМД) и каталазы (КАТ). Чтобы облегчить интеграцию ДНК в хромосому хозяина, предпочитают иметь весь сегмент экспрессии плазмиды, к которой примыкают с обоих концов последовательности ДНК хозяина. Подходящим селективируемым маркером для использования в *Pichia methanolica* является ген *P. methanolica* ADE2, который кодирует фосфорибозил-5-аминоимидазолкарбоксилазу (AIRC; EC 4.1.1.21) и который позволяет клеткам-хозяевам *ade2* расти в отсутствие аденина. Для крупномасштабных производственных процессов, когда желательно минимизировать использование метанола, могут применяться клетки-хозяева, в которых удалены оба гена использования метанола (AUG1 и AUG2). Для продукции секретируемых белков клетки-хозяева могут быть дефицитными в генах вакуолярной протеазы (PEP4 и PRB1). Электропорация используется, чтобы облегчить введение плазмиды, содержащей ДНК, кодирующей полипептид интереса в клетках *P. methanolica*. Клетки *P. methanolica* могут быть трансформированы электропорацией, используя экспоненциально затухающее, пульсирующее электрическое поле, имеющее напряженность поля от 2,5 до 4,5 кВ/см, предпочтительно приблизительно 3,75 кВ/см, и временную константу (t) от 1 до 40 мс (миллисекунд), наиболее предпочтительно приблизительно 20 мс.

Векторы экспрессии могут также быть введены в протопласты растений, интактные ткани растений или изолированные растительные клетки. Методы введения векторов экспрессии в ткань растения включают прямую инфекцию или со-культивирование ткани растения с *Agrobacterium tumefaciens*, микроснаряд-опосредуемую доставку, инъекцию ДНК, электропорацию и т.п.; см., например, Horsch et al., Science, 227:1229 (1985), Klein et al., Biotechnology, 10:268 (1992), и Miki et al., "Procedures for introducing Foreign DNA into Plants" in Methods in Plant Molecular Biology and Biotechnology Glick et al. (eds.), p. 67-88 (CRC Press, 1993).

Альтернативно, гены, кодирующие полипептиды по настоящему изобретению, могут быть экспрессированы в прокариотических клетках-хозяевах. Подходящие промоторы, которые могут использоваться, чтобы экспрессировать полипептиды IL-17RC в прокариотическом организме, известны специалистам в технологии и включают промоторы, способные узнавать полимеразы T4, T3, Sp6 и T7, промоторы P_R и P_L лямбда бактериофага, промоторы *trp*, *recA*, шока высокой температуры, *lacUV5*, *tac*, *Ipp-lacSpr*, *phoA* и *lacZ* *E. coli*, промоторы *B. subtilis*, промоторы бактериофагов *Bacillus*, промоторы *Streptomyces*, *int* промотор лямбда бактериофага, *bla* промотор pBR322 и промотор CAT гена хлорамфениколацетилтрансферазы. Прокариотические промоторы были рассмотрены Glick, J. Ind. Microbiol., 7:277 (1987), Watson et al., Molecular Biology of the Gene, 4th Ed. (Benjamin Cummins, 1987), и Ausubel et al. (1995).

Подходящие прокариотические организмы включают *E. coli* и *Bacillus subtilis*. Подходящие штаммы *E. coli* включают BL21(DE3), BL21(DE3)pLysS, BL21(DE3)pLysE, DH1, DH41, DH5, DH51, DH51F', DH5IMCR, DH10B, DH10B/p3, DH11S, C600, HB101, JM101, JM105, JM109, JM110, K38, RR1, Y1088, Y1089, CSH18, ER1451 и ER1647 (см., например, Brown (ed.), Molecular Biology Labfax (Academic Press,

1991)). Подходящие штаммы *Bacillus subtilis* включают BR151, YB886, MI119, MI120 и B170 (см., например, Hardy, "Bacillus Cloning Methods" in *DNA Cloning: A Practical Approach*, Glover (ed.) (IRL Press, 1985)).

При экспрессии полипептида по настоящему изобретению в бактериях, таких как *E.coli*, полипептид может сохраняться в цитоплазме, обычно как нерастворимые гранулы, или может направляться в периплазматическое пространство бактериальной последовательностью секреции. В первом случае клетки разлагают и гранулы выделяют и денатурируют, применяя, например, гуанидинизотиоцианат или мочевины.

Денатурированный полипептид может затем быть повторно свернут и димеризован разбавлением денатурирующего средства, таким как диализ относительно раствора мочевины и комбинации восстановленного и окисленного глутатиона, за которым следует диализ относительно буферного физиологического раствора. В последнем случае полипептид может быть выделен из периплазматического пространства в растворимой и функциональной форме разрушением клеток (например, ультразвуком или осмотическим ударом), чтобы выпустить содержимое периплазматического пространства и выделить белок, таким образом, устраняя потребность в денатурации и повторном сворачивании.

Методы экспрессии белков в прокариотических организмах известны специалистам в технологии (см., например, Williams et al., "Expression of foreign proteins in *E.coli* using plasmid vectors and purification of specific polyclonal antibodies" in *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), p. 15 (Oxford University Press, 1995), Ward et al., *Genetic Manipulation and Expression of Antibodies* in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, p. 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995), and Georgiou, "Expression of Proteins in Bacteria" in *Protein Engineering: Principles and Practice*, Cleland et al. (eds.), p. 101 (John Wiley & Sons, Inc. 1996)).

Стандартные методы для введения векторов экспрессии в клетки бактерий, дрожжей, насекомых и растений предоставлены, например, Ausubel (1995).

Общие методы экспрессии и выделения чужеродного белка, произведенного клеточной системой млекопитающего, предоставлены, например, в Etcheverry, "Expression of Engineered Protein in Mammalian Cell Culture" in *Protein Engineering: Principles and Practice*, Cleland et al. (eds.), p. 163 (Wiley-Liss, Inc. 1996). Стандартные методы для выделения белка, произведенного бактериальной системой, предоставлены, например, в Grishammer et al., "Purification of over-produced proteins from *E.coli* cells" in *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), p. 59-92 (Oxford University Press, 1995). Установленные методы для выделения рекомбинантных белков из бакуловирусной системы описаны Richardson (ed.), *Baculovirus Expression Protocols* (The Humana Press, Inc. 1995).

Как альтернатива, полипептиды по настоящему изобретению могут синтезироваться исключительным твердофазным синтезом, частичными твердофазными методами, конденсацией фрагментов или классическим синтезом в растворе. Эти методы синтеза известны специалистам в технологии (см., например, Merrifield, *J. Chem. Soc.* 85:2149 (1963), Stewart et al., "Solid Phase Peptide Synthesis" (2nd Edition) (Pierce Chemical Co. 1984), Bayer и Rapp, *Chem. Pept. Prot.* 3:3 (1986), Atherton et al., *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach* (IRL Press, 1989), Fields и Colowick, "Solid Phase Peptide Synthesis" *Methods in Enzymology Volume 289* (Academic Press, 1997), и Lloyd-Williams et al., *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins* (CRC Press, Inc. 1997)). Изменения в полных химических стратегиях синтеза, таких как "нативная химическая сшивка" и "сшивка экспрессированных белков", являются также стандартными (см., например, Dawson et al., *Science*, 266:776 (1994), Hackeng et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 94:7845 (1997), Dawson, *Methods Enzymoi*, 287: 34 (1997), Muir et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 95:6705 (1998), и Severinov и Muir, *J. Biol. Chem.* 273:16205 (1998)).

Пептиды и полипептиды по настоящему изобретению включают по меньшей мере 6, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 15 смежных аминокислотных остатков последовательностей SEQ ID NO:2, 5 или 21. Как иллюстрация, полипептиды могут включать по меньшей мере 6, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 15 смежных аминокислотных остатков последовательностей SEQ ID NO:2, 5 и (или) 21. В пределах определенных вариантов изобретения полипептиды включают 20, 30, 40, 50, 100 или больше смежных остатков этих аминокислотных последовательностей. Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей такие пептиды и полипептиды, полезны в качестве праймеров и зондов полимеразной цепной реакции.

Кроме того, полипептиды и их фрагменты по настоящему изобретению могут быть экспрессированы как мономеры, гомодимеры, гетеродимеры или мультимеры в пределах высших эукариотических клеток. Такие клетки могут использоваться, чтобы производить мономерные, гомодимерные, гетеродимерные и мультимерные рецепторные полипептиды IL-17RC, которые включают, по меньшей мере, участок полипептида IL-17RC ("рецепторы, включающие IL-17RC" или "рецепторные полипептиды, включающие IL-17RC"), участок IL-17RC и IL-17RA вместе (в качестве мономера, гомодимера или гетеродимера) или могут использоваться как клетки пробы в системах скрининга. В пределах одного аспекта настоящего изобретения полипептид по настоящему изобретению, включающий, по меньшей мере, лигандсвязывающий участок внеклеточного домена либо IL-17RC, либо IL-17RA, производят культивируемой клеткой, и клетку используют, чтобы произвести скрининг лигандов для рецептора, включая естествен-

ный лиганд, IL-17F, так же как IL-17A, или даже агонисты и антагонисты естественного лиганда. Чтобы суммировать этот подход, кДНК или ген, кодирующий рецептор, соединяют с другими генетическими элементами, требуемыми для его экспрессии (например, промотором транскрипции), и результирующий вектор экспрессии вставляют в клетку-хозяина. Клетки, которые экспрессируют ДНК и производят функциональный рецептор, отбирают и используют в пределах многих систем скрининга. Каждый компонент мономерного, гомодимерного, гетеродимерного и мультимерного рецепторного комплекса может экспрессироваться в той же самой клетке. Кроме того, компоненты мономерного, гомодимерного, гетеродимерного и мультимерного рецепторного комплекса могут также быть слиты с трансмембранным доменом или другим мембранным фрагментом слияния, чтобы получить сложный ансамбль комплекса и скрининг трансфектанта, как описано выше.

Чтобы анализировать полипептиды по настоящему изобретению, клетки млекопитающих, подходящие для использования в экспрессии рецепторов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA или других известных рецепторов, чтобы связать IL-17A или IL-17F (например, клетки, экспрессирующие IL-17R), и преобразовывающие опосредуемый рецептором сигнал, включают клетки, которые экспрессируют другие субъединицы рецептора, которые могут образовывать функциональный комплекс с IL-17RC. Также предпочтительно использовать клетку из того же самого вида, что и рецептор, подлежащий экспрессии. В рамках предпочтительного варианта клетка зависит от внешне поставляемого гематопоезического фактора роста для ее пролиферации. Предпочтительными клеточными линиями этого типа являются линия клеток человека TF-1 (ATCC номер CRL-2003) и линия клеток AML-193 (ATCC номер CRL-9589), которая является зависимой от ГМ-КСФ человеческой линии клеток лейкемии, и BaF3 (Palacios и Steinmetz, Cell, 41:121-124 (1985)), которая является зависимой от IL-3 мышинной клеточной линией pre-B. Другие линии клеток включают клетки ПДХ, COS-1 и CHO. Подходящие клетки-хозяева могут быть спроектированы, чтобы производить необходимые рецепторные субъединицы или другой клеточный компонент, необходимый для желательной клеточной реакции. Этот подход выгоден, потому что линии клеток могут быть спроектированы, чтобы экспрессировать рецепторные субъединицы из любых видов, таким образом, преодолевая потенциальные ограничения, являющиеся результатом специфичности видов. Виды ортологов человеческого рецептора кДНК могут быть клонированы и использованы в пределах линий клеток из тех же самых видов, таких как кДНК мышцы в линии клеток BaF3. Линии клеток, которые зависят от одного гематопоезического фактора роста, такого как ГМ-КСФ или IL-3, могут таким образом быть спроектированы, чтобы стать зависящими от другого цитокина, который действует через рецепторы IL-17RC или IL-17RA, такие как IL-17F или IL-17A.

Клетки, экспрессирующие функциональный рецептор, применяют в скрининг-анализах. Много подходящих анализов известно в технологии. Эти анализы основаны на обнаружении биологической реакции в клетке-мишени. Один такой анализ представляет собой анализ пролиферации клеток. Клетки культивируют в присутствии или в отсутствие испытываемого соединения, и пролиферацию клеток обнаруживают, например, измерением включения тритированного тимидина или колориметрическим анализом, основанным на метаболическом распаде 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий-бромидом (MTT) (Mosman, J. Immunol. Meth., 65: 55-63 (1983)). Альтернативный формат анализа применяет клетки, которые далее спроектированы, чтобы экспрессировать ген-репортер. Ген-репортер связывают с промоторным элементом, который чувствителен к пути, связанному с рецептором, и анализ обнаруживает активацию транскрипции гена-репортера. Предпочтительным промоторным элементом в этом отношении является элемент реакции сыворотки, или ЭРС; см., например, Shaw et al., Cell, 56:563-572 (1989). Предпочтительным таким геном-репортером является ген люциферазы (de Wet et al., Mol. Cell. Biol. 7:725 (1987)). Экспрессию гена люциферазы обнаруживают люминесценцией, используя методы, известные в технологии (например, Baumgartner et al., J. Biol. Chem., 269:29094-29101 (1994); Schenborn и Goiffin, Promega Notes, 41.11, 1993). Комплекты анализа активности люциферазы коммерчески доступны от, например, Promega Corp., Madison, WI. Линии клеток-мишеней этого типа могут использоваться, чтобы произвести скрининг библиотек химических веществ, кондиционированных клетками культуральных сред, грибковых бульонов, образцов почвы, водных образцов и т.п. Например, банк образцов кондиционированных клетками сред может анализироваться на клетки-мишени, чтобы идентифицировать клетки, которые производят лиганд. Положительные клетки затем применяют, чтобы произвести библиотеку кДНК в векторе экспрессии млекопитающих, который разделяется на пулы, трансфицированные в клетки-хозяева, и экспрессируется. Образцы питательных сред из трансфицированных клеток затем анализируются, с последующим разделением пулов, повторной трансфекцией, субкультивированием и повторным анализом положительных клеток, чтобы выделить клонированную кДНК, кодирующую лиганд.

Дополнительный скрининговый подход, предоставленный в соответствии с настоящим изобретением, включает использование гибридных рецепторных полипептидов. Эти гибридные полипептиды попадают в два общих класса. В пределах первого класса внутриклеточный домен IL-17RC соединяется с лигандсвязывающим доменом второго рецептора. Второй класс гибридных рецепторных полипептидов включает внеклеточный (лигандсвязывающий) домен IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:3) и IL-17RA (последовательностей SEQ ID NO:X) с внутриклеточным доменом второго рецептора, предпочтительно гематопоезического рецептора цитокина, и трансмембранный домен. Такие гибридные мономеры,

гомодинеры, гетеродимеры и мультимеры рецепторов по настоящему изобретению этого второго класса экспрессируются в известных клетках, чтобы быть способными отвечать на сигналы, трансдуцированные вторым рецептором. Вместе, эти два класса гибридных рецепторов дают возможность идентифицировать чувствительный тип клетки для развития анализа для обнаружения IL-17F или IL-17A. Кроме того, такие клетки могут использоваться в присутствии IL-17F или IL-17A, чтобы анализировать растворимые антагонисты рецепторов по настоящему изобретению в анализе конкурентного типа. В таком анализе уменьшение пролиферации или активности трансдукции сигнала IL-17F или IL-17A в присутствии растворимого рецептора по настоящему изобретению демонстрирует антагонистическую активность. Кроме того, анализы связывания растворимого рецептора IL-17RC, анализы на основе клетки, могут также использоваться, чтобы оценить, связывает, блокирует, ингибирует, уменьшает, противодействует или нейтрализует ли растворимый рецептор активность IL-17F или IL-17A.

F) Продукция слитых белков и конъюгатов IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA.

Один общий класс аналогов IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA представляют собой варианты, имеющие аминокислотную последовательность, которая является мутацией аминокислотной последовательностью, раскрытой здесь. Другой общий класс аналогов IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA предоставлен антиидиотипическими антителами и их фрагментами, как описано ниже. Кроме того, рекомбинантные антитела, включающие домены переменного антиидиотипа, могут применяться как аналоги (см., например, Monfardini et al., *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 108:420 (1996)). Так как переменные домены антиидиотипических антител IL-17RC имитируют IL-17RC, эти области могут обеспечивать связывающую активность IL-17RC. Методы производства антиидиотипических каталитических антител известны специалистам в технологии (см., например, Joron et al., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 672:216 (1992), Friboulet et al., *Appl. Biochem. Biotechnol.* 47:229 (1994), и Avelle et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 864:118 (1998)).

Другой подход к идентификации аналогов IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA обеспечивается применением комбинаторных библиотек. Методы строительства и скрининга фага показаны и другие комбинаторные библиотеки предоставлены, например, Kay et al., *Phage Display of Peptides and Proteins* (Academic Press, 1996), Verdine, US Patent No. 5783384, Kay et al., US Patent No. 5747334, and Kauffman et al., US Patent No. 5723323.

Полипептиды IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA имеют применение как *in vivo*, так и *in vitro*. В качестве иллюстрации растворимая форма IL-17RC может быть добавлена к культуральной клеточной среде, чтобы ингибировать эффекты лиганда IL-17RC (т.е. IL-17F, IL-17A или обоих), произведенных культивируемыми клетками.

Слитые белки IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA могут использоваться, чтобы экспрессировать и выделить соответствующий полипептид. Как описано ниже, определенные белки слияния IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA также имеют применение в диагностике и терапии. Один тип белка слияния включает пептид, который направляет полипептид IL-17RC из рекомбинантной клетки-хозяина. Чтобы направить полипептид IL-17RC в секреторный путь эукариотической клетки-хозяина, секреторная сигнальная последовательность (также известная как сигнальный пептид, лидерная последовательность, препропоследовательность или *pre* последовательность) предоставляется в векторе экспрессии IL-17RC. В то время как секреторная сигнальная последовательность может быть получена из IL-17RC, подходящая сигнальная последовательность может также быть получена из другого выделяемого белка или синтезироваться *de novo*. Секреторная сигнальная последовательность реально связывается с последовательностью, кодирующей IL-17RC, так что две последовательности соединяются в правильной рамке считывания и позиционируются, чтобы направить вновь синтезированный полипептид в секреторный путь клетки-хозяина. Секреторные сигнальные последовательности обычно помещаются в положение 5' нуклеотидной последовательности, кодирующей полипептид интереса, хотя определенные секреторные сигнальные последовательности могут быть помещены в другом месте в нуклеотидной последовательности интереса (см., например, Welch et al., патент США № 5037743; Holland et al., патент США № 5143830).

Хотя секреторная сигнальная последовательность IL-17RC, IL-17RA и IL-17RC/IL-17RA, произведенная клетками млекопитающих (например, сигнальная последовательность активатора плазмогена тканевого типа, как описано, например, в патент США № 5641655), полезна для экспрессии соответствующего полипептида в рекомбинантных организмах млекопитающих, сигнальная последовательность дрожжей предпочтительна для экспрессии в дрожжевых клетках. Примерами подходящих сигнальных последовательностей дрожжей являются последовательности, полученные из дрожжей, сочетающих α -фактор феромона (кодированный геном *MFal*), инвертазу (кодированную геном *SUC2*) или кислотную фосфатазу (кодированную геном *PH05*); см., например, Romanos et al., "Expression of Cloned Genes in Yeast" in *DNA Cloning 2: A Practical Approach*, 2nd Edition, Glover and Hames (eds.), p. 123-167 (Oxford University Press, 1995).

Растворимые рецепторные полипептиды по настоящему изобретению могут быть получены экспрессией урезанной ДНК, кодирующей внеклеточный домен, например полипептид, который содержит всю или участок последовательности SEQ ID NO:3 или соответствующую область нечеловеческого рецептора. Предпочтительно, чтобы полипептиды внеклеточного домена получать в форме, существенно свободной от трансмембранных и внутриклеточных полипептидных сегментов. Чтобы направить экспорт

рецепторного домена из клетки-хозяина, рецепторную ДНК связывают со вторым сегментом ДНК, кодирующим секреторный пептид, такой как пептид t-PA. Чтобы облегчить очистку секреторного рецепторного домена, С-концевой удлинитель, такой как метка полигистидина, вещество Р, пептид Flag™ (Hopp et al., *Biotechnology*, 6:1204-1210 (1988); доступный от Eastman Kodak Co. New Haven, CT), или другой полипептид или белок, для которого доступно антитело или другое специфическое связывающее средство, может быть слит с полипептидным рецептором.

В альтернативном подходе рецепторный внеклеточный домен или его участок IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/IL-17RA вместе может быть экспрессирован как слияние с константными областями тяжелой цепи иммуноглобулина, обычно фрагментом Fc, который содержит два домена константной области и область стержня, но испытывает недостаток в переменной области (см., Sledziewski et al., патенты США № 6018026 и 5750375). Растворимые полипептиды по настоящему изобретению включают такие слияния. Одно такое слияние показано в последовательности SEQ ID NO:64. Такие слияния обычно секретируются как мультимерные молекулы, в которых участки Fc связаны дисульфидными связями друг с другом и два рецепторных полипептида выстраиваются в тесной близости друг к другу. Слияния этого типа могут использоваться, чтобы очищать близкий лиганд от раствора, в качестве *in vitro* аналитического инструмента, чтобы блокировать, ингибировать или уменьшать сигналы *in vitro*, специфически титруя лиганд, и в качестве антагонистов *in vivo*, применяя их парентерально, чтобы связать циркулирующий лиганд и очистить его от кровообращения. Чтобы очистить лиганд, IL-17RC, IL-17RA и химеру IL-17RC/IL-17RA-Ig добавляют к образцу, содержащему лиганд (например, кондиционированные клеткой культуральные среды или экстракты ткани), в условиях, которые облегчают связывание лиганд-рецептор (обычно почти физиологическая температура, pH и ионная сила). Комплекс лиганд-химера затем отделяют смесью, используя белок А, который иммобилизируют на твердой подложке (например, нерастворимые гранулы смолы). Лиганд затем элюируют, используя обычные химические методы, такие как солевой или pH градиенты. Как альтернатива, сама химера может быть связана с твердой подложкой, причем связывание и элюирование выполняют, как выше. Химеры могут использоваться *in vivo*, чтобы регулировать воспалительные реакции, включая острые фазовые реакции, такие как амилоидный белок А сыворотки (SAA), С-реактивный белок (CRP) и т.п. Химеры с высоким сродством связывания применяются парентерально (например, внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекцией). Циркулирующие молекулы связывают лигандом и очищают от кровообращения нормальными физиологическими процессами. Для использования в анализах химеры связывают с подложкой через область Fc и используют в формате ELISA.

Чтобы помочь в изоляции полипептидов по настоящему изобретению, может преимущественно использоваться система анализа, которая использует лигандсвязывающий рецептор (или антитело, один член пары комплемент/антикомплемента) или его фрагмент, и коммерчески доступный биосенсорный инструмент (BIAcore, Pharmacia Biosensor, Piscataway, NJ). Такой рецептор, антитело, член пары комплемент/антикомплемента или фрагмент иммобилизируют на поверхности рецепторного чипа. Использование этого инструмента раскрыто Karlsson, J. *Immunol. Methods*, 145:229-40, 1991 и Cunningham и Wells, J. *Mol. Biol.*, 234:554-63, 1993. Рецептор, антитело, член или фрагмент ковалентно соединяют, используя аминокислотные или сульфгидрильные группы, с волокнами декстрана, которые прикрепляют к золотой пленке в пределах проточной ячейки. Испытываемый образец пропускают через ячейку. Если лиганд, эпитоп или противоположный член пары комплемент/антикомплемента присутствуют в образце, то он будет связываться с иммобилизованным рецептором, антителом или членом, соответственно вызывая изменение в показателе преломления среды, которое обнаруживается как изменение в поверхностном плазмонном резонансе золотой пленки. Эта система позволяет определение при или вне нормы, из которых может быть вычислено сродство связывания и оценена стехиометрия связывания. Альтернативно, связывание лиганд/рецептор может быть проанализировано, используя SELDI (TM) технологию (CIPHERGEN, Inc., Palo Alto, CA).

Лигандсвязывающие рецепторные полипептиды могут также использоваться в пределах других систем анализа, известных в технике. Такие системы включают анализ Скэтчарда (Scatchard) для определения сродства связывания (см. Scatchard, *Ann. NY Acad. Sci.*, 51: 660-72, 1949) и калориметрический анализ (Cunningham et al., *Science*, 253:545-48, 1991; Cunningham et al., *Science*, 245:821-25, 1991).

Настоящее изобретение далее обеспечивает много других слитых полипептидов и близких мультимерных белков, включающих один или больше слитых полипептидов. Например, растворимый рецепторный полипептид IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/IL-17RA может быть получен как слитый конструктор с димеризирующимся белком, как раскрыто в патентах США № 5155027 и 5567584. Предпочтительные димеризирующиеся белки в этом отношении включают домены константной области иммуноглобулина, например IgG₁ и человеческая легкая цепь k. Растворимые в иммуноглобулине слитые конструкторы по настоящему изобретению могут быть экспрессированы в генно-инженерных клетках, чтобы произвести много мультимерных рецепторных аналогов IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/IL-17RA. Вспомогательные домены могут быть слиты с растворимыми полипептидами по настоящему изобретению, чтобы нацелить их на определенные клетки, ткани или макромолекулы (например, коллаген или клетки, экспрессирующие IL-17F или IL-17A). Полипептиды по настоящему изобретению могут быть слиты с двумя или боль-

ше фрагментами, такими как метка сродства для очистки и доменов нацеливания. Слитые полипептиды могут также включить один или больше сайтов расщепления, особенно между доменов. См., Tuan et al., *Connective Tissue Research*, 34:1-9, 1996.

В бактериальных клетках часто желательно экспрессировать гетерологический белок как слитый белок, чтобы уменьшить токсичность, увеличить стабильность и увеличить регенерацию экспрессированного белка. Например, IL-17RC (или любой полипептид по настоящему изобретению) может быть экспрессирован как слитый белок, включающий полипептид глутатион S-трансферазы. Глутатион S-трансферазные слитые белки обычно растворимы и легко очищаются от продуктов лизиса *E.coli* на колонках иммобилизованного глутатиона. В подобных подходах слитый белок IL-17RC, включающий мальтозасвязывающий полипептидный белок, может быть изолирован на колонке амилозной смолы, в то время как слитый белок, включающий С-конец гена урезанного белка А, может быть очищен, используя IgG-Сефарозу (IgG-Sepharose). Установленные методы экспрессии гетерологического полипептида как слитого белка в бактериальной клетке описаны, например, Williams et al., "Expression of foreign proteins in *E.coli* using plasmid vectors and purification of specific polyclonal antibodies" in *DNA Cloning 2: A Practical Approach*, 2nd Edition, Glover and Hames (eds.), p. 15-58 (Oxford University Press, 1995). Кроме того, доступны коммерческие системы экспрессии. Например, система очистки белков PINPOINT Xa (Promega Corporation; Madison, WI) обеспечивает метод выделения слитого белка, включающего полипептид, который становится биотинилированным во время экспрессии со смолой, которая включает авидин.

Пептидные метки, которые полезны для выделения гетерологических полипептидов, экспрессированных прокариотическими или эукариотическими клетками, включают метки полигистидина (которые обнаруживают сродство к никель-хелатирующей смоле), метки с-тус, кальмомодулинсвязывающий белок (выделенный кальмомодулин-афинной хроматографией), вещество Р, метка RYIRS (которая связывается с антителами анти-RYIRS), метка Glu-Glu и метка FLAG (которая связывается с антителами анти-FLAG); см., например, Luo et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 329:215 (1996), Morganti et al., *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 23:67 (1996), и Zheng et al., *Gene*, 186:55 (1997). Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие такие пептидные метки, доступны, например, от Sigma-Aldrich Corporation (St. Louis, MO).

Другая форма слитого белка включает полипептид по настоящему изобретению и константную область тяжелой цепи иммуноглобулина, обычно фрагмент Fc, который содержит два или три домена константной области и область стержня, но испытывают недостаток в переменной области. В качестве иллюстрации, Chang et al., патент США № 5723125 описывает слитый белок, включающий человеческий интерферон и фрагмент Fc человеческого иммуноглобулина. С-конец интерферона связывается с N-концом фрагмента Fc пептидным линкером. Пример пептидного линкера представляет собой пептид, включающий прежде всего инертную последовательность Т-клетки, которая иммунологически инертна. Типичный пептидный линкер имеет аминокислотную последовательность GGS GG SGGGG SGGGG S (последовательность SEQ ID NO:9). В этом слитом белке иллюстративный фрагмент Fc представляет собой человеческую цепь $\gamma 4$, которая устойчива в растворе и имеет небольшую или не имеет никакой комплементактивирующей активности. Соответственно настоящее изобретение рассматривает IL-17RC или слитой белок iL-17RC/iL-17RA, который включает IL-17RC или фрагмент IL-17RC и IL-17RA и человеческий фрагмент Fc, в котором С-конец остатка IL-17RC присоединен к N-концу фрагмента Fc через пептидный линкер, такой как пептид, включающий, по меньшей мере, участок аминокислотной последовательности SEQ ID NO:2, 5 или 21. Как фрагмент IL-17RC, так и IL-17RA могут быть внеклеточным доменом или любым их фрагментом. Например, слитый белок может включать аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3 и фрагмент Fc (например, человеческий фрагмент Fc) (последовательность SEQ ID NO:64). Другим примером такого слитого белка является вариант 1454 (последовательности SEQ ID NO:157 и 158), который включает экзоны 1-6 человеческого IL-17RA и 8-16 человеческого IL-17RCx1, слитые с Fc5 (последовательности SEQ ID NO:179 и 180). Вариант 1454 также имеет нативный сигнальный пептид из человеческого IL-17RA. Fc10, или любой эквивалент, известный в технологии, может также применяться вместо Fc5.

В другом варианте слитый белок по настоящему изобретению включает последовательность IgG, компонент IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/iL-17RA, ковалентно соединенный с аминным концом последовательности IgG, и сигнальный пептид, который ковалентно соединен с аминным концом компонента IL-17RC или IL-17RA, в котором последовательность IgG состоит из следующих элементов в следующем порядке: область стержня, домен CH₂ и домен CH₃. Соответственно последовательность IgG не имеет домен CH₁. Эти компоненты должны показать биологическую активность, как описано здесь, такую как способность связываться с IL-17A и (или) IL-17F. Этот общий подход к производству слитых белков, которые включают участки антитела и неантитела, был описан LaRochelle et al., EP 742830 (WO 95/21258).

Слитые белки, включающие компоненты IL-17RC или IL-17RC/iL-17RA и фрагмент Fc, могут использоваться, например, как инструмент анализа *in vitro*. Например, наличие IL-F в биологическом образце может быть обнаружено, используя слитый белок IL-17RC-иммуноглобулин, в котором компонент IL-17RC используется, чтобы связать лиганд, а макромолекула, такая как белок А или анти-Fc антитело, используется, чтобы связать слитый белок с твердой подложкой. Такие системы могут использоваться,

чтобы идентифицировать агонисты и антагонисты, которые влияют на связывание лигандов семейства IL-17, например IL-17F или как IL-17A, так и IL-17F, с рецептором.

Настоящее изобретение далее обеспечивает много других слитых полипептидов. Например, часть или весь домен, придающий желательную биологическую функцию (например, связывание IL-17A), может быть добавлен к участку IL-17RC с функционально эквивалентным доменом от другого члена семейства цитокиновых рецепторов (т.е. IL-17RA), чтобы создать отличающуюся молекулу (т.е. IL-17RC/IL-17RA). Слитые полипептиды могут экспрессироваться в рекомбинантных клетках-хозяевах, чтобы произвести многие из этих слитых аналогов. Полипептиды IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/IL-17RA могут быть слиты с двумя или больше компонентами или доменами, такими как метки сродства для очистки и нацеливания домена. Слитые полипептиды могут также включать один или больше сайтов расщепления, особенно между доменами; см., например, Tuan et al., *Connective Tissue Research*, 34:1-9, 1996.

Слитые белки могут быть получены способами, известными специалистам в технологии, получая каждый компонент слитого белка и химически соединяя их. Альтернативно, полинуклеотид, кодирующий оба компонента слитого белка в подходящей рамке считывания, может быть произведен, используя известные методики, и экспрессирован методами, описанными здесь. Общие методы ферментативного и химического расщепления слитых белков описаны, например, Ausubel (1995) на страницах от 16-19 до 16-25.

Домены, связывающие IL-17RC и (или) IL-17RA, могут быть далее характеризованы физическим анализом структуры, определенной такими методами, как ядерный магнитный резонанс, кристаллография, электронная дифракция или маркировка фотосродства, в соединении с мутацией предполагаемых аминокислот контактного сайта агонистов лиганда; см., например, de Vos et al., *Science*, 255:306 (1992), Smith et al., *J. Mol. Biol.*, 224:899 (1992), и Wlodaver et al., *FEBS Lett.*, 309:59 (1992).

Настоящее изобретение также рассматривает химически измененные композиции IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, в которых полипептид связан с полимером. Иллюстративные полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA представляют собой растворимые полипептиды, у которых нет функционального трансмембранного домена, такого как полипептид, состоящий из аминокислотных остатков последовательности SEQ ID NO:3 или X. Как правило, полимер растворим в воде так, что конъюгат не осаждается в водной среде, такой как физиологическая среда. Примером подходящего полимера является тот, который был изменен так, чтобы иметь единственную реакционноспособную группу, такую как активная сложноэфирная группа для ацилирования, или альдегидная группа для алкилирования. Таким образом, степень полимеризации можно управлять. Примером реакционноспособного альдегида является полиэтиленгликоль пропиональдегид или его моно(C₁-C₁₀)алкокси или арилокси производные (см., например, Harris, et al., патент США № 5252714). Полимер может быть разветвленным или неразветвленным. Кроме того, смесь полимеров может использоваться, чтобы производить конъюгаты IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA.

Конъюгаты по настоящему изобретению, применяемые в терапии, могут включать фармацевтически приемлемые водорастворимые полимерные компоненты. Подходящие водорастворимые полимеры включают полиэтиленгликоль (ПЭГ), монометокси-ПЭГ, моно(C₁-C₁₀)алкокси-ПЭГ, арилокси-ПЭГ, поли(N-винилпирролидон)-ПЭГ, трезилмонометокси-ПЭГ, ПЭГ-пропиональдегид, бисукцинимидилкарбонат-ПЭГ, гомополимеры пропиленгликоля, сополимер пропиленоксид/этиленоксид, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт, декстран, целлюлоза, или другие основанные на углеводах полимеры. Подходящий ПЭГ может иметь молекулярный вес от приблизительно 600 до приблизительно 60000, включая, например, 5000, 12000, 20000 и 25000. Конъюгат IL-17RC может также включать смесь таких водорастворимых полимеров.

Один пример конъюгата IL-17RC включает компонент IL-17RC (или компонент IL-17RC/IL-17RA) и полиалкилоксидный компонент, присоединенный к N-концу компонента IL-17RC. ПЭГ представляет собой один подходящий полиалкилоксид. В качестве иллюстрации, IL-17RC (или IL-17RC/IL-17RA) может модифицироваться ПЭГ процессом, известным как "ПЭГилирование". ПЭГилирование IL-17RC может быть выполнено любой из реакций ПЭГилирования, известных в технологии (см., например, EP 0154316, Delgado et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 9:249 (1992), Duncan and Spreafico, *Clin. Pharmacokinetics*, 27:290 (1994) и Francis et al., *Int. J. Hematol.*, 68:1 (1998)). Например, ПЭГилирование может быть выполнено реакцией ацилирования или реакцией алкилирования реакционноспособной молекулой полиэтиленгликоля. В альтернативном подходе конъюгаты IL-17RC образуют конденсацией активированного ПЭГ, в котором концевую гидроксильную или аминогруппу ПЭГ заменяли активированным линкером (см., например, Karasiewicz et al., патент США № 5382657).

ПЭГилирование ацилированием обычно требует реакции активного сложноэфирного производного ПЭГ с полипептидом IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Примером активированного сложного эфира ПЭГ является ПЭГ, эстерифицированный N-гидроксисукцинимидом. Как используется здесь, термин "ацилирование" включает следующие типы связей между IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA и водорастворимым полимером: амид, карбамат, уретан, и т.п. Методы получения ПЭГилированных IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA ацилированием будут обычно включать стадии (а) реакции полипептида IL-17RC или IL-

IL-17RC/TL-17RA с ПЭГ (таким как реакционноспособный сложный эфир альдегидного производного ПЭГ) в условиях, при которых одна или больше групп ПЭГ присоединяются к IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, и (b) получения продукта(ов) реакции. Обычно, оптимальные условия реакции для реакций ацилирования будут определяться на основе известных параметров и желательных результатов. Например, чем больше отношение ПЭГ:IL-17RC (или ПЭГ:IL-17RC/IL-17RA), тем больше процент полиПЭГилированного продукта IL-17RC (или IL-17RC/IL-17RA).

Продукт ПЭГилирования ацилированием обычно представляет собой продукт полиПЭГилирования, в котором ϵ -аминогруппы лизина ПЭГилированы через ацильную линкерную группу. Примером соединяющей связи является амидная связь. Как правило, результатный IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA будет по меньшей мере на 95% моно-, ди- или трипэгилирован, хотя некоторые частицы с более высокой степенью ПЭГилирования могут быть получены в зависимости от условий реакции. ПЭГилированные частицы могут быть отделены от неконъюгированных полипептидов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, используя стандартные методы очистки, такие как диализ, ультрафильтрация, хроматография ионного обмена, афинная хроматография и т.п.

ПЭГилирование алкилированием обычно включает реакцию концевого альдегидного производного ПЭГ с IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA в присутствии восстановителя. Группы ПЭГ могут крепиться к полипептиду через группу $-\text{CH}_2\text{NH}$.

Дериватизация через восстановительное алкилирование, чтобы произвести продукт моноПЭГилирования, использует различающуюся реакционноспособность различных типов первичных аминогрупп, доступных для дериватизации. Как правило, реакцию выполняют при pH, который позволяет использовать разницу в pKa между ϵ -аминогруппой остатков лизина и α -аминогруппой N-концевого остатка белка. Такой селективной дериватизацией управляют присоединением водорастворимого полимера, который содержит реакционноспособную группу, такую как альдегид, к белку. Конъюгация с полимером встречается, главным образом, у N-конца белка без значительной модификации других реакционноспособных групп, таких как аминогруппы боковой цепи лизина. Настоящее изобретение обеспечивает существенно гомогенные препараты монополимерных конъюгатов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA.

Восстановительное алкилирование, чтобы произвести существенно гомогенную популяцию монополимерных молекул конъюгатов IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA, может включать стадии (a) реакции полипептида IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA с реакционноспособным ПЭГ в условиях восстановительного алкилирования при pH, подходящем, чтобы разрешить селективную модификацию α -аминогрупп амино концов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, и (b) получения продукта(ов) реакции. Восстановитель, применяемый в восстановительном алкилировании, должен быть устойчивым в водном растворе и быть в состоянии восстанавливать только основания Шиффа, образующиеся в начальном процессе восстановительного алкилирования. Иллюстративные восстановители включают боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, диметиламинборан, триметиламинборан и пиридинборан.

Для существенно гомогенной популяции монополимерных конъюгатов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA условия реакции восстановительного алкилирования являются условиями, которые допускают селективное прикрепление водорастворимого полимерного компонента к N-концу IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Такие условия реакции обычно предусматривают разницу pKa между аминогруппами лизина и α -аминогруппами N-конца. Также pH влияет на отношение полимера к белку, который применяется. В общем, чем ниже pH, тем больший избыток полимера к белку будет желателен, потому что N-концевая α -группа менее реакционноспособна, и тем больше полимера требуется, чтобы достигнуть оптимальных условий. Если pH более высок, отношение полимер:IL-17RC (или полимер:IL-17RC/IL-17RA) не должно быть столь большим, потому что доступно больше реакционноспособных групп. Как правило, pH будет находиться в пределах диапазона 3-9 или 3-6. Этот метод может применяться для получения гомодимерных, гетеродимерных или мультимерных растворимых рецепторных конъюгатов, включающих IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA.

Другим фактором для рассмотрения является молекулярная масса водорастворимого полимера. Обычно, чем выше молекулярная масса полимера, тем меньше число молекул полимера, которые могут быть присоединены к белку. Для реакций ПЭГилирования типичная молекулярная масса составляет от приблизительно 2 до приблизительно 100 кДа, от приблизительно 5 до приблизительно 50 кДа или от приблизительно 12 до приблизительно 25 кДа. Молярное отношение водорастворимого полимера к IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA обычно будет в интервале от 1:1 до 100:1. Как правило, молярное отношение водорастворимого полимера к IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA будет от 1:1 до 20:1 для полиПЭГилирования и от 1:1 до 5:1 для моноПЭГилирования.

Известны общие методы получения конъюгатов, включающих полипептид и водорастворимые полимерные компоненты; см., например, Karasiewicz et al., патент США № 5382657, Greenwald et al., патент США № 5738846, Nieforth et al., Clin. Pharmacol Ther., 59:636 (1996), Monkarsh et al., Anal. Biochem., 247:434 (1997). Этот метод может применяться для получения гомодимерных, гетеродимерных или мультимерных растворимых рецепторных конъюгатов, включающих IL-17RC.

Настоящее изобретение рассматривает препараты, включающие пептид или полипептид, такой как растворимый рецептор или антитело, описанные здесь. Такие препараты могут далее включать носитель. Носитель может быть обычным органическим или неорганическим носителем. Примеры носителей включают воду, буферный раствор, спирт, пропиленгликоль, макрогол, сезамовое масло, кукурузное масло и т.п.

G) Выделение полипептидов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA.

Полипептиды по настоящему изобретению могут быть очищены по меньшей мере до приблизительно 80%-ной чистоты, по меньшей мере до приблизительно 90%-ной чистоты, по меньшей мере до приблизительно 95%-ной чистоты или больше чем 95%, такой как 96, 97, 98%, или больше чем 99%-ная чистота относительно загрязняющих макромолекул, особенно других белков и нуклеиновых кислот, и освобождены от инфекционных и пирогенных средств. Полипептиды по настоящему изобретению могут также быть очищены до фармацевтически чистого состояния, которое больше чем чистота 99,9%. В определенных препаратах очищенный полипептид существенно освобожден от других полипептидов, особенно других полипептидов животного происхождения.

Фракционирование и (или) обычные методы очистки могут применяться, чтобы получить препараты IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, очищенные из природных источников (например, человеческих тканевых источников), синтетические полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, рекомбинантные полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA и слитые полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, очищенные от рекомбинантных клеток-хозяев. В общем, осаждение сульфатом аммония и кислотой или хаотропная экстракция могут использоваться для фракционирования образцов. Типичные стадии очистки могут включать гидроксипатит, эксклюзионную хроматографию, жидкостную хроматографию с программированием потока (FPLC) и высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенными фазами. Подходящие хроматографические среды включают дериватизованные декстраны, агарозу, целлюлозу, полиакриламид, специальные кварцы и т.п. Производные целлюлозы (PEI, DEAE, QAE и Q производные) являются подходящими. Типичные хроматографические среды включают среды, дериватизированные фенильными, бутильными или октильными группами, такие как Phenyl-Sepharose FF (Pharmacia), Toyopearl butyl 650 (Toso Haas, Montgomeryville, PA), Octyl-Sepharose (Pharmacia) и т.п.; или полиакриловые смолы, такие как Amberchrom CG 71 (Toso Haas) и т.п. Подходящие твердые подложки включают стеклянные гранулы, смолы, на основе оксида кремния, гранулы агарозы, сшитые гранулы агарозы, гранулы полистирола, смолы сшитого полиакриламида и т.п., которые нерастворимы в условиях, в которых они должны использоваться. Эти подложки могут быть модифицированы реакционноспособными группами, которые позволяют закрепление белков аминокислотными группами, карбоксильными группами, сульфгидрильными группами, гидроксигруппами и (или) углеводными фрагментами.

Примеры химического сочетания включают активацию бромциана, активацию N-гидроксисукцинимидом, активацию эпоксида, сульфгидрильную активацию, активацию гидразида и карбокси и аминокислотные производные для карбодимидного сочетания. Эти и другие твердые среды известны и широко используются в технологии и доступны от коммерческих поставщиков. Выбор определенного метода для выделения и очистки полипептида - вопрос обычного дизайна и определяется частично свойствами выбранной подложки; см., например, Affinity Chromatography: Principles & Methods (Pharmacia LKB Biotechnology, 1988), и Doonan, Protein Purification Protocols (Humana Press, 1996).

Дополнительные изменения в выделении и очистке IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть разработаны специалистами в технологии.

Полипептиды по настоящему изобретению могут также быть изолированы эксплуатацией определенных свойств. Например, адсорбционная хроматография с иммобилизованными ионами металлов (IMAC) может применяться, чтобы очистить богатые гистидином белки, включая белки, которые содержат полигистидиновые метки. Кратко, гель сначала загружают ионами двухвалентных металлов, чтобы образовать хелаты (Sulkowski, Trends in Biochem., 3:1 (1985)). Богатые гистидином белки будут адсорбироваться на этой матрице с разным сродством, в зависимости от используемого металлического иона, и будут элюироваться конкурентной элюцией, понижающей pH, или используя сильные хелатирующие агенты. Другие методы очистки включают очистку гликозилированных белков лектин-афинной хроматографией и ионообменной хроматографией (M. Deutscher (ed.), Meth. Enzymol., 182:529 (1990)). В пределах дополнительных вариантов изобретения слияние полипептида интереса и метки сродства (например, мальтозасвязывающий белок, домен иммуноглобулина) может быть использовано, чтобы облегчить очистку. Кроме того, лигандсвязывающие свойства растворимых полипептидов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA по настоящему изобретению могут эксплуатироваться для очистки, например, растворимых IL-17RC-содержащих рецепторов; например, при использовании афинной хроматографии, в которой лиганд IL-17F связывают с колонкой, а IL-17RC-содержащий рецептор связывается и затем элюируется, используя стандартные методы хроматографии.

Полипептиды IL-17RC, IL-17RA или IL-17RC/IL-17RA либо их фрагменты могут также быть получены через химический синтез, как описано выше. Эти полипептиды могут быть мономерами или мультимерами; гликозилированными или негликозилированными; ПЭГилированными или неПЭГилированными; и могут включать или не включать начальный остаток аминокислоты метионина.

Н) Продукция антител к белкам IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA.

Антитела к IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть получены, например, используя продукт вектора экспрессии IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA или IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, изолированный из естественного источника, как антиген. Особенно полезны антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, способные "связываться специфично" с IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Антитела, как полагают, являются специфически связывающими, если антитела показывают по меньшей мере одно из следующих двух свойств: (1) антитела связываются с IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA при пороговом уровне связывающей активности и (2) антитела значительно не реагируют перекрестно с полипептидами, близкими к IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA.

Что касается первой особенности, антитела специфично связываются, если они связываются с полипептидом IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, пептидом или эпитопом со сродством связывания (K_a) $10^6 M^{-1}$ или больше, предпочтительно $10^7 M^{-1}$ или больше, более предпочтительно $10^8 M^{-1}$ или больше и наиболее предпочтительно $10^9 M^{-1}$ или больше. Сродство связывания антитела может быть легко определено специалистом в технологии, например Скэтчард-анализом (Scatchard, Ann. NY Acad. Sci., 57:660 (1949)). Относительно второй особенности антитела значительно не реагируют перекрестно с близкими полипептидными молекулами, например, если они обнаруживают IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, но не теперь известные полипептиды, используя стандартный Вестерн-блоттинг анализ. Примеры известных близких полипептидов включают известные цитокиновые рецепторы.

Антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA могут быть произведены, используя антигенные эпитопнесущие пептиды и полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Антигенные эпитопнесущие пептиды и полипептиды по настоящему изобретению содержат последовательность по меньшей мере 10, или от 15 до приблизительно 30 аминокислот, содержащихся в последовательностях SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 или другой аминокислотной последовательности, раскрытой здесь. Однако пептиды или полипептиды, включающие больший участок аминокислотной последовательности по изобретению, содержащий от 30 до 50 аминокислот, или любой длины, включая всю аминокислотную последовательность полипептида по изобретению, также полезны для индуцирования антител, которые связываются с IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA. Желательно, чтобы аминокислотная последовательность эпитопнесущего пептида выбиралась так, чтобы обеспечить существенную растворимость в водных растворителях (т.е. последовательность включает относительно гидрофильные остатки, в то время как гидрофобных остатков обычно избегают). Кроме того, аминокислотные последовательности, содержащие остатки пролина, могут также быть желательными для продукции антитела.

Как иллюстрация, потенциальные антигенные сайты в IL-17RC идентифицировались, используя метод Джеймсона-Вулфа (Jameson and Wolf, CABIOS, 4:181 (1988)), как осуществлено в соответствии с программой PROTEAN (версия 3.14), LASERGENE (DNASTAR; Madison, WI). Параметры по умолчанию использовались в этом анализе.

Метод Джеймсона-Вулфа предсказывает потенциальные антигенные детерминанты, комбинируя шесть главных подпрограмм для белкового структурного прогноза. Кратко, сначала использовался метод Хоппа-Вудса (Hopp et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 75:3824 (1981)), чтобы идентифицировать аминокислотные последовательности, представляющие области самой большой местной гидрофильности (параметр: семь усредненных остатков). Во второй стадии применяли метод Эмини, Emimi et al., J. Virology, 55:836 (1985), чтобы вычислить поверхностные вероятности (параметр: поверхностный порог решения $(0,6)=1$). В-третьих, применяли метод Карплюс-Шульца, Karplus and Schultz, Naturwissenschaften, 72:212 (1985), чтобы предсказать гибкость цепи скелета (параметр: порог гибкости $(0,2)=1$). В четвертой и пятой стадиях анализа вторичные прогнозы структуры применяли к данным, используя методы Чоу-Фасмана, Chou, "Prediction of Protein Structural Classes from Amino Acid Composition", in Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation, Fasman (ed.), p. 549-586 (Plenum Press, 1990), и Гарнье-Робсона, Garnier et al., J. Mol. Biol., 120:97 (1978) (параметры Чоу-Фасмана: таблица конформаций=64 белка; пороговая α -область=103; пороговая β -область=105; параметры Гарнье-Робсона: α и β константы решения=0). В шестой подпрограмме параметры гибкости и факторы доступности гидрофобность/растворитель были объединены, чтобы определить величину поверхности контура, обозначаемую как "антигенный индекс." Наконец, функцию уширения пика применяли к антигенному индексу, который уширяет главные поверхностные пики добавлением 20, 40, 60 или 80% соответствующей величины пика, чтобы объяснить дополнительную свободную энергию, полученную из подвижности поверхностных областей относительно внутренних областей. Это вычисление не было применено, однако, ни к какому главному пику, который находится в спиральной области, так как спиральные области имеют тенденцию быть менее гибкими. Профили гидрофильности Хоппа-Вудса могут применяться, чтобы определить области, у которых есть самый антигенный потенциал в пределах последовательности SEQ ID NO:3 (Hopp et al., Proc. Nat'l Acad. Sci., 78:3824-3828, 1981; Hopp, J. Immun. Meth., 88:1-18, 1986 и Triquier et al., Protein Engineering, 11:153-169, 1998). Профиль основан на скользящем окне с шестью остатками. Скрытые остатки G, S и T и доступные остатки H, Y и W были проигнорированы. Кроме того, антигенные эпитопы IL-17RC в пределах последовательности SEQ ID NO:3, как предсказано схемой Джеймсона-Вулфа, например, используя программу DNASTAR Protean (DNASTAR, Inc., Madison, WI), служат пред-

почтительными антигенными эпитопами и могут быть определены специалистом в технологии. Такие антигенные эпитопы включают (1) аминокислотные остатки 73-82 последовательности SEQ ID NO:3; (2) аминокислотные остатки 95-104 последовательности SEQ ID NO:3; (3) аминокислотные остатки 111-119 последовательности SEQ ID NO:3; (4) аминокислотные остатки 179-186 последовательности SEQ ID NO:3; (5) аминокислотные остатки 200-205 последовательности SEQ ID NO:3; (6) аминокислотные остатки 229-236 последовательности SEQ ID NO:3; (7) аминокислотные остатки 264-268 последовательности SEQ ID NO:3 и (8) аминокислотные остатки 275-281 последовательности SEQ ID NO:3. Настоящее изобретение рассматривает использование любого из антигенных пептидов от X до Y, чтобы произвести антитела к IL-17RC, или как инструмент скрининга или идентификации нейтрализующих моноклональных антител по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также рассматривает полипептиды, включающие по меньшей мере один из антигенных пептидов от X до Y. Настоящее изобретение рассматривает использование любых антигенных пептидов или эпитопов, описанных здесь, чтобы произвести антитела к IL-17RC, также как идентифицировать и произвести скрининг моноклональных антител анти-IL-17RC, которые являются нейтрализующими и которые могут связывать, блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать активность IL-17F и IL-17A (индивидуально или вместе).

Кроме того, подходящие антигены также включают полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, включающие цитокинесвязывающие IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, или внеклеточный домен, раскрытый выше, в комбинации с другим цитокиновым внеклеточным доменом, таким как домен цитокинового рецептора класса I или II, такой как домены, которые могут образовать растворимые гетеродимерные или мультимерные полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA и т.п.

Поликлональные антитела к рекомбинантному белку IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или к IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, выделенному из природных источников, могут быть получены, используя методы, известные специалистам в технологии; см., например, Green et al., "Production of Polyclonal Antisera" in *Immunochemical Protocols* (Manson, ed.), p. 1-5 (Humana Press, 1992), и Williams et al., "Expression of foreign proteins in E.coli using plasmid vectors and purification of specific polyclonal antibodies" in *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), p. 15 (Oxford University Press, 1995). Иммуногенность полипептида IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA может быть увеличена с помощью стимулятора, такого как квасцы (гидроксид алюминия) или полного или неполного стимулятора Freund's. Полипептиды, полезные для иммунизации, также, включают слитые полипептиды, такие как слияния IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или их участка с полипептидом иммуноглобулина или с мальтозасвязывающим белком. Полипептидный иммуноген может быть молекулой полной длины или ее участком. Если полипептидный участок является "гаптеноподобным", то такой участок может преимущественно присоединяться или связываться с макромолекулярным носителем (таким как хромопротеид KLN, бычий сывороточный альбумин (BSA) или токсин столбняка) для иммунизации.

Хотя поликлональные антитела обычно разводят в животных, таких как лошади, коровы, собаки, цыплята, крысы, мыши, кролики, морские свинки, козы или овцы, антитело анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA по настоящему изобретению может также быть получено из нечеловеческого антитела примата. Общие методы разведения диагностически и терапевтически полезных антител в бабуинах могут быть найдены, например, у Goldenberg et al., международный патент № WO 91/11465, и у Losman et al., *Int. J. Cancer*, 46:310 (1990).

Альтернативно, моноклональные антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть произведены. Моноклональные антитела грызунов к специфическим антигенам могут быть получены методами, известными специалистам в технологии (см., например, Kohler et al., *Nature*, 256:495 (1975), Coligan et al. (eds.), *Current Protocols in Immunology*, Vol. 1, p. 2.5.1-2.6.7 (John Wiley & Sons, 1991) ["Coligan"], Picklesley et al., "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in E.coli" in *DNA Cloning 2: Expression Systems*, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), p. 93 (Oxford University Press, 1995)).

Кратко, моноклональные антитела могут быть получены инъектированием мышей составом, включающим генный продукт IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, проверяя наличие продукции антител удалением образца сыворотки, удалением селезенки, чтобы получить В-лимфоциты, сливая В-лимфоциты с миеломными клетками, чтобы произвести гибридомы, клонируя гибридомы, выбирая позитивные клоны, которые производят антитела к антигену, культивируя клоны, которые производят антитела к антигену, и выделяя антитела из гибридных культур.

Кроме того, антитело анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA по настоящему изобретению может быть получено из человеческого моноклонального антитела. Человеческие моноклональные антитела получают из трансгенных мышей, которые были созданы, чтобы произвести определенные человеческие антитела в ответ на антигенный стимул. В этом методе элементы человеческого локуса тяжелой и легкой цепи вводят в штаммы мышей, полученных из линий стволовых клеток эмбрионов, которые содержат целевые разрушения эндогенных локусов тяжелой и легкой цепей. Трансгенные мыши могут синтезировать человеческие антитела, специфические для человеческих антигенов, а мыши могут использоваться, чтобы производить гибридомы, секретирующие человеческие антитела. Методы получения человеческих антител из трансгенных мышей описаны, например, Green et al., *Nature Genet.*, 7:13 (1994), Lonberg et al.,

Nature, 365:856 (1994) and Taylor et al., Int. Immun. 6:579 (1994).

Моноклональные антитела могут быть выделены и очищены от гибридомных культур многими известными методами. Такие методы выделения включают афинную хроматографию с Protein-A Sepharose, эксклюзионную хроматографию и ионообменную хроматографию (см., например, Coligan на страницах 2.7.1-2.7.12 и страницах 2.9.1-2.9.3; Baines et al., "Purification of Immunoglobulin G (IgG)" in *Methods in Molecular Biology*, Vol. 10, p. 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992)).

Для специфического применения может быть желательно получать фрагменты антител анти-IL-17RC или IL-17RC/TL-17RA. Такие фрагменты антител могут быть получены, например, протеолитическим гидролизом антител. Фрагменты антител могут быть получены расщеплением целых антител пепсином или папаином обычными методами. В качестве иллюстрации, фрагменты антител могут быть произведены ферментативным расщеплением антител пепсином, чтобы обеспечить 5S фрагмент, обозначаемый F(ab')₂. Этот фрагмент может быть далее расщеплен, используя тиоловый восстановитель, чтобы произвести 3.5S Fab' моновалентные фрагменты. Необязательно, реакция расщепления может быть выполнена, используя защитную группу для сульфгидрильных групп, которые образуются при расщеплении дисульфидных связей. Как альтернатива, ферментативное расщепление, используя пепсин, производит два моновалентных Fab фрагмента и фрагмент Fc непосредственно. Эти методы описаны, например, Goldenberg, патент США № 4331647, Nisonoff et al., Arch Biochem. Biophys. 89:230 (1960), Porter, Biochem. J., 73:119 (1959), Edelman et al., in *Methods in Enzymology*, Vol. 1, p. 422 (Academic Press, 1967) и Coligan на страницах 2.8.1-2.8.10 и 2.10.-2.10.4.

Другие методы расщепления антител, таких как отделение тяжелых цепей с получением моновалентных фрагментов легко-тяжелой цепи, дальнейшее расщепление фрагментов, или другие ферментативные, химические или генетические методы, могут также использоваться, пока фрагменты связываются с антигеном, который узнается интактным антителом.

Например, фрагменты Fv включают ассоциацию V_H и V_L цепей. Эта ассоциация может быть нековалентной, как описано Inbar et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 69:2659 (1972). Альтернативно, переменные цепи могут быть связаны межмолекулярным дисульфидным мостиком или поперечно сшиты химическими веществами, такими как глутаральдегид (см., например, Sandhu, Crit. Rev. Biotech., 12:437 (1992)).

Фрагменты Fv могут включать V_H и V_L цепи, которые связаны пептидным линкером. Эти одноцепные антигенсвязывающие белки (scFv) получают, конструируя структурный ген, включающий последовательности ДНК, кодирующие домены V_H и V_L, которые связаны олигонуклеотидом. Структурный ген вставляют в вектор экспрессии, который впоследствии вводят в клетку-хозяина, такую как E.coli. Рекомбинантные клетки-хозяева синтезируют единственную полипептидную цепь с линкерным пептидом, соединяющим два v домена. Методы получения scFvs описаны, например, Whitlow et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2:97 (1991) (также см. Bird et al., Science, 242:423 (1988), Ladner et al., патент США № 4946778, Pack et al., Bio /Technology, 17:1271 (1993), и Sandhu, выше).

В качестве иллюстрации, scFV может быть получен, подвергая лимфоциты воздействию полипептида IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA in vitro и выбирая библиотеки показа антитела в фаге или подобных векторах (например, через использование иммобилизованного или маркированного белка или пептида IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA). Гены, кодирующие полипептиды, имеющие потенциальные домены, связывающие полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, могут быть получены, производя скрининг случайных библиотек пептида, показанных на фаге (показ фага) или на бактериях, таких как E.coli. Нуклеотидные последовательности, кодирующие полипептиды, могут быть получены многими способами, такими как неспецифический мутагенез и случайный синтез полинуклеотида. Эти случайные библиотеки показа пептида могут использоваться, чтобы произвести скрининг пептидов, которые взаимодействуют с известной мишенью, которая может быть белком или полипептидом, таким как лиганд или рецептор, биологическая или синтетическая макромолекула, или органические или неорганические вещества. Методы создания и скрининга таких случайных библиотек показа пептида известны в технологии (Ladner et al., патент США № 5223409, Ladner et al., патент США № 4946778, Ladner et al., патент США № 5403484, Ladner et al., патент США № 5571698, и Kay et al., *Phage Display of Peptides and Proteins* (Academic Press, Inc. 1996)) и случайные библиотеки показа пептида и комплект для проведения скрининга таких библиотек доступны коммерчески, например от CLONTECH Laboratories, Inc. (Альт Palo Alto, CA), Invitrogen Inc. (San Diego, CA), New England Biolabs, Inc. (Beverly, MA) и Pharmacia LKB Biotechnology Inc. (Piscataway, NJ). Скрининг случайных библиотек показа пептида может быть произведен, используя последовательности IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, раскрытые здесь, чтобы идентифицировать белки, которые связываются с IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA.

Другая форма фрагмента антитела представляет собой пептид, кодирующий область, определяющую комплементарность (ООК). Пептиды ООК ("минимальные единицы узнавания") могут быть получены, конструируя гены, кодирующие ООК антител интереса. Такие гены получают, например, при использовании полимеразной цепной реакции, чтобы синтезировать переменную область из РНК клеток, производящих антитела (см., например, Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 2:106 (1991), Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies" in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), p. 166 (Cambridge University Press, 1995),

и Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies", in *Monoclonal Antibodies: Principles and Application*, Birch et al. (eds.), p. 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995)).

Альтернативно, антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть получены из "гуманизированного" моноклонального антитела. Гуманизированные моноклональные антитела произведены, передавая мышинные комплементарные определяющие области из тяжелых и легких переменных цепей мышинового иммуноглобулина в человеческий переменный домен. Типичные остатки человеческих антител затем заменяются в структурных областях мышинных копий. Использование компонентов антител, полученных из гуманизированных моноклональных антител, устраняет потенциальные проблемы, связанные с иммуногенностью мышинных константных областей. Общие методы клонирования переменных доменов мышинового иммуноглобулина описаны, например, Orlandi et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 86:3833 (1989). Методы получения гуманизированных моноклональных антител описаны, например, Jones et al., *Nature*, 321:522 (1986), Carter et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992), Sandhu, *Crit. Rev. Biotech.*, 12:437 (1992), Singer et al., *J. Immunol.*, 150:2844 (1993), Sudhir (ed.), *Antibody Engineering Protocols* (Humana Press, Inc. 1995), Kelley, "Engineering Therapeutic Antibodies" in *Protein Engineering: Principles and Practice*, Cleland et al. (eds.), p. 399-434 (John Wiley & Sons, Inc. 1996), и Queen et al., патент США № 5693762 (1997).

Кроме того, антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или фрагменты антител по настоящему изобретению могут быть ПЭГилированы, используя методы, известные в технологии и описанные здесь.

Поликлональные антиидиотипные антитела могут быть получены иммунизацией животных с антителами анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или фрагментами антител, используя стандартные методы; см., например, Green et al., "Production of Polyclonal Antisera" in *Methods in Molecular Biology: Immunochemical Protocols* (Manson, ed.), p. 1-12 (Humana Press, 1992). Кроме того, см. Coligan на страницах 2.4.1-2.4.7. Альтернативно, моноклональные антиидиотипные антитела могут быть получены, используя антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или фрагменты антител как иммуногены, методами, описанными выше. В качестве другой альтернативы, гуманизированные антиидиотипные антитела или нечеловеческие антиидиотипные антитела примата могут быть получены, используя вышеописанные методы. Методы производства антиидиотипных антител описаны, например, Irie, патент США № 5208146, Greene et al., патент США № 5637677 и Varthakavi и Minocha, *J. Gen. Virol.*, 77:1875 (1996).

Антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть сопряжены с поддающейся обнаружению меткой с получением иммуноконъюгата анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Подходящие поддающиеся обнаружению метки включают, например, радиоизотоп, флуоресцентную метку, хемилюминесцентную метку, ферментную метку, биолюминесцентную метку или коллоидное золото. Методы создания и обнаружения такого определяемого меченого иммуноконъюгата известны специалистам в технологии и описаны более подробно ниже.

Поддающаяся обнаружению метка может быть радиоизотопом, который обнаруживается ауторадиографией. Изотопы, которые особенно полезны для целей настоящего изобретения ^3H , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S и ^{14}C .

Иммуноконъюгаты анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут также быть помечены флуоресцентным составом. Наличие флуоресцентно меченого антитела определяют экспонированием иммуноконъюгата светом подходящей длины волны и обнаружением результирующей флуоресценции. Флуоресцентные метящие составы включают флуоресцеинизотиоциант, родамин, фикоэритрин, фикоцианин, аллофикоцианин, о-фталдегид и флуоресцамин.

Альтернативно, иммуноконъюгаты анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть определяемо мечены сочетанием компонента антитела с хемилюминесцентным соединением. Присутствие хемилюминесцентно меченого иммуноконъюгата определяют, обнаруживая наличие люминесценции, которая возникает в течение химической реакции. Примеры метящих хемилюминесцентных соединений включают люминол, изолюминол, ароматический сложный эфир акридиния, имидазол, соль акридиния и сложный эфир оксалата.

Точно так же биолюминесцентное соединение может применяться, чтобы метить иммуноконъюгаты анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA по настоящему изобретению. Биолюминесценция представляет собой тип хемилюминесценции, найденной в биологических системах, в которых каталитический белок увеличивает эффективность хемилюминесцентной реакции. Присутствие биолюминесцентного белка определяют, обнаруживая наличие люминесценции. Биолюминесцентные соединения, которые полезны для маркировки, включают люциферин, люциферазу и экворин.

Альтернативно, иммуноконъюгаты анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA могут быть определяемо маркированы, связывая компонент антитела анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA с ферментом. Когда конъюгаты анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA-фермент культивируют в присутствии адекватного субстрата, ферментный компонент реагирует с субстратом с получением химического компонента, который может быть обнаружен, например, спектрофотометрическими, флуориметрическими или визуальными средствами. Примеры ферментов, которые могут применяться, чтобы определяемо пометить полиспецифические иммуноконъюгаты, включают β -галактозидазу, глюкозооксидазу, пероксидазу и щелочную фосфатазу.

Специалистам в технологии известны другие подходящие метки, которые могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением. Связывание маркеров с антителами анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA может быть достигнуто, используя стандартные методы, известные в технологии. Типичная методология в этом отношении описана Kennedy et al., Clin. Chim. Acta, 70:1 (1976), Schurs et al., Clin. Chim. Acta, 81:1 (1977), Shih et al., Int'l Cancer, 46:1101 (1990), Stein et al., Cancer Res., 50:1330 (1990) и Coligan, выше.

Кроме того, удобство и универсальность иммунохимического детектирования могут быть увеличены при использовании антител анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, которые сопрягались с авидином, стрептавидином и биотином (см., например, Wilchek et al. (eds.), "Avidin-Biotin Technology" Methods in Enzymology, Vol. 184 (Academic Press, 1990) и Bayer et al., "Immunochemical Applications of Avidin-Biotin Technology" in Methods in Molecular Biology, Vol 10, Manson (ed.), p. 149-162 (The Humana Press, Inc. 1992).

Методы выполнения иммунологических анализов известны; см., например, Cook and Self, "Monoclonal Antibodies in Diagnostic Immunoassays" in Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application, Ritter et al. (eds.), p. 180-208 (Cambridge University Press, 1995), Perry, "The Role of Monoclonal Antibodies in the Advancement of Immunoassay Technology" in Monoclonal Antibodies: Principles and Application, Birch et al. (eds.), p. 107-120 (Wiley-Liss, Inc. 1995) и Diamandis, Immunoassay (Academic Press, Inc. 1996).

Настоящее изобретение также рассматривает комплекты для выполнения иммунологического диагностического анализа на экспрессию гена IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Такие комплекты включают по меньшей мере один контейнер, включающий антитело анти-IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, или фрагмент антитела. Комплект может также включать второй контейнер, включающий один или больше реактивов, способных указывать на присутствие антитела IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или фрагментов антитела. Примеры таких индикаторных реактивов включают поддающиеся обнаружению метки, такие как радиоактивная метка, флуоресцентная метка, хемилюминесцентная метка, ферментная метка, биолюминесцентная метка, коллоидное золото и т.п. Комплект может также включать средство передачи пользователю такое, что антитела IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA или фрагменты антител используются, чтобы обнаружить белок IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Например, письменные инструкции могут заявлять, что приложенное антитело или фрагмент антитела могут использоваться, чтобы обнаружить IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA. Письменный материал может быть нанесен непосредственно на контейнер или письменный материал может быть предоставлен в форме упаковочной вставки.

Терапевтическое применение полипептидов IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA по изобретению.

Аминокислотные последовательности, имеющие растворимую активность IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, могут использоваться, чтобы модулировать иммунную систему, связывая лиганды IL-17A и IL-17F (или по отдельности или вместе) и, таким образом, предотвращая связывание этих лигандов с эндогенным рецептором IL-17RC и (или) IL-17RA. Такие антагонисты, как растворимый IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, могут также использоваться, чтобы модулировать иммунную систему, ингибируя связывание IL-17A и (или) IL-17F с эндогенным рецептором IL-17RC и (или) IL-17RA. Соответственно настоящее изобретение включает использование белков, полипептидов и пептидов, имеющих активность IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA (таких как растворимые полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, полипептидные фрагменты IL-17RC или IL-17RA, аналоги IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, и слитые белки IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA) к субъекту, который испытывает недостаток в адекватном количестве этого полипептида, или который производит избыток IL-17A и (или) IL-17F. Полипептиды по настоящему изобретению (например, растворимый IL-17RC и (или) IL-17RC/IL-17RA) могут также использоваться, чтобы лечить субъекты, которые производят избыток либо IL-17A, IL-17F, IL-17RA, либо IL-17RC. Подходящими субъектами являются млекопитающие, такие как люди. Например, такие растворимые полипептиды полезны в связывании, блокировании, ингибировании, ослаблении, противодействии или нейтрализации IL-17A и IL-17F (или по отдельности или вместе), в лечении воспаления и воспалительных заболеваний, таких как псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, эндотоксинемия, ВБК, СПК, колит, астма, отторжение аллотрансплантата, иммуноопосредованные почечные болезни, гепатобилиарные болезни, рассеянный склероз, атеросклероз, поощрение роста опухоли, или дегенеративная болезнь суставов и другие воспалительные состояния, раскрытые здесь.

В пределах предпочтительных вариантов растворимый рецептор включает IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:3) и мономер, гомодимер, гетеродимер или мультимер, который связывается с, блокирует, ингибирует, уменьшает, противодействует или нейтрализует IL-17F и IL-17A (индивидуально или вместе) *in vivo*. Антитела и полипептиды, связывающиеся с таким мономером, гомодимером, гетеродимером или мультимерами IL-17RC, также служат как антагонисты активности IL-17RC и как антагонисты IL-17A и IL-17F (отдельно или вместе), как описано здесь.

В пределах других предпочтительных вариантов растворимый рецептор включает участки как IL-17RC, так и IL-17RA. Одним таким предпочтительным вариантом является вариант 1454 (последовательности SEQ ID NO:157 и 158), который включает экзоны 1-6 человеческого IL-17RA и 8-16 человеческого IL-17RCx1, слитых с Fc5 (последовательности SEQ ID NO:179 и 180). Вариант 1454 также имеет

нативный сигнальный пептид из человеческого IL-17RA. Fc10 или любой эквивалент, известный в технологии, может также использоваться вместо Fc5.

Кроме того, мы описали здесь, что оба, поликлональное и моноклональное, нейтрализующие антитела анти-IL-17F связываются с, блокируют, ингибируют, уменьшают, противодействуют или нейтрализуют активность IL-17F и IL-17A в клетке, основываясь на нейтрализационном анализе. Анализ тканевого распределения мРНК, соответствующей кДНК IL-17RC, показал, что мРНК гена IL-17RC сильно экспрессируется в щитовидной железе, надпочечнике, простате и тканях печени и экспрессируется в меньшей степени в сердце, тонкой кишке, желудке и тканях трахеи. В частности, IL-17RC последовательно экспрессируется в не-Т клетках клеточных линий периферической крови, включая моноциты, В-клетки и клетки миелоидного происхождения. Кроме того, мРНК IL-17RC надежно экспрессируется в клеточных линиях, полученных из кожи. Другие клеточные линии, которые экспрессируют IL-17RC, являются всеми 5 из клеточных линий толстой кишки, которые присутствовали во множестве. Напротив, есть небольшая или нет никакой экспрессии в мозге, плаценте, легком, скелетной мышце, почке, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, яичке, яичнике, ободочной кишке, лейкоцитах периферической крови, спинном мозге, лимфатическом узле и костном мозге. Лиганд, с которым связывается IL-17RC (IL-17F и (или) IL-17A), вовлечен в стимулирование воспалительной реакции и вносит вклад в воспалительные заболевания, прежде всего через способность увеличивать продукцию воспалительных медиаторов, включая IL-16, IL-6 и ФНО-альфа, так же как тех медиаторов, которые вовлечены в пролиферацию, созревание и хемотаксис нейтрофилов (рассмотрено у Witowski et al., *Cell. Mol. Life Sci.*, 61:567-579 [2004]).

Таким образом, определенные варианты по настоящему изобретению направлены на использование растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA в качестве антагонистов в воспалительных и иммунопатологических заболеваниях или состояниях, таких как псориаз, псориатический артрит, смещенный дерматит, воспалительные состояния кожи, ревматоидный артрит, ВБК, СПК, болезнь Крона, дивертикулез, астма, панкреатит, диабет 1 типа (IDDM), панкреатический рак, панкреатит, болезнь Граве, рак ободочной кишки и кишечный рак, аутоиммунная болезнь, сепсис, трансплантат органа или костного мозга; воспаление из-за эндотоксемии, травмы, хирургия или инфекции; амилоидоз; спленомегалия; болезнь трансплантат против хозяина; и где желательно торможение воспаления, иммунное подавление, сокращение пролиферации кроветворных, иммунных, воспалительных или лимфоидных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов (включая клетки Th1 и Th2), подавление иммунной реакции на патоген или антиген, или другие случаи, где торможение IL-17F и (или) IL-17A желательно.

Кроме того, растворимые полипептиды IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA полезны, чтобы:

(1) блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать передачу сигналов через IL-17RA или IL-17RC в лечении острого воспаления, воспаления в результате травмы, раны ткани, хирургии, сепсиса или инфекции и хронических воспалительных болезней, таких как астма, воспалительная болезнь кишечника (ВБД), СПК, хронический колит, спленомегалия, ревматоидный артрит, рецидивные острые воспалительные эпизоды (например, туберкулез), и лечения амилоидоза, и атеросклерозе, болезни Кастльмана, астмы и других болезней, связанных с индукцией острофазных реакций;

(2) блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать передачу сигналов IL-17RA или IL-17RC в лечении аутоиммунных болезней, таких как инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗД), рассеянный склероз (РС), системная красная волчанка (СКВ), миастения, ревматоидный артрит, ВБД и СПК, чтобы предотвратить или ингибировать передачу сигналов в иммунных клетках (например, лимфоцитах, моноцитах, лейкоцитах). Блокирование, ингибирование, уменьшение или противодействие передаче сигнала через IL-17RC и (или) IL-17RA, используя полипептиды по настоящему изобретению, может также промотировать болезни поджелудочной железы, почки, гипофиза и нейронных клеток. ИЗД, ИНСД, панкреатит и панкреатический рак могут получать преимущества. IL-17RC и (или) IL-17RA могут служить целью для лечения рака, где антагонист по настоящему изобретению ингибирует рост рака и предназначается для иммуноопосредованного лизиса (Holliger P. and Hoogenboom, H.: *Nature Biotech.*, 16: 1015-1016, 1998). Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могут также быть полезными, чтобы лечить нефропатии, такие как гломерулосклероз, пленчатая невропатия, амилоидоз (который также влияет на почку среди других тканей), почечный артериосклероз, гломерулонефрит различного происхождения, фиброзно-пролиферативные болезни почки, так же как почечную дисфункцию, связанную с СКВ, ИЗД, диабетом II типа (ИНСД), почечными опухолями и другими болезнями;

(3) агонизировать, усиливать, увеличивать или инициировать передачу сигналов через IL-17RA или IL-17RC в лечении аутоиммунных болезней, таких как ИЗД, РС, СКВ, миастения, ревматоидный артрит, СПК и ВБК. Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могут сигнализировать лимфоцитам или другим иммунным клеткам, чтобы дифференцировать, изменять пролиферацию или изменять продукцию цитокинов или белков поверхности клетки, которые повышают качество аутоиммунитета. Конкретно, модуляция реакции клетки Т-хелпера к дополнительной структуре секреции цитокина может отклонять аутоиммунную реакцию, чтобы улучшить течение болезни (Smith JA et al., *J. Immunol.*, 160:4841-4849, 1998). Точно так же агонистические растворимые полипептиды могут использоваться, чтобы передавать сигнал, уничтожать и отклонять иммунные клетки, вовлеченные в астму, аллергию и

атопические болезни. Передача сигналов через IL-17RC и (или) IL-17RA может также принести пользу при болезни поджелудочной железы, почки, гипофиза и нейронных клеток. ИЗД, ИНСД, панкреатит и панкреатический рак могут извлечь выгоду.

Растворимые полипептиды IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, описанные здесь, могут использоваться, чтобы связать, блокировать, ингибировать, уменьшать, противодействовать или нейтрализовать активность IL-17F или IL-17A, по отдельности или вместе, в лечении аутоиммунной болезни, атопической болезни, ИНСД, панкреатита и почечной дисфункции, как описано выше. Растворимая форма IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA может использоваться, чтобы промотировать реакцию антител, опосредованную Т-клетками, и (или) промотировать продукцию IL-4 или других цитокинов лимфоцитами или другими иммунными клетками.

Растворимые полипептиды по настоящему изобретению полезны как антагонисты IL-17A и (или) IL-17F. Такие антагонистические эффекты могут быть достигнуты прямой нейтрализацией или связыванием IL-17A или IL-17F. В дополнение к антагонистическому использованию растворимые рецепторы по настоящему изобретению могут связывать IL-17F или IL-17A и действовать как белки-носители для лиганда, чтобы транспортировать его к различным тканям, органам и клеткам в пределах тела. Также растворимые рецепторы по настоящему изобретению могут быть слиты или соединены с молекулами, полипептидами или химическим компонентами, которые направляют растворимый комплекс лиганд-рецептор к определенному месту, такому как ткань, определенная иммунная клетка или опухоль. Например, при острой инфекции или некоторых раках польза может следовать из индукции воспаления и белков местных острых фазовых реакций под действием IL-17F. Таким образом, растворимые рецепторы по настоящему изобретению могут применяться, чтобы специфично направлять действие IL-17A или IL-17F; см. Cosman, D. *Cytokine*, 5: 95-106, 1993; и Fernandez-Botran, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 9:497-513, 2000.

Воспаление представляет собой защитную реакцию организма, чтобы отразить вторгшееся средство. Воспаление - каскадное событие, которое включает много клеточных и гуморальных медиаторов. С одной стороны, подавление воспалительных реакций может нанести вред иммунитету организма-хозяина; однако, если оставлено без контроля, воспаление может привести к серьезным осложнениям, включая хронические воспалительные болезни (например, псориаз, артрит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительная болезнь кишечника и т.п.), септический шок и полиорганная недостаточность. Важно, что эти разнообразные болезненные состояния имеют общие воспалительные медиаторы. Коллективные болезни, которые характеризуются воспалением, оказывают большое влияние на человеческую заболеваемость и летальность. Поэтому ясно, что противовоспалительные белки, такие как растворимые полипептиды по настоящему изобретению, могли бы иметь критический терапевтический потенциал для обширного количества заболеваний человека и животных, от астмы и аллергии до аутоиммунитета и септического шока.

1. Артрит.

Артрит, включая остеоартрит, ревматоидный артрит, артритические суставы в результате раны и т.п., является общим воспалительным состоянием, которому было бы полезно терапевтическое применение противовоспалительных белков, таких как растворимые полипептиды по настоящему изобретению. Например, ревматоидный артрит (РА) является системным заболеванием, которое повреждает все тело и является одной из самых общих форм артрита. Оно характеризуется воспалением мембраны, выстилающей сустав, что вызывает боль, неподвижность, жар, красноту и набухание. Воспалительные клетки выделяют ферменты, которые могут расщеплять кости и хрящи. В результате ревматоидного артрита воспаленная выстилка сустава, синовиальная оболочка, может вторгаться и повреждать кости и хрящи, приводя к разрушению сустава и сильной боли среди других физиологических эффектов. Пораженный сустав может терять свою форму и выравнивание, что приводит к боли и потере подвижности.

Ревматоидный артрит (РА) является иммунно-опосредованной болезнью, в частности, охарактеризованной воспалением и последующим повреждением ткани, приводящими к тяжелой инвалидности и повышенной летальности. Много цитокинов производится локально в ревматоидных суставах. Многочисленные исследования продемонстрировали, что IL-1 и TNF-альфа, два прототипических провоспалительных цитокина, играют важную роль в механизмах, вовлеченных в синовиальное воспаление и в прогрессирующее разрушение суставов. Действительно, назначение ингибиторов TNF-альфа и IL-1 больным РА приводило к резкому улучшению клинических и биологических симптомов воспаления и снижению радиологических симптомов эрозии кости и деструкции хряща. Однако несмотря на эти ободряющие результаты, значительный процент больных не реагирует на эти средства, что позволяет предполагать, что другие медиаторы также вовлечены в патофизиологию артрита (Gabav, *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2 (2): 135-149, 2002). Одним из этих медиаторов могут быть IL-17A или IL-17F, а также молекула, которая связывает или ингибирует активность IL-17F или IL-17A, такая как растворимый IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, может служить ценным терапевтическим средством, чтобы уменьшать воспаление в ревматоидном артрите и других артритических заболеваниях.

Есть несколько животных-моделей ревматоидного артрита, известных в технологии. Например, в модели коллагениндуцированного артрита (КИА) у мышей развивается хронический воспалительный

артрит, который близко напоминает человеческий ревматоидный артрит. Так как КИА имеет подобные иммунологические и патологические особенности с РА, это делает его идеальной моделью для скрининга потенциальных человеческих противовоспалительных соединений. Модель КИА является известной моделью в мышцах, которая зависит как от иммунной реакции, так и от воспалительной реакции, чтобы иметь место. Иммунная реакция включает взаимодействие В-клеток и CD4+ Т-клеток в ответ на коллаген, который задан как антиген, и приводит к продукции антиколлагеновых антител. Воспалительная фаза представляет собой результат тканевых реакций от медиаторов воспаления, как следствие некоторых из этих антител, перекрестно-реагирующих с нативным мышечным коллагеном и активирующих каскад комплемента. Преимущество в использовании модели КИА состоит в том, что основные механизмы патогенеза известны. Соответствующие эпитопы Т-клеток и В-клеток на коллагене типа II идентифицированы и различные иммунологические (например, повышенная чувствительность отложенного типа и антитело антиколлагена) и воспалительные (например, цитокины, хемокины и матрикс-разрушающиеся ферменты) параметры, касающиеся иммунно-опосредованного артрита, были определены и могут, таким образом, использоваться, чтобы оценить эффективность испытанных соединений в модели КИА (Wooley, *Curr. Opin. Rheum.* 3:407-20, 1999; Williams et al., *Immunol.*, 89:9784-788, 1992; Myers et al., *Life Sci.*, 61:1861-78, 1997; и Wang et al., *Immunol.*, 92:8955-959, 1995).

Одна группа показала, что антимышиное антитело IL-17 уменьшает симптомы в мышечной модели КИА относительно мышей контроля, таким образом, показывая концептуально, что растворимые полипептиды по настоящему изобретению были бы полезны в лечении человеческой болезни. Назначение единственной мышечно-IL-17-специфической крысиной антисыворотки уменьшало симптомы артрита в животных, когда вводилась профилактически, или после того, как симптомы артрита уже присутствовали в модели (Lubberts et al., *Arthritis Rheum.*, 50:650-9, 2004). Поэтому IL-17RC-Fc или IL-17RC/IL-17RA-Fc может использоваться, чтобы нейтрализовать IL-17A и (или) IL-17F в лечении определенных человеческих болезней, таких как артрит, псориаз, псориатический артрит, эндотоксинемия, воспалительная болезнь кишечника (ВБД), СРК, колит, и других воспалительных состояний, раскрытых здесь.

Назначение растворимых полипептидов по настоящему изобретению, таких как IL-17RC-Fc или другой IL-17RC/IL-17RA растворимый и слитый белки, КИА-модельным мышам применяют, чтобы оценить их использование как антагонистов к IL-17F и IL-17A, чтобы улучшить симптомы и изменить течение болезни. Кроме того, результаты, показывающие ингибирование или нейтрализацию IL-17F и (или) IL-17A растворимыми полипептидами по настоящему изобретению, обеспечили бы доказательство концепта, что другие антагонисты IL-17A или IL-17F могут также использоваться, чтобы улучшить симптомы и изменить течение болезни. Кроме того, так как IL-17A и (или) IL-17F вызывает продукцию IL-1b и ФНО-альфа, оба которые вовлечены в патогенез и прогресс ревматоидного артрита, системное или местное введение этих растворимых полипептидов могут потенциально подавить воспалительную реакцию в РА. Посредством примера и без ограничения, инъекция 10-200 мкг IL-17RC-Fc на мышшь (один - семь раз в неделю в течение до 4 недель, но не ограничиваясь этим, подкожным, внутривентральным или внутримышечным путем введения) может значительно уменьшить показатели болезни (параметр лапы, случай воспаления или болезнь). В зависимости от инициирования введения IL-17RC-Fc (например, до или во время коллагеновой иммунизации, или в любых временных точках после второй коллагеновой иммунизации, включая те временные точки, в которых болезнь уже прогрессировала), IL-17RC может быть эффективным в предотвращении ревматоидного артрита, так же как в предотвращении его развития. Другие потенциальные терапевтические средства включают полипептиды IL-17RC/IL-17RA и т.п.

2. Эндотоксемия.

Наличие в крови эндотоксинов (эндотоксемия) - тяжелое состояние, обычно возникающее от возбудителей инфекции, таких как бактерии, и других средств инфекционных заболеваний, сепсиса, синдрома токсического шока, или в больных с поврежденным иммунитетом, подвергнутых условно-патогенным инфекциям, и т.п. Терапевтически полезные из противовоспалительных белков, таких как растворимые полипептиды по настоящему изобретению, могли бы помочь в предотвращении и лечении эндотоксемии у людей и животных. Эти растворимые полипептиды могли бы служить ценными терапевтическими средствами, чтобы уменьшать воспаление и патологические эффекты в эндотоксемии.

Липополисахарид(ЛПС)-индуцированная эндотоксемия затрагивает многие из провоспалительных медиаторов, которые оказывают патологические эффекты в инфекционных заболеваниях, и ЛПС-индуцированная эндотоксемия в грызунах является широко используемой и приемлемой моделью для изучения фармакологических эффектов потенциальных провоспалительных или иммуномодулирующих средств. ЛПС, произведенный в грамотрицательных бактериях, является главным возбудителем в патогенезе септического шока (Glausner et al., *Lancet*, 338:732, 1991). Шокоподобное состояние может действительно быть вызвано экспериментально единственной инъекцией ЛПС животным. Молекулы, произведенные клетками, отвечающими на ЛПС, могут предназначаться для безвредных организмов прямо или косвенно. Хотя эти биологические реакции защищают организм-хозяина от вторгшихся безвредных организмов, они могут также вызвать вред. Таким образом, массивное возбуждение врожденного иммунитета, имеющее место в результате тяжелой грамотрицательной бактериальной инфекции, приводит к избыточной продукции цитокинов и других молекул и развитию фатального синдрома, синдрома

септического шока, который характеризуется лихорадкой, гипотензией, диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией и полиорганной недостаточностью (Dumitru et al., Cell, 103:1071-1083, 2000).

Эти токсичные эффекты ЛПС, главным образом, относятся к макрофагальной активации, приводящей к выделению многочисленных воспалительных медиаторов. Среди этих медиаторов ФНО, кажется, играет критическую роль, как указывается профилактикой токсичности ЛПС введением нейтрализующих антител анти-ФНО (Beutler et al., Science, 229:869, 1985). Хорошо установлено, что инъекция ЛПС *E.coli* мышам C57B1/6 будет приводить к значительной циркуляции IL-6, TNF-альфа, IL-1 и белков острой фазы (например, SAA), приблизительно 2 ч после инъекции. Токсичность ЛПС, кажется, опосредуется этими цитокинами, поскольку пассивная иммунизация против этих медиаторов может приводить к пониженной летальности (Beutler et al., Science, 229:869, 1985). Потенциал стратегии иммуноинтервенции для профилактики и (или) лечения септического шока включает анти-ФНО mAb, антагонист рецептора IL-1, LIF, IL-10 и ГКСФ.

Введение растворимых полипептидов по настоящему изобретению (пациентам) ЛПС-индуцированной модели может быть использовано, чтобы оценить применение IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, чтобы улучшить симптомы и течение ЛПС-индуцированной болезни. Кроме того, результаты, показывающие ингибирование IL-17F или IL-17A этими растворимыми полипептидами, обеспечили бы доказательство концепта, что другие такие антагонисты могут также использоваться, чтобы улучшить симптомы ЛПС-индуцированной модели и изменять течение болезни. Модель покажет индукцию IL-17F инъекцией ЛПС и потенциальное лечение болезни растворимыми полипептидами. Так как ЛПС вызывает продукцию провоспалительных факторов, возможно вносящих вклад в патологию эндотоксемии, нейтрализацию активности IL-17F или других провоспалительных факторов антагонистом, растворимый полипептид может применяться, чтобы уменьшать симптомы эндотоксемии, такой как отмечена в эндотоксическом шоке.

3. Воспалительная болезнь кишечника (ВБК).

В Соединенных Штатах приблизительно 500000 человек страдают от воспалительной болезни кишечника (ВБК), которая может влиять на либо ободочную кишку и прямую кишку (неспецифический язвенный колит ЯК), либо на обе, тонкую и толстую кишки (болезнь Крона). Патогенез этих болезней неясен, но они включают хроническое воспаление поврежденных тканей. Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могли бы служить ценным терапевтическим средством, чтобы уменьшить воспаление и патологические эффекты при ВБК, ЯК и близких заболеваниях.

Неспецифический язвенный колит (ЯК) является воспалительной болезнью толстой кишки, обычно называемой ободочной кишкой (колон), характеризующейся воспалением и образованием язв слизистой оболочки или самой внутренней выстилки ободочной кишки. Это воспаление заставляет ободочную кишку часто пустеть, приводя к диарее. Симптомы включают послабление кишечника и ассоциированные абдоминальные схватки, лихорадку и потерю веса. Хотя точная причина ЯК неизвестна, недавнее исследование предполагает, что естественная защита организма действует против белков в теле, которые организм считает чужеродными ("аутоиммунная реакция"). Возможно, потому что они напоминают бактериальные белки в кишке, эти белки могут или спровоцировать, или стимулировать воспалительный процесс, который начинает разрушать выстилку ободочной кишки. Поскольку выстилка ободочной кишки разрушается, язвы выделяют слизь, гной и кровь. Болезнь обычно начинается в ректальной области и может, в конечном счете, распространяться на всю толстую кишку. Повторные эпизоды воспаления приводят к утолщению стен (толстой) кишки и прямой кишки рубцовой тканью. Омертвление ткани ободочной кишки или сепсис может встречаться при тяжелой болезни. Симптомы неспецифического язвенного колита изменяются по серьезности, их начало может быть постепенным или внезапным. Приступы могут быть вызваны многими факторами, включая инфекцию дыхательных путей или стресс.

Хотя в настоящее время нет доступного лечения ЯК, лечение сосредоточено на подавлении патологического воспалительного процесса в выстилке ободочной кишки. Лечение, включающее кортикостероиды, иммунодепрессанты (например, азатиопурин (имуран), меркаптопурин и метотрексат) и аминокислоты, доступно для лечения болезни. Однако отдаленное использование иммунодепрессантов, таких как кортикостероиды и азатиопурин (имуран), может закончиться серьезными побочными эффектами, включая утоньшение костей, катаракту, инфекции и эффекты костного мозга и печени. Для больных, у которых текущие методы лечения не успешны, выбор - хирургия. Хирургия включает удаление всей ободочной кишки и прямой кишки.

Есть несколько животных-моделей, которые могут частично воспроизводить хронический неспецифический язвенный колит. Наиболее широко используемой моделью является модель колита, вызванная средством 2,4,6-тринитробензолсульфоновая кислота/этанол (ТНБС), которое вызывает хроническое воспаление и образование язв в ободочной кишке. Когда ТНБС вводят в ободочную кишку восприимчивых мышей через внутриректальную инстилляцию, это вызывает иммунную реакцию, опосредованную Т-клетками, в слизистой оболочке ободочной и толстой кишок, в этом случае приводя к массивному воспалению слизистой оболочки, характеризующемуся плотной инфильтрацией Т-клеток и макрофагов по всей стенке толстой кишки. Кроме того, эта гистопатологическая картина сопровождается клинической картиной: прогрессирующая потеря веса (истощение), кровавая диарея, ректальный пролапс и утолщение

стенок толстой кишки (Neurath et al., Intern. Rev. Immunol., 19:51-62, 2000).

Другая модель колита использует натрийдекстрасульфат (НДС), который вызывает острый колит, проявляющийся кровавой диареей, потерей веса, укорачиванием ободочной кишки и изъязвлением слизистой с инфильтрацией нейтрофила. НДС-вызванный колит характеризуется гистологически инфильтрацией воспалительных клеток в тонкий слой пластинки с лимфоидной гиперплазией, очаговым повреждением крипты и изъязвлением эпителия. Эти изменения, как думают, развиваются из-за токсического влияния НДС на эпителий и фагоцитоз клеток тонкого слоя пластинки и продукцию ФНО-альфа и интерферон-гамма (IFN-гамма). Несмотря на его обычное использование, несколько проблем, касающихся механизмов значимости НДС для человеческой болезни, остаются нерешенными. НДС рассматривается как модель, независимая от Т-клеток, потому что она наблюдается у животных с дефицитом Т-клеток, таких как мыши с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID).

Введение растворимых полипептидов по настоящему изобретению этим моделям ТНБС и НДС может использоваться, чтобы оценить их применение для улучшения симптомов и изменения течения желудочно-кишечного заболевания. Кроме того, результаты, показывающие ингибирование или нейтрализацию IL-17F и (или) IL-17A этими растворимыми полипептидами, обеспечивают доказательство концепта, что они (или подобные молекулы) могут также использоваться, чтобы улучшать симптомы в моделях колит/ВБК и изменять течение болезни.

4. Псориаз.

Псориаз - хроническое состояние кожи, которое поражает больше 7 млн американцев. Псориаз встречается, когда новые клетки кожи растут неправильно, приводя к воспаленным, раздутым и чешуйчатым пятнам кожи, где старая кожа не исчезает достаточно быстро. Пятнистый псориаз, самая общая форма, характеризуется воспаленными пятнами кожи ("поражения"), завершающимися серебристыми белыми чешуйками. Псориаз может ограничиваться несколькими пятнами или включать зоны кожи от умеренных до обширных, появляясь обычно на скальпе, коленях, локтях и туловище. Хотя псориаз очень заметен, он не инфекционная болезнь. Патогенез болезней включает хроническое воспаление поврежденных тканей. Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могли бы служить ценными терапевтическими средствами, чтобы уменьшить воспаление и патологические эффекты в псориазе, других воспалительных кожных заболеваниях, аллергиях кожи и слизистой оболочки, и близких болезнях.

Псориаз является воспалительным нарушением кожи, опосредованным Т-клетками, которое может вызвать значительный дискомфорт. Псориаз - болезнь, для которой нет лечения, поражает людей всех возрастов. Псориаз поражает приблизительно 2% населения Европы и Северной Америки. Хотя люди с умеренным псориазом могут часто управлять своей болезнью местными средствами, больше чем 1 млн пациентов во всем мире нуждается в ультрафиолетовой или системной иммуносупрессивной терапии. К сожалению, неудобство и риски ультрафиолетового излучения и токсичность многих методов лечения ограничивают их долговременное использование. Кроме того, пациенты обычно имеют рецидив псориаза, и в некоторых случаях возвращение болезни, вскоре после остановки иммуносупрессивной терапии.

Растворимые полипептиды настоящего изобретения могут также использоваться в пределах диагностических систем для обнаружения уровней циркуляции IL-17F или IL-17A и в обнаружении IL-17F или IL-17A, связанных с острой фазовой воспалительной реакцией. В пределах близкого варианта растворимые полипептиды по настоящему изобретению могут использоваться, чтобы обнаружить циркуляцию или локально-действующие полипептиды IL-17F или IL-17A. Увеличенные или подавленные уровни лиганда или рецепторных полипептидов могут указывать на патологические состояния, включая воспаление или рак. IL-17F, как известно, вызывает ассоциированную острую фазовую воспалительную реакцию. Кроме того, обнаружение острофазовых белков или молекул, таких как IL-17A или IL-17F, может указывать на хроническое воспалительное состояние в определенных болезненных состояниях (например, астма, псориаз, ревматоидный артрит, колит, ВБК, СРК). Обнаружение таких состояний служит, чтобы помочь в диагнозе болезни, а также помочь врачу в выборе подходящей терапии.

В дополнение к другим моделям болезни, описанным здесь, активность растворимых полипептидов по настоящему изобретению на воспалительной ткани, полученной из человеческих псориазических поражений, может быть измерена, *in vivo* используя мышиную модель с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID). Несколько мышинных моделей были развиты, в который человеческие клетки имплантируют иммунодефицитным мышам (все вместе называется модель ксенотрансплантата); см., например, Cattani AR. and Douglas E., Leuk. Res., 18:513-22, 1994 и Flavell, DJ., Hematological Oncology, 14:67-82, 1996. Так же как в *in vivo* модели ксенотрансплантата для псориаза человеческую псориазическую кожную ткань имплантируют в мышиную модель SCID и стимулируют адекватным антагонистом. Кроме того, другие животные модели псориаза в технологии могут использоваться, чтобы оценить антагонисты IL-17A и IL-17F, такие как человеческие псориазические кожные трансплантаты, имплантированные в мышиную модель AGR129 и стимулированные адекватным антагонистом (например, см., Boyman, O. et al., J. Exp. Med. Онлайн публикация #20031482, 2004, включенная здесь ссылкой). Растворимые полипептиды по настоящему изобретению, которые связывают, блокируют, ингибируют, уменьшают, противодействуют или нейтрализуют активность IL-17F, или как IL-17A, так и IL-17F, являются предпочтительными антагонистами, так же как другие антагонисты IL-17A и IL-17F могут применяться в

этой модели. Точно так же ткани или клетки, полученные из человеческого колита, ВБК, СРК, артрита или других воспалительных поражений, могут использоваться в модели SCID, чтобы оценить противовоспалительные свойства антагонистов IL-17A и IL-17F, описанных здесь.

Методы лечения, разработанные, чтобы отменить, задержать или уменьшать воспаление, используя растворимые полипептиды по настоящему изобретению, могут быть проверены введением (полипептидов) мышам SCID, несущим человеческую воспалительную ткань (например, псориазные поражения и т.п.), или другим моделям, описанным здесь. Эффективность лечения измеряют и статистически оценивают как увеличенный противовоспалительный эффект в пределах леченой популяции в течение долгого времени, используя методы, известные в технологии. Некоторые типичные методы включают, но не ограничиваются ими, измерение, например, в модели псориаза, эпидермальной толщины, количества воспалительных клеток в верхней дерме и степени паракератоза. Такие методы известны в технологии и описаны здесь. Например, см. Zeigler, M. et al., *Lab. Invest.*, 81:1253, 2001; Zollner, T. M. et al., *J. Clin. Invest.*, 109:671, 2002; Yamanaka, N. et al., *Microbiol. Immunol.* 45:507, 2001; Raychaudhuri, S. P. et al., *Br. J. Dermatol.*, 144:931, 2001; Boehncke, W. H. et al., *Arch. Dermatol. Res.* 291:104, 1999; Boehncke, W. H. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 116:596, 2001; Nickoloff, B. J. et al., *Am. J. Pathol.*, 146:580, 1995; Boehncke, W. H. et al., *J. Cutan. Pathol.*, 24:1, 1997; Sugai, J. M. et al., *J. Dermatol. Sci.*, 17:85, 1998; и Villadsen L.S. et al., *J. Clin. Invest.* 112:1571, 2003. Воспаление может также быть проверено в течение долгого времени, используя известные методы, такие как поточная цитометрия (или ПЦР), чтобы количественно определить число воспалительных или пораженных клеток, присутствующих в образце, показатели болезни (потеря веса, диарея, кровотечение из прямой кишки, длина ободочной кишки) для ВБК, показатель болезни лапы и показатель воспаления для модели КИА РА. Например, терапевтические стратегии, адекватные тестированию в такой модели, включают прямое лечение, используя растворимые IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, или другие антагонисты IL-17A и IL-17F (поотдельности или вместе), или близкие конъюгаты или антагонисты, основанные на разрушающем взаимодействии IL-17RC и (или) IL-17RA с соответствующими лигандами.

Псориаз является хроническим воспалительным кожным заболеванием, которое связано с гиперпластическими эпидермальными кератиноцитами и инфильтрацией в мононуклеарные клетки, включающем CD4⁺ Т-клетки памяти, нейтрофилы и макрофаги (Christophers, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 110:199, 1996). В настоящее время полагают, что природные антигены играют значительную роль в иницировании и внесении вклада в патологию болезни. Однако это - потеря толерантности к аутоантигенам, которая, как думают, опосредует патологию псориаза. Дендритные клетки и CD4⁺ Т-клетки, как думают, играют важную роль в представлении и узнавании антигена, который опосредует иммунную реакцию, приводящую к патологии. Мы недавно развили модель псориаза, основанного на модели передачи CD4⁺CD45RB (Davenport et al., *Internat. Immunopharmacol.*, 2:653-672). Растворимые полипептиды по настоящему изобретению вводят мышам. Ингибирование показателей болезни (поражения кожи, воспалительные цитокины) указывает на эффективность растворимых полипептидов в (лечении) псориаза.

5. Атопический дерматит.

Атопический дерматит (АД) является общим хроническим воспалительным заболеванием, которое характеризуется гиперактивированными цитокинами субпопуляции 2 клеток Т-хелпера (Th2). Хотя точная этиология АД неизвестна, множественные факторы были вовлечены, включая гиперактивные иммунные реакции Th2, аутоиммунитет, инфекцию, аллергены и генетическое предрасположение. Главные особенности болезни включают ксероз (сухость кожи), зуд (зуд кожи), конъюнктивит, воспалительные поражения кожи, инфекцию *Staphylococcus aureus*, увеличенную эозинофилию крови, увеличение сывороточного IgE и IgG1 и хронический дерматит Т-клеткой, тучной клеткой, макрофагом и инфильтрацией эозинофила. Колонизация или инфекция *S. aureus*, как было признано, усиливает АД и сохраняет хроническое состояние этого кожного заболевания.

АД часто находят у больных астмой и аллергическим ринитом, АД часто является начальным проявлением аллергической болезни. Приблизительно 20% населения в Западных странах страдают от этих аллергических болезней, и сфера действия АД в развитых странах повышается по неизвестным причинам. АД обычно начинается в детстве и может часто сохраняться через пубертатный период во взрослом состоянии. Текущее лечение АД включает местные кортикостероиды, пероральный циклоспорин А, некортикостероидные иммунодепрессанты, такие как такролимус (FK506 в форме мази) и гамма-интерферон. Несмотря на разнообразие лечения АД, симптомы многих пациентов не улучшаются, или у них есть побочные реакции на лекарства, что требует поиска других, более эффективных терапевтических средств. Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могут использоваться, чтобы нейтрализовать IL-17F и IL-17A в лечении определенных человеческих болезней, таких как атопический дерматит, воспалительные состояния кожи, и другие воспалительные состояния, раскрытые здесь.

6. Астма.

IL-17 играет важную роль в вызванной аллергеном активации Т-клеток и нейтрофильном притоке в дыхательных путях. Рецептор IL-17 экспрессируется в дыхательных путях (Yao, et al., *Immunity*, 3:811 (1995)), а рекрутмент нейтрофила, опосредованного IL-17, в аллергической астме в значительной степени индуцируется хемоаттрактантом IL-8, GRO и макрофагальный воспалительный белок-2 (МБВ-2, MIP-2),

произведенный IL-17, стимулировал человеческие бронхиальные эпителиальные клетки (ЧБЭК, HBEC) и человеческие бронхиальные фибробласты (Yao, et al., *J. Immunol.*, 155:5483 (1995)); Molet, et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108:430 (2001)). IL-17 также стимулирует ЧБЭК к выделению IL-6, нейтрофил-активирующего фактора (Fossiez, et al., *J. Exp. Med.*, 183:2593 (1996), и Linden et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 126:179 (2001)) и, как показано, является синергистом с ФНО-альфа, чтобы продлить выживание человеческих нейтрофилов *in vitro* (Laan, et al., *Eur. Respir. J.*, 21:387 (2003)). Кроме того, IL-17 способен усиливать воспалительные реакции в астме своей способностью увеличивать секрецию цитокинов, вовлеченных в реконструкцию дыхательных путей, таких как профибротические цитокины, IL-6 и IL-11 и воспалительные медиаторы: колониестимулирующий фактор гранулоцитов (ГКСФ) и колониестимулирующий фактор макрофагов-гранулоцитов (ГМ-КСФ) (Molet, et al. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108:430 (2001)).

Клинические симптомы показывают, что острые, тяжелые обострения астмы связаны с рекрутментом и активацией нейтрофилов в дыхательных путях, таким образом, IL-17, вероятно, играет значительную роль в астме. Пациенты с умеренной астмой показывают поддающееся обнаружению увеличение местной концентрации свободного, растворимого белка IL-17A (Molet et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108:430 (2001)), в то время как здоровые человеческие добровольцы с вызванным, тяжелым воспалением дыхательных путей из-за воздействия стойлового содержания свиней показывают явное увеличение концентрации свободного, растворимого белка IL-17A в бронхоальвеолярном пространстве (Fossiez, et al., *J. Exp. Med.*, 183:2593 (1996), и Linden et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 126:179 (2001)). Кроме того, уровни IL-17 в мокроте коррелировали с уровнем IL-17 у людей, которые имели повышенную гиперреактивность дыхательных путей: Barczyk et al., *Respir. Med.*, 97:726 (2003).

В животных моделях гиперреактивности дыхательных путей хроническая ингаляция яичного белка чувствительными мышами приводила к бронхиальному эозинофильному воспалению и ранней индукции экспрессии мРНК IL-17 в воспаленной ткани легкого, вместе с бронхиальной нейтрофилией: Hellings, et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 28:42 (2003). Моноклональные антитела анти-IL-17 сильно уменьшали бронхиальный нейтрофильный приток, но значительно увеличили уровни IL-5 как в бронхоальвеолярной промывной жидкости, так и в сыворотке и ухудшали вызванный аллергеном бронхиальный эозинофильный приток, предполагая, что IL-17A может быть вовлечен в определение баланса между накоплением нейтрофилов и эозинофилов после повреждения антигена Id.

Среди членов семейства IL-17 IL-17F наиболее близок к IL-17A. Биологические активности, опосредованные IL-17F, подобны таковым от IL-17A, так как IL-17F стимулирует продукцию IL-6, IL-8 и ГКСФ, Hurst et al., *J. Immunol.*, 169:443 (2002). IL-17F также вызывает продукцию IL-2, трансформирующего фактора роста (ТФР-бета) и моноцитарного хемоаттрактантного белка (МХБ) в эндотелиальных клетках: Starnes, et al., *J. Immunol.*, 167:4137 (2001). Точно также алергизация может увеличить локальный IL-17F у больных аллергической астмой: Kawaguchi, et al., *J. Immunol.*, 167:4430 (2001). Генная поставка IL-17F в мышинном легком увеличивает нейтрофилы в бронхоальвеолярном пространстве, в то время как передача гена IL-17F в слизистой оболочке увеличивает уровни Ag-индуцированной легочной нейтрофилии и реактивности дыхательных путей к метахолину: Oda, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171:12 (2005).

Кроме астмы, несколько хронических воспалительных болезней дыхательных путей характеризуются рекрутментом нейтрофилов в дыхательных путях, и IL-17, как сообщали, играет важную роль в патогенезе дыхательных состояний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бактериальная пневмония и кистозный фиброз (Linden, et al., *Eur. Respir. J.*, 15:973 (2000), Ye, et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 25:335 (2001), Rahman, et al., *Clin. Immunol.*, 115:268 (2005)). Терапевтическая молекула анти-IL-17A и (или) анти-IL-17F, как может быть продемонстрировано, является эффективной для хронической воспалительной болезни дыхательных путей в *in vitro* модели воспаления. Способность антагонистов активности IL-17F и (или) IL-17A, таких как растворимые рецепторы IL-17RC и антитела к ним, включая моноклональные и нейтрализующие антитела античеловеческий IL-17RC по настоящему изобретению, ингибировать продукцию цитокина и хемокина, индуцированную IL-17A или и (или) IL-17F, из культивируемых ЧБЭК или бронхиальных фибробластов может использоваться как мера эффективности таких антагонистов в предотвращении продукции воспалительных медиаторов, непосредственно возникающих из стимулирования IL-17A и (или) F. Если добавление антагонистов активности IL-17F и (или) IL-17A, таких как растворимые полипептиды по настоящему изобретению, заметно уменьшает продукцию и экспрессию воспалительных медиаторов, то это, как ожидалось, будет эффективно в воспалительных аспектах, связанных с хроническим воспалением дыхательных путей.

7. Синдром раздражительного кишечника (СРК, IBS).

Раздражительный синдром кишечника представляет болезнь, характеризующуюся болью в животе или дискомфортом и непостоянным поведением кишечника. Больные СРК могут характеризоваться тремя главными группами, основанными на поведении кишечника: группа с преобладанием жидкого или частого стула, группа с преобладанием твердого или нечастого стула и группа с переменным или нормальным стулом (Talley et al., 2002). Переменная кишечная моторика, расстройства эпителиальной функции, патологический переход стула и газа и напряжения могут способствовать симптомам, в то вре-

мя как висцеральная гиперчувствительность является главной особенностью большинства больных. Генетические факторы, влияющие на передачу болевых сигналов и нарушение в центральной обработке афферентных сигналов, как постулируется, предрасполагают людей к СРК после определенных экологических воздействий. Исследования также продемонстрировали, что воспалительные реакции в ободочной кишке могут способствовать увеличенной чувствительности гладкомышечных и тонкокишечных нервов и, следовательно, нарушать сенсорно-моторные функции в кишечнике (Collins et al., 2001). Есть клиническое совпадение между СРК и ВБК, с СРК-подобными симптомами, часто сообщаемыми больными перед диагнозом ВБК, и более высокими, чем ожидаемые симптомы СРК у больных в ремиссии установленного ВБК. Таким образом, эти условия могут сосуществовать с более высокой, чем ожидаемая, частотой или могут существовать на одном отрезке с СРК и ВБК на разных концах того же самого спектра. Однако нужно отметить, что у большинства больных СРК образцы биопсии ободочной кишки оказываются нормальными. Тем не менее СРК значительно поражает очень большое количество людей (американская распространенность в 2000 г. приблизительно 16 млн людей), приводя к общей стоимости расходов в 1,7 млрд долларов (2000 г.). Таким образом, среди самых распространенных и дорогостоящих желудочно-кишечных болезней и нарушений СРК является вторым только относительно болезни гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭРБ). Все же в отличие от ГЭРБ лечение СРК остается неудовлетворительным (Talley et al., 2002; Farhadi et al., 2001; Collins et al., 2001), демонстрируя, что СРК ясно представляет неудовлетворенную медицинскую потребность.

Предложены сближающиеся модели болезни, которые постулируют расширенную реактивность невралжных, иммунных или нейроиммунных цепей в центральной нервной системе (ЦНС) или в кишке к центральным (психосоциальным) или периферическим (раздражение ткани, воспаление, инфекция) возмущениям нормального гомеостаза (Talley et al., 2002). Эта расширенная реактивность приводит к дисрегуляции моторики кишки, эпителиальной функции (иммунной, проницаемость) и висцеральной гиперчувствительности, которые, в свою очередь, приводят к симптомам СРК.

Ролью многих различных молекул в патогенезе СРК может быть роль стимулировать нейроны и участвовать в иницировании воспалительного процесса. Многие наши внутренние молекулы, как известно, связываются с возможной активностью на нейронах из-за их прямой экспрессии нейронами или экспрессии их рецепторов на нейронах, включая IL-17D, IL-17B и IL-31. Кроме того, ряд членов семейства IL-17 и близких молекул были связаны с воспалением в кишке, включая IL-17A, IL-17F, IL-23 и IL-31.

Эффективность ингибиторов этих молекул могла быть испытана *in vivo* в животных моделях болезни. Несколько животных моделей были предложены, которые воспроизводят главные особенности СРК и включают центрально нацеленные стимулы (стресс) или периферически нацеленные стимулы (инфекция, воспаление). Двумя примерами *in vivo* животных моделей, которые могут использоваться, чтобы определить эффективность ингибиторов в лечении СРК, являются (i) модели, сфокусированные на первичном ЦНС-направленном патогенезе СРК (модели стресса), и (ii) модели, сфокусированные на направленных на кишку индукторах стресса (т.е. воспаление кишки, инфекция или физическое напряжение). Следует отметить, однако, что события в пределах ЦНС или в желудочно-кишечном (ЖК) тракте не встречаются изолированно и что симптомы СРК наиболее вероятно возникают из сложного взаимодействия между сигналами от ЦНС на ЖК тракт и наоборот.

Ж) Фармацевтические составы.

Для фармацевтического использования растворимые полипептиды по настоящему изобретению составляют для парентеральной, особенно внутривенной или подкожной, доставки согласно обычным методам. Внутривенное введение будет болюсным вливанием, выпуском, которым управляют, например, используя мини-насосы или другую целесообразную технологию, или вливанием за типичный период от одного до нескольких часов. В общем фармацевтические составы будут включать гематопозитический белок в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как солевой раствор, буферный солевой раствор, 5%-ная декстроза в воде или подобном растворе. Составы могут далее включать один или более наполнителей, консервантов, солюбилизаторы, буферные средства, альбумин, чтобы снизить белковые потери на поверхностях пробирки и т.д. Используя такую комбинационную терапию, цитокины могут быть объединены в едином составе или могут применяться в отдельных составах. Методы составления известны в технологии и раскрыты, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton PA, 1990, который включен здесь ссылкой. Терапевтические дозы обычно будут в интервале от 0,1 до 100 мг/кг веса больного в день, предпочтительно 0,5-20 мг/кг в день, с точной дозой, определяемой клиническим врачом согласно принятым стандартам, принимая во внимание природу и серьезность состояния, подлежащее лечению, особенности больного и т.д. Определение дозы в пределах уровня обычного навыка специалиста в технологии. Белки будут обычно применяться в течение 28 дней после химиотерапии или трансплантации костного мозга или пока не будет достигнут счет тромбоцитов $> 20000/\text{мм}^3$, предпочтительно $> 50000/\text{мм}^3$. Более обычно, белки будут применяться одну неделю или меньше, часто в течение одного-трех дней. В общем терапевтически эффективное количество растворимых полипептидов по настоящему изобретению в количестве, достаточном, чтобы произвести клинически значительное увеличение пролиферации и (или) дифференцирования лимфоидных или

миелоидных клеток-предшественников, проявится как увеличение циркулирующих уровней зрелых клеток (например, тромбоцитов или нейтрофилов). Лечение нарушений тромбоцитов будет, таким образом, продолжено, пока не будет достигнут счет тромбоцитов по меньшей мере 20000/мм³, предпочтительно 50000/мм³. Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могут также применяться в комбинации с другими цитокинами, такими как IL-3, -6 и -11; фактор стволовой клетки; эритропоэтин; ГКСФ и ГМ-КСФ. В режиме комбинационной терапии суточные дозы других цитокинов в общем будут: ЭПО 150 Е/кг; ГМ-КСФ 5-15 мг/кг; IL-3 1-5 мг/кг и ГКСФ 1-25 мг/кг. Комбинационная терапия с ЭПО, например, указана для анемичных больных с низкими уровнями ЕРО.

Обычно дозировка вводимых растворимых полипептидов будет изменяться в зависимости от таких факторов, как возраст пациента, вес, высота, пол, общее медицинское состояние и предыдущая медицинская история. Как правило, желательно предоставить реципиенту дозировку такого растворимого полипептида, которая находится в интервале приблизительно от 1 пг/кг до 10 мг/кг (количество средства/веса тела пациента), хотя более низкая или более высокая дозировка также может применяться, если обстоятельства диктуют.

Введение растворимых полипептидов по настоящему изобретению субъекту может быть внутривенным, интратекаральным, интраперитонеальным, внутримышечным, подкожным, внутриплевральным, внутриоболочковым, перфузией через региональный катетр или прямой инъекцией внутрь повреждения. При введении терапевтических белков инъекцией введение может быть непрерывным вливанием или единым или многократными болюсами.

Дополнительные пути введения включают пероральный, слизисто-мембранный, легочный и чрескожный. Пероральный путь является подходящим для полиэфирных микросфер, зеиновых микросфер, протеиноидных микросфер, полицианоакриловых микросфер и липидных систем (см., например, DiBase и Morrel, "Oral Delivery of Microencapsulated Proteins" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 255-288 (Plenum Press, 1997)). Выполнимость внутриносовой доставки иллюстрируется способом введения инсулина (см., например, Hinchcliffe and Illum, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 35:199 (1999)). Сухие или жидкие частицы, включающие растворимые антитела IL-17RC или anti-IL-17RC, могут быть получены и ингалярованы при помощи сухого порошкового диспергатора, жидких генераторов аэрозолей или распылителей (например, Pettit и Gombotz, *TIBTECH* 16:343 (1998); Patton et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 35:235 (1999)). Этот подход иллюстрируется системой управления диабетом AERX, которая является переносным электронным ингалятором, который поставляет аэрозольный инсулин в легкие. Исследования показали, что белки такого размера, как 48000 kDa, поставлялись через кожу в терапевтических концентрациях при помощи низкочастотного ультразвука, иллюстрируя выполнимость чрескожного введения (Mitragotri et al., *Science*, 269:850 (1995)). Чрескожное введение, используя электропорацию, обеспечивает другое средство введения растворимых полипептидов по настоящему изобретению (Plotts et al., *Pharm. Biotechnol.*, 10:213 (1997)).

Фармацевтический состав, включающий растворимые полипептиды по настоящему изобретению, может быть составлен согласно известным методам, чтобы получить фармацевтически полезный состав, посредством чего терапевтические белки объединяют в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель, как говорят, является "фармацевтически приемлемым носителем", если его введение может быть толерантным для принимающего больного. Стерильный фосфатный буферный солевой раствор является одним примером фармацевтически приемлемого носителя. Другие подходящие носители известны специалистам в технологии; см., например, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, ed., 19th Edition (Mack Publishing Co., 1990).

В целях терапии растворимые полипептиды по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель вводят больному в терапевтически эффективном количестве. Комбинация терапевтической молекулы по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя, как говорят, применяется в "терапевтически эффективном количестве", если вводимое количество физиологически значимо. Средство физиологически значимо, если его наличие приводит к поддающемуся обнаружению изменению в физиологии принимающего больного. Например, средство, используемое, чтобы лечить воспаление, физиологически значимо, если его наличие облегчает воспалительную реакцию.

Фармацевтический состав, включающий растворимый полипептид по настоящему изобретению, может быть предоставлен в жидкой форме, в аэрозоле, или в твердой форме. Жидкие формы иллюстрируются растворами для инъекций и пероральными суспензиями. Типичные твердые формы включают капсулы, таблетки и формы с регулируемым выделением. Последняя форма иллюстрируется миниосмотическими насосами и имплантатами (Bremer et al., *Pharm. Biotechnol.*, 10:239 (1997); Ranade, "Implants in Drug Delivery" in *Drug Delivery Systems*, Ranade и Hollinger (eds.), p. 95-123 (CRC Press, 1995); Bremer et al., "Protein Delivery with Infusion Pumps" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 239-254 (Plenum Press, 1997); Yewey et al., "Delivery of Proteins from a Controlled Release Injectable Implants" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 93-117 (Plenum Press, 1997).

Липосомы обеспечивают средство поставки терапевтических полипептидов субъекту внутривенно, интратекарально, интратекально, внутримышечно, подкожно, или через пероральный прием, ингаляцию или внутриносовое введение. Липосомы представляют собой микроскопические пузырьки, которые

состоят из одного или больше двойных слоев липида, окружающих водные компартменты (см., обычно, Bakker-Woudenberg et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 12 (Suppl. 1):S61 (1993), Kim, *Drugs*, 46:618 (1993) и Ranade, "Site-Specific Drug Delivery Using Liposomes as Carriers" in *Drug Delivery Systems*, Ranade и Hoilinger (eds.), p. 3-24 (CRC Press, 1995)). Липосомы подобны по составу клеточным мембранам, в результате липосомы могут применяться безопасно и разлагаться микроорганизмами. В зависимости от метода получения липосомы могут быть однослойными или многослойными, и липосомы могут изменяться в размере с диаметрами в пределах от 0,02 до больше 10 мкм. Многие средства могут быть инкапсулированы в липосомах: гидрофобные средства разделения в двойных слоях и гидрофильные средства разделения в пределах внутреннего водного пространства (см., например, Machy et al., *Liposomes in Cell Biology and Pharmacology* (Джон Libbey, 1987) и Ostro et al., *American J. Hosp. Pharm.*, 46:1576 (1989)). Кроме того, возможно управлять терапевтической доступностью инкапсулированного средства, изменяя размер липосом, количество двойных слоев, липидный состав, так же как заряд и поверхностные характеристики липосом.

Липосомы могут адсорбироваться на фактически любом типе клеток и затем медленно освобождать инкапсулированное средство. Альтернативно, адсорбированная липосома может эндоцитозироваться клетками, которые являются фагоцитарными. Эндоцитоз сопровождается внутрилизосомным расщеплением липосомных липидов и освобождением инкапсулированных средств (Scherphof et al., *Ann.N.Y. Acad. Sci.*, 446:368 (1985)). После внутривенного введения маленькие липосомы (0,1-1,0 мкм) обычно принимаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, расположенными преимущественно в печени и селезенке, в то время как липосомы больше 3,0 мкм осаждаются в легком. Это предпочтительное поглощение меньших липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы использовалось, чтобы доставить химиотерапевтические средства макрофагам и опухолям печени.

Ретикулоэндотелиальная система может быть обманута несколькими методами, включая насыщение большими дозами липосомных частиц или селективную макрофагальную инактивацию фармакологическими средствами (Claassen et al., *Biochim. Biophys.*, 802:428 (1984)). Кроме того, включение гликолипид- или полиэтиленгликоль-derivатизированных фосфолипидов в липосомные мембраны, как показано, приводит к значительно сниженному поглощению ретикулоэндотелиальной системой (Allen et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1068:133 (1991); Allen et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1150:9 (1993)).

Липосомы могут также быть получены так, чтобы попасть в специфические клетки или органы путем изменения фосфолипидного состава или вставки рецепторов или лигандов в липосомы. Например, липосомы, полученные с высоким содержанием неионогенного сурфактанта, использовались, чтобы попасть в печень (Hayakawa et al., японский патент 04-244018; Kato et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 16:960 (1993)). Эти составы получали смешиванием фосфатидилхолина сои, альфа-токоферола и этоксилированного гидрированного касторового масла (ГКМ-60) в метаноле, концентрированием смеси под вакуумом и затем воссозданием смеси с водой. Липосомный состав дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) со стерилглюкозидной (СГ) смесью, полученной из сои, и холестерина (Ch), как также показано, попадает в печень (Shimizu et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20:881 (1997)).

Альтернативно, различные нацеливающие лиганды могут быть связаны с поверхностью липосомы, такие как антитела, фрагменты антител, углеводы, витамины и транспортные белки. Например, липосомы могут быть модифицированы галактозиллипидными производными разветвленного типа, чтобы попасть на асиалогликопротеиновые (галактоза) рецепторы, которые исключительно экспрессируются на поверхности клеток печени (Kato и Sugiyama, 14:287 (1997); Murahashi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20:259 (1997)). Точно так же Wu et al., *Hepatology*, 27:772 (1998), показали, что мечение липосом асиалофетуином привело к сокращенному периоду полураспада липосомной плазмы и очень увеличила поглощение асиалофетуин-меченой липосомы гепатоцитами. С другой стороны, накопление печенью липосом, включающих галактозиллипидные производные разветвленного типа, может быть ингибировано прединъекцией асиалофетуина (Murahashi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20:259 (1997)). Липосомы полиаконитилированного сывороточного альбумина человека обеспечивают другой подход для нацеливания липосом на клетки печени (Kamps et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 94:11681 (1997)). Кроме того, Geho, et al., патент США № 4603044, описывают направленную на гепатоциты систему доставки липосомных пузырьков, у которой есть специфичность к гепатобилиарным рецепторам, связанным с специализированными метаболическими клетками печени.

В более общем подходе к нацеливанию на ткани клетки-мишени являются предварительно мечеными биотинилированными антителами, специфическими для лиганда, экспрессируемого клеткой-мишенью (Harasym et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 32:99 (1998)). После устранения свободного антитела из плазмы вводят липосомы, сопряженные со стрептавидином. В другом подходе нацеливающие антитела против клетки-мишени непосредственно присоединяются к липосомам (Harasym et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 32:99 (1998)).

Полипептиды и антитела могут быть инкапсулированы в липосомы, используя стандартные методы микроинкапсуляции белков (см., например, Андерсона и др., *Infect. Immun.*, 31:1099 (1981), Андерсон и др., *Cancer Res.*, 50:1853 (1990) и Cohen et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1063:95 (1991), Alving et al., "Preparation and Use of Liposomes in Immunological Studies" in *Liposome Technology*, 2nd Edition, Vol. III, Gregori-

adis (ed.), p. 317 (CRC Press, 1993), Wassef et al., *Meth. Enzymol.*, 149:124 (1987)). Как отмечено выше, терапевтически полезные липосомы могут содержать много компонентов. Например, липосомы могут включать липидные производные полиэтиленгликоля (Аллен и др., *Biochim. Biophys. Acta*, 1150:9 (1993)).

Микросферы разлагаемого полимера были разработаны, чтобы поддержать высокие системные уровни терапевтических белков. Микросферы получают из разлагаемых полимеров, таких как поли(лактид-со-гликолид) (ПЛГ), полиангидриды, поли(ортоэфир), неразлагаемые микроорганизмами этилвинилацетатные полимеры, где белки захвачены полимером (Gombotz and Pettit, *Bioconjugate Chem.*, 6:332 (1995); Ranade, "Role of Polymers in Drug Delivery" in *Drug Delivery Systems*, Ranade and Hollinger (eds.), p. 51-93 (CRC Press, 1995); Roskos и Maskiewicz, "Degradable Controlled Release Systems Useful for Protein Delivery" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 45-92 (Plenum Press, 1997); Bartus et al., *Science*, 281:1161 (1998); Putney and Bruke, *Nature Biotechnology*, 76:153 (1998); Putney, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2:548 (1998)). Наносферы, покрытые полиэтиленгликолем (ПЭГ), также могут обеспечить носители для внутривенного введения терапевтических белков (см., например, Gref et al., *Pharm. Biotechnol.*, 10:167 (1997)).

Настоящее изобретение также рассматривает химически модифицированные полипептиды, имеющие активность связывания IL-17A и (или) IL-17F, такие как мономерный, гомодимерный, гетеродимерный или мультимерный растворимые рецепторы IL-17RC или IL-17RC/IL-17RA, полипептид которых связан с полимером, как обсуждено выше.

Другие формы дозирования могут быть разработаны специалистом в технологии, как показано, например, Ansel and Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th Edition (Lea & Febiger, 1990), Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), и Ranade and Hollinger, *Drug Delivery Systems* (CRC Press, 1996).

В качестве иллюстрации, фармацевтические составы могут поставляться как комплект, включающий контейнер, который содержит один из растворимых полипептидов по настоящему изобретению. Терапевтические полипептиды могут быть предоставлены в форме раствора для инъекций для единственной или многих доз, или как стерильный порошок, который будет ресуспендирован перед инъекцией. Альтернативно, такой комплект может включать диспергатор сухого порошка, генератор жидких аэрозолей или распылитель для введения терапевтического полипептида. Такой комплект может далее включать письменную информацию по показаниям и применению фармацевтического состава. Кроме того, такая информация может включать утверждение, что состав противопоказан больным с известной гиперчувствительностью к IL-17RC или IL-17RA.

Фармацевтический состав, включающий растворимые полипептиды по настоящему изобретению, может быть поставлен в жидкой форме, в аэрозоле или в твердой форме. Жидкие формы иллюстрируются растворами для инъекций, аэрозолями, каплями, топологическими растворами и пероральными суспензиями. Типичные твердые формы включают капсулы, таблетки и формы с регулируемым выделением. Последняя форма иллюстрируется миниосмотическими насосами и имплантатами (Bremer et al., *Pharm. Biotechnol.*, 10:239 (1997); Ranade, "Implants in Drug Delivery" Ranade and Hollinger, in *Drug Delivery Systems*, Ranade и Hollinger (eds.), p. 95-123 (CRC Press, 1995); Bremer et al., "Protein Delivery with Infusion Pumps" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 239-254 (Plenum Press, 1997); Yewey et al., "Delivery of Proteins from a Controlled Release Injectable Implants" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 93-117 (Plenum Press, 1997)). Другие твердые формы включают кремы, пасты и другие топологические применения, и т.п.

Липосомы обеспечивают средство поставки терапевтических полипептидов субъекту внутривенно, интраперитонеально, интратекально, внутримышечно, подкожно, или через пероральный прием, ингаляцию или внутриносовое введение. Липосомы представляют собой микроскопические пузырьки, которые состоят из одного или больше двойных слоев липида, окружающих водные компартменты (см., обычно, Bakker-Woudenberg et al., *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 12 (Suppl. 1):S61 (1993), Kim, *Drugs*, 46:618 (1993), и Ranade, "Site-Specific Drug Delivery Using Liposomes as Carriers" in *Drug Delivery Systems*, Ranade и Hollinger (eds.), p. 3-24 (CRC Press, 1995)). Липосомы подобны по составу клеточным мембранам, в результате липосомы могут применяться безопасно и разлагаться микроорганизмами. В зависимости от метода получения липосомы могут быть однослойными или многослойными, и липосомы могут изменяться в размере с диаметрами в пределах от 0,02 мкм до больше 10 мкм. Многие средства могут быть инкапсулированы в липосомах: гидрофобные средства разделения в двойных слоях и гидрофильные средства разделения в пределах внутреннего водного пространства (см., например, Machy et al., *Liposomes in Cell Biology and Pharmacology* (Джон Libbey, 1987), Ostro et al., *American J. Hosp. Pharm.*, 46:1576 (1989)). Кроме того, возможно управлять терапевтической доступностью инкапсулированного средства, изменяя размер липосом, количество двойных слоев, липидный состав, так же как заряд и поверхностные характеристики липосом.

Липосомы могут адсорбироваться на фактически любом типе клеток и затем медленно освобождать инкапсулированное средство. Альтернативно, адсорбированная липосома может эндоцитозироваться клетками, которые являются фагоцитарными. Эндоцитоз сопровождается внутрилизосомным расщепле-

нием липосомных липидов и освобождением инкапсулированных средств (Scherphof et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 446:368 (1985)). После внутривенного введения маленькие липосомы (0,1-1,0 мкм) обычно принимаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, расположенными преимущественно в печени и селезенке, в то время как липосомы больше 3,0 мкм осаждаются в легком. Это предпочтительное поглощение меньших липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы использовалось, чтобы доставить химиотерапевтические средства макрофагам и опухолям печени.

Ретикулоэндотелиальная система может быть обманута несколькими методами, включая насыщение большими дозами липосомных частиц, или селективную макрофагальную инактивацию фармакологическими средствами (Claassen et al., *Biochim. Biophys.*, 802:428 (1984)). Кроме того, включение гликолипид- или полиэтиленгликоль-derivатизированных фосфолипидов в липосомные мембраны, как показано, приводит к значительно снижению поглощению ретикулоэндотелиальной системой (Allen et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1068:133 (1991); Allen et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1150:9 (1993)).

Липосомы могут также быть получены так, чтобы попасть в специфические клетки или органы путем изменения фосфолипидного состава или вставки рецепторов или лигандов в липосомы. Например, липосомы, полученные с высоким содержанием неионогенного сурфактанта, использовались, чтобы попасть в печень (Hayakawa et al., японский патент 04-244018; Kato et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 16:960 (1993)). Эти составы получали смешиванием фосфатидилхолина сои, альфа-токоферола и этоксилированного гидрированного касторового масла (ГКМ-60) в метаноле, концентрированием смеси под вакуумом и затем воссозданием смеси с водой. Липосомный состав дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ) со стерилглюкозидной (СГ) смесью, полученной из сои, и холестерина (Ch), как также показано, попадает в печень (Shimizu et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20:881 (1997)).

Альтернативно, различные нацеливающие лиганды могут быть связаны с поверхностью липосомы, такие как антитела, фрагменты антител, углеводы, витамины и транспортные белки. Например, липосомы могут быть модифицированы галактозиллипидными производными разветвленного типа, чтобы попасть на асиалогликопротеиновые (галактоза) рецепторы, которые исключительно экспрессируются на поверхности клеток печени (Kato и Sugiyama, 14:287 (1997); Murahashi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20:259 (1997)). Точно также Wu et al., *Hepatology*, 27:772 (1998), показали, что мечение липосом асиалофетуином привело к сокращенному периоду полураспада липосомной плазмы и очень увеличила поглощение асиалофетуин-меченой липосомы гепатоцитами. С другой стороны, накопление печенью липосом, включающих галактозиллипидные производные разветвленного типа, может быть ингибировано прединъекцией асиалофетуина (Murahashi et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 20:259 (1997)). Липосомы полиаконитилированного сывороточного альбумина человека обеспечивают другой подход для нацеливания липосом на клетки печени (Kamps et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 94:11681 (1997)). Кроме того, Geho, et al., патент США № 4603044, описывают направленную на гепатоциты систему доставки липосомных пузырьков, у которой есть специфичность к гепатобиллиарным рецепторам, связанным с специализированными метаболитическими клетками печени.

В более общем подходе к нацеливанию на ткани клетки-мишени являются предварительно мечеными биотинилированными антителами, специфическими для лиганда, экспрессируемого клеткой-мишенью (Harasym et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 32:99 (1998)). После устранения свободного антитела из плазмы вводят липосомы, сопряженные со стрептавидином. В другом подходе нацеливающие антитела против клетки-мишени непосредственно присоединяются к липосомам (Harasym et al., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 32:99 (1998)).

Растворимые полипептиды по настоящему изобретению могут быть инкапсулированы в липосомы, используя стандартные методы микроинкапсуляции белков (см., например, Anderson et al., *Infect. Immun.*, 31:1099 (1981), Anderson et al., *Cancer Res.*, 50:1853 (1990), и Cohen et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1063:95 (1991), Alving et al., "Preparation and Use of Liposomes in Immunological Studies" in *Liposome Technology*, 2nd Edition, Vol. III, Gregoriadis (ed.), p. 317 (CRC Press, 1993), Wassef et al., *Meth. Enzymol.*, 149:124 (1987)). Как отмечено выше, терапевтически полезные липосомы могут содержать много компонентов. Например, липосомы могут включать липидные производные полиэтиленгликоля (Аллен et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1150:9 (1993)).

Микросферы разлагаемого полимера были разработаны, чтобы поддерживать высокие системные уровни терапевтических белков. Микросферы получают из разлагаемых полимеров, таких как поли(лактид-со-гликолид) (ПЛГ), полиангидриды, поли(ортоэфир), неразлагаемые микроорганизмами этилвинилацетатные полимеры, где белки захвачены полимером (Gombotz и Pettit, *Bioconjugate Chem.*, 6:332 (1995); Ranade, "Role of Polymers in Drug Delivery" in *Drug Delivery Systems*, Ranade and Hollinger (eds.), p. 51-93 (CRC Press, 1995); Roskos и Maskiewicz, "Degradable Controlled Release Systems Useful for Protein Delivery" in *Protein Delivery: Physical Systems*, Sanders и Hendren (eds.), p. 45-92 (Plenum Press, 1997); Bartus et al., *Science*, 281:1161 (1998); Putney and Bruke, *Nature Biotechnology*, 16:153 (1998); Putney, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2:548 (1998)). Наносферы, покрытые полиэтиленгликолем (ПЭГ), также могут обеспечить носители для внутривенного введения терапевтических белков (см., например, Gref et al., *Pharm. Biotechnol.*, 10:167 (1997)).

Другие формы дозировки могут быть разработаны специалистом в технологии, как показано, например, Ansel and Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th Edition (Lea & Febiger, 1990), Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995) и Ranade and Hollinger, *Drug Delivery Systems* (CRC Press, 1996).

Настоящее изобретение рассматривает составы растворимых полипептидов по настоящему изобретению, методы и терапевтическое использование, включающее те же самые полипептиды, описанные здесь. Такие составы могут далее включить носитель. Носитель может быть обычным органическим или неорганическим носителем. Примеры носителей включают воду, буферный раствор, спирт, пропиленгликоль, макрогол, сезамовое масло, кукурузное масло и т.п.

К) Продукция трансгенных мышей.

Трансгенные мыши могут быть спроектированы, чтобы повышенно экспрессировать ген IL-17F, IL-17A, IL-17RA или IL-17RC во всех тканях или под контролем тканеспецифичного или тканепредпочтительного регулирующего элемента. Эти сверхпроизводители могут использоваться, чтобы характеризовать фенотип, который возникает из чрезмерной экспрессии, а трансгенные животные могут служить моделями человеческого заболевания, вызванного избытком IL-17F, IL-17A, IL-17RA или IL-17RC. Трансгенные мыши, которые повышенно продуцируют любой из них, также обеспечивают модельные биореакторы для продукции IL-17RA или IL-17RC, такие как любой из растворимых полипептидов по настоящему изобретению, в молоке или крови больших животных. Методы продуцирования трансгенных мышей известны специалистам в технологии (см., например, Jacob, "Expression and Knockout of Interferons in Transgenic Mice" in *Overexpression and Knockout of Cytokines in Transgenic Mice*, Jacob (ed.), p. 111-124 (Academic Press, Ltd. 1994), Monastersky и Robl (eds.), *Strategies in Transgenic Animal Science* (ASM Press, 1995), и Abbud и Nilson, "Recombinant Protein Expression in Transgenic Mice" in *Gene Expression Systems: Using Nature for the Art of Expression*, Fernandez и Hoeffler (eds.), p. 367-397 (Academic Press, Inc. 1999)).

Например, метод продуцирования трансгенной мыши, которая экспрессирует ген IL-17RC, может начаться со взрослых, фертильных самцов (производители) (B6C3f1, возраст 2-8 месяцев (Taconic Farms, Germantown, NY)), вазэктомированных самцов (суррогат) (B6D2f1, 2-8 месяцев (Taconic Farms)), незрелых фертильных самок (доноры) (B6C3f1, 4-5 недель (Taconic Farms)) и зрелых фертильных самок (реципиенты) (B6D2f1, 2-4 месяца (Taconic Farms)). Донорам дают акклиматизироваться в течение одной недели и затем вводят инъекцию приблизительно 8 МЕ/мышь гонадотропина сыворотки жеребой кобылы (СЖК) (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) внутривентрально, и 46-47 ч спустя, 8 МЕ/мышь человеческого хорионического гонадотропина (чХГ (Sigma)) внутривентрально, чтобы вызвать суперовуляцию. Доноры спариваются с производителями после гормональных инъекций. Овуляция обычно имеет место в течение 13 ч после чХГ инъекции. Коитус подтверждается наличием влажной пробки утром после спаривания.

Оплодотворенные яйца собирают под хирургическим микроскопом. Яйцеводы собирают, а яйцеклетки выпускают в лунки предметного стекла для анализа мочи, содержащие гиалуронидазу (Sigma). Яйцеклетки промывают 1 раз в гиалуронидазе и дважды в питательной среде Уиттена (Whitten's W640) (описанной, например, Menino and O'Clary, *Biol. Reprod.*, 77:159 (1986), и Dienhart and Downs, *Zygote*, 4:129 (1996)), которая культивировалась с 5% CO₂, 5% O₂ и 90% N₂ при 37°C. Яйцеклетки затем сохраняют в инкубаторе при 37°C/5% CO₂ до микроинъекции.

10-20 мкг ДНК плазмиды, содержащей последовательность, кодирующую IL-17RC, линейаризуют, очищают от геля и ресуспендируют в 10 мМ Трис-HCl (pH 7,4), 0,25 мМ ЭДТУК (pH 8,0), при конечной концентрации 5-10 нг на 1 мкл для микроинъекции. Например, последовательности, кодирующие IL-17RC, могут кодировать полипептид, включающий аминокислотные остатки 21-452 последовательности SEQ ID NO:2.

ДНК плазмиды микроинъектируют в собранные яйцеклетки, содержащиеся в капле питательной среды W640, покрытой теплым, уравновешенным CO₂ минеральным маслом. ДНК втягивается инъекционной иглой (вытянутую из капилляра боросиликатного стекла с внутренним диаметром 0,75 мм и внешним диаметром 1 мм) и вводится в индивидуальную яйцеклетку. В каждую яйцеклетку вносятся инъекционной иглой один или оба гаплоидных пронуклеуса.

Пиколитры ДНК инъектируют в пронуклеусы и инъекционная игла выводится, не входя в контакт с ядрышками. Процедуру повторяют, пока все яйцеклетки не будут инъектированы. Успешно микроинъектированные яйцеклетки переводят в чашку для культивирования тканей органа с предварительно газированной питательной средой W640 для хранения в течение ночи в инкубаторе при 37°C/5% CO₂.

На следующий день двухклеточные эмбрионы переносят псевдобеременным реципиентам. Реципиенты опознаются по наличию копуляционной пробки после копуляции с вазэктомированными суррогатными самцами. Реципиентов анестезируют и бреют на дорсальной левой стороне и переносят под хирургический микроскоп. Маленький разрез делается на коже и через стенку мышцы в середине абдоминальной области, очерченной грудной клеткой, седлом и задней конечностью, на полпути между коленом и селезенкой. Органы размножения выводят на поверхность тела на маленькую хирургическую пленку. Жировое тело растягивают по хирургической пленке и детский зажим (Roboz, Rockville, MD) прикреп-

ляют к жировому телу и оставляют подвешенным над спиной мыши, препятствуя органам соскользнуть назад.

Тонкой переносящей пипеткой, содержащей минеральное масло, за которым следует, чередуясь, W640 и воздушные пузыри, 12-17 здоровых двухклеточных эмбрионов из инъекции предыдущего дня переносят в реципиента. Раздутая ампула располагается, удерживая яйцевод между ампулой и бурсой, засечка в яйцевode делается 28-г иглой вблизи бursy, удостоверяясь, чтобы не порвать ампулу или бурсу.

Пипетка переводится в засечку в яйцевode и эмбрионы вдвигаются, позволяя первому воздушному пузырю покинуть пипетку. Жировое тело мягко заталкивается в брюшину, и органам размножения позволяют соскользнуть назад. Перитонеальную стенку закрывают одним швом, а кожу закрывают зажимом раны. Мыши выздоравливают на подогревательном столике при 37°C в течение минимум 4 ч.

Реципиентов возвращают в клетки парами и оставляют на период беременности в 19-21 день. После рождения разрешают 19-21 послеродовой день перед отниманием от груди. Пол недавно отнятых от груди устанавливают и помещают в отдельные клетки в соответствии с полом, биопсию в 0,5 см (используемую для генотипирования) отрезают от хвоста чистыми ножницами.

Геномную ДНК получают из отрезков хвоста, применяя, например, комплект Qiagen-Rneasy, следуя инструкциям изготовителя. Геномную ДНК анализируют полимеразно-цепной реакцией (ПЦР), используя праймеры, разработанные, чтобы усилить ген IL-17RC или селективируемый маркерный ген, который был введен в ту же самую плазмиду. После того как трансгенность животных подтверждена, они обратно скрещивались в инбредную линию, размещая трансгенную самку с самцом дикого типа или трансгенного самца с одной или двумя самками дикого типа. По мере того как детеныши рождаются и отнимаются от груди, полы разделяют, а их хвосты отрезают для генотипирования.

Чтобы проверить экспрессию трансгена в живом животном, выполняют частичное удаление печени. Хирургическое приготовление делают из верхнего живота непосредственно ниже зифоидного (zyphoid) процесса. Используя стерильную технику, маленький разрез делают на 1,5-2 см ниже грудины и левую боковую долю печени выводят на поверхность тела. Используя шелк 4-0, вокруг нижней доли делают узел, сохраняющий ее вне полости. Атравматический зажим применяют, чтобы удерживать узел, в то время как вторую петлю из поглощаемого дексона (Dexon) (American Cyanamid, Wayne, N.J) помещают вблизи первого узла. Периферийный кусочек отрезают от дексонового узла и приблизительно 100 мг иссеченной ткани печени помещают в стерильную чашку Петри. Иссеченную часть печени переносят в полипропиленовую круглодонную 14-мл пробирку и кусочек замораживают в жидком азоте, затем сохраняют на сухом льду. Хирургический участок закрывают швом и зажимами раны и клетку животного помещают на электрогрелку при 37°C в течение 24 ч после операции. Животное проверяют ежедневно после операции и зажимы раны удаляют спустя 7-10 дней после хирургии. Уровень экспрессии мРНК IL-17RC определяют для каждой трансгенной мыши, используя гибридационный анализ раствора РНК или полимеразную цепную реакцию.

В дополнение к продукции трансгенных мышей, которые повышенно экспрессируют IL-17F, IL-17A, IL-17RA или IL-17RC, полезно спроектировать трансгенных мышей либо с ненормально низкой, либо без экспрессии любого из этих генов. Такие трансгенные мыши обеспечивают полезные модели для болезней, связанных с нехваткой IL-17F, IL-17A, IL-17RA или IL-17RC. Как обсуждено выше, генная экспрессия IL-17RC может ингибироваться, используя антисенсорные гены, рибозимные гены или гены внешней геновой последовательности. Например, чтобы произвести трансгенных мышей, которые недостаточно экспрессируют ген IL-17RC, такие ингибиторные последовательности нацеливают на мРНК IL-17RC. Методы продукции трансгенных мышей, которые имеют ненормально низкую экспрессию определенного гена, известны специалистам в технологии (см., например, Wu et al., "Gene Underexpression in Cultured Cells and Animals by Antisense DNA and RNA Strategies" in *Methods in Gene Biotechnology*, p. 205-224 (CRC Press, 1997)).

Альтернативным подходом к продукции трансгенных мышей, у которых есть небольшая или нет никакой экспрессии гена IL-17RC, является продукция мышей, имеющих по меньшей мере один нормальный аллель IL-17RC, замененный нефункциональным геном IL-17RC. Одним методом проектирования нефункционального гена IL-17RC является вставка другого гена, такого как селективируемый маркерный ген, в молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует IL-17RC. Стандартные методы для продукции этих так называемых "мышей нокаута" известны специалистам в технологии (см., например, Jacob, "Expression and Knockout of Interferons in Transgenic Mice" in *Overexpression and Knockout of Cytokines in Transgenic Mice*, Jacob (ed.), p. 111-124 (Academic Press, Ltd. 1994) и Wu et al., "New Strategies for Gene Knockout" in *Methods in Gene Biotechnology*, p. 339-365 (CRC Press, 1997)).

Изобретение далее иллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Примеры

Пример 1.

Экспрессия гена IL-17RC.

Нозерн-анализы выполняли, используя блот-анализатор пятен человеческой ткани (Human Multiple Tissue Blots) (Clontech Laboratories, Inc., Palo Alto, CA). Два зонда были произведены из продуктов ПЦР, очищенных гелем. Первый зонд был сделан, используя ZC21798 (5' CGG CGT GGT GGT CTT GCT CTT 3'; последовательность SEQ ID NO:8) и ZC21808 (5' TCC CGT CCC CCG CCC CAG GTC 3'; последовательность SEQ ID NO:31) в качестве праймеров. Зонд был радиоактивно помечен с помощью маркировочного комплекта Multiprime от Amersham (Arlington Heights, IL) согласно протоколу изготовителя. Зонд был очищен на колонке NucTrap push (Stratagene, La Jolla, CA). Раствор ExpressHyb (Clontech) применяли для предгибридизации и гибридизации в Нозерн-блот анализе. Гибридизация имела место в течение ночи при 65°C. После гибридизации пятна были смыты в течение 30 мин каждое в растворы, которые содержали 0,1% SDS (натрийдодецилсульфонат) и SSC (натрия хлорид и натрия цитрат), следующим образом: дважды в 2×SSC при комнатной температуре, три раза в 0,1×SSC при 50°C, один раз в 0,1×SSC при 55°C и один раз в 0,1×SSC при 65°C. Результаты продемонстрировали, что ген IL-17RC сильно экспрессируется в щитовидной железе, надпочечнике, простате и тканях печени и экспрессируется в меньшей степени в сердце, тонкой кишке, желудке и тканях трахеи. Напротив, есть небольшая или нет никакой экспрессии в мозге, плаценте, легком, скелетной мышце, почке, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, яичке, яичнике, ободочной кишке, лейкоцитах периферической крови, спинном мозге, лимфатическом узле и костном мозге.

Пример 2.

Распределение мРНК в панелях клеточных линий, используя ПЦР.

Полная РНК была очищена от покоящихся и стимулированных клеточных линий, выросших самостоятельно, с применением комплекта Qiagen-RNeasy (Valencia, CA) согласно инструкциям изготовителя или протокола кислотно-фенольной очистки (Chomczynski и Sacchi, Analytical Biochemistry, 162:156-9, 1987). Качество РНК было оценено анализом алиquotы на биоанализаторе Agilent. Если РНК имела значительно ухудшенные характеристики, она не использовалась для последующего создания первой нити кДНК. Наличие загрязняющей геномной ДНК было оценено анализом ПЦР на аликвоте РНК с помощью ZC41011 (5'CTCTCCATCCTTATCTTTTCATCAAC 3'; последовательность SEQ ID NO:32) и ZC41012 (5'CTCTCTGCTGGCTAAAC AAAAC AC 3'; последовательность SEQ ID NO:33), праймеров, которые усиливают единственный сайт межгенной геномной ДНК. Условия ПЦР для анализа загрязняющей геномной ДНК были следующие: 2,5 мкл буфера 10X и 0,5 мкл микса Advantage 2 кДНК-полимеразы (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA), 2 мкл 2,5 mM микса dNTP (Applied Biosystems, Foster City, CA), 2,5 мкл Rediload 10X (Invitrogen, Carlsbad, CA) и 0,5 мкл 20 mM ZC41011 и ZC41012, в заключительном объеме 25 мкл. Циклические параметры были 94°C в течение 20", 40 циклов при 94°C в течение 20" и 60°C в течение 1'20" и один цикл при 72°C в течение 7'. 10 мкл каждой реакции подвергали электрофорезу на геле агароза, и гели были исследованы на наличие продукта ПЦР из загрязняющей геномной ДНК. Если загрязняющая геномная ДНК наблюдалась, полная РНК была ДНКирована (DNAased), используя реактивы без ДНК (Ambion, Inc., Austin, TX) согласно инструкциям изготовителя, затем повторно проверена, как описано выше. Только РНК, которые оказались свободными от загрязняющей геномной ДНК, использовались для последующего создания первой нити кДНК.

20 мкг полной РНК 82 человеческих клеточных линий приводили (каждую) водой к 98 мкл, затем расщепляли на две 49-мкл алиquotы, каждая содержащая 10 мкг полной РНК, и помещали в два 96-луночных планшета ПЦР. К каждой аликвоте добавляли реагенты для синтеза первой нити кДНК (Invitrogen First Strand cDNA synthesis, Carlsbad, CA): 20 мкл 25 mM MgCl₂, 10 мкл буфера 10X RT, 10 мкл 0,1M DTT, 2 мкл олиго dT, 2 мкл РНКазы-Out. Затем к одной аликвоте из каждой клеточной линии добавляли 2 мкл Superscript II обратной транскриптазы и к соответствующей клеточной линии добавляли аликвоту 2 мкл H₂O, чтобы сделать отрицательный контроль минус обратной транскриптазы. Все образцы культивировали следующим образом: 25°C в течение 10', 42°C в течение 50', 70°C в течение 15'. Образцы были устроены в глубоколоночный планшет и разбавлены водой до 1,7 мл. Многоканальную пипетку-робот (Saigan) применяли, чтобы вносить аликвоту 16,5 мкл в каждую лунку 96-луночного планшета ПЦР многократно, производя многочисленные ПЦР панели клеточных линий однократного использования, которые затем запечатывали и сохраняли при -20°C. Каждая лунка в этих панелях представляет первую нить кДНК из приблизительно 100 нг полной РНК. 82 клеточные линии распространяли по двум панелям группы, наборы 118A и 118B. Качество первой нити кДНК на панелях оценивали мультиплексным анализом ПЦР на одном наборе панелей, используя праймеры для двух широко экспрессируемых, но только умеренно распространенных генов, CLTC (клатрин) и TFRC (рецептор С трансферрина). 0,5 мкл каждого из праймеров клатрина ZC42901 (5'CTCATATTGCTCAACTGTGTGAAAAG 3'; последовательность SEQ ID NO:34), ZC42902 (5'TAGAAGCCACCTGAACACAAATCTG3'; последовательности SEQ ID NO:65) и праймеров TFRC ZC42599 (5'ATCTTGCGTTGTATGTTGAAAATCAATT3'; последовательность SEQ ID NO:36) и ZC42600 (5'TTCTCCACCAGGTAAACAAGTCTAC3'; последовательность

SEQ ID NO:37), смешивали с 2,5 мкл буфера 10X и 0,5 мкл смеси Advantage 2 кДНК-полимеразы (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA), 2 мкл смеси 2,5 mM dNTP (Applied Biosystems, Foster City, CA), 2,5 мкл 10X Rediload (Invitrogen, Carlsbad, CA) и добавляли в каждую лунку панели набора 118A и набора 118B. Повторяющиеся циклически параметры были следующие: 94°C в течение 20", 35 циклов при 94°C в течение 20", 67°C в течение 80" и один цикл при 72°C в течение 7'. 10 мкл каждой реакции был подвергнут электрофорезу на агарозном геле, и гели подсчитывали на наличие робастного продукта ПЦР для каждого гена, специфического для +RT лунок для каждой клеточной линии.

Экспрессия мРНК в панелях человеческой первой нити кДНК для IL-17RC анализировали ПЦР с сенсорным олиго ZC42756 (5'ctctccaggcccaagctgtctct3'; последовательность SEQ ID NO:38) и антисенсорным олиго ZC42757 (5'tgtctctggggcctctgtctcc3'; последовательность SEQ ID NO:39) при следующих ПЦР условиях на образец: 2,5 мкл буфера 10X и 0,5 мкл микса Advantage 2 кДНК-полимеразы (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA), 2 мкл микса 2,5 mM dNTP (Applied Biosystems, Foster City, CA), 2,5 мкл Rediload 10X (Invitrogen, Carlsbad, CA) и 0,5 мкл 20 мМ каждого сенсорного и антисенсорного праймера. Повторяющиеся циклически условия были 94°C в течение 2', 35 циклов при 94°C в течение 1', 66°C в течение 30", 72°C в течение 1,5' и один цикл при 72°C в течение 7'. 10 мкл каждой реакции подвергали электрофорезу на агарозном геле и гели были выбраны для положительной или отрицательной экспрессии IL-17RC.

мРНК IL-17RC широко экспрессируется на многих клеточных линиях, представляющих широкий спектр тканей и клеточных типов. В частности, IL-17RC последовательно экспрессируется в линиях не-Т клеток периферической крови, включая моноциты, В-клетки и клетки миелоидного происхождения. Кроме того, мРНК IL-17RC надежно экспрессируется в линиях клеток, полученных из кожи. Другие клеточные линии, которые экспрессируют IL-17RC, являются всеми 5 из клеточных линий толстой кишки, которые присутствовали в наборе.

Пример 3.

Распределение мРНК в панелях мышинной клеточной линии, используя обратную транскриптазную полимеразную цепную реакцию (ОТ ПЦР).

Полная РНК была очищена от 60 покоящихся и стимулированных клеточных линий, выросших самостоятельно и очищенных, используя комплект Qiagen-RNeasy (Valencia, CA) согласно инструкциям изготовителя или протокол кислотно-фенольной очистки (Chomczynski и Sacchi, Analytical Biochemistry, 162:156-9, 1987) или протокол реагента Тризол (Trizol) (Invitrogen, Carlsbad, CA).

5 мкг полной РНК от каждой клеточной линии были устроены в глубоколоночном 96-луночном планшете, в каждую лунку добавляли 125 мкл 3M NaOAc и 100 мкл Pellet Paint (Novagen, Madison, WI)), затем заключительный объем был приведен водой к 1,25 мл. Многоканальную пипетку-робот (Saigan) применяли для внесения аликвоты 25 мкл смеси РНК и затем 75 мкл EtOH в каждую лунку 96-луночного планшета ПЦР многократно, производя многочисленные панели клеточных линий ОТ ПЦР однократного использования, которые были затем закрыты и сохранены при -20°C. Скрининг ОТ ПЦР выполняли первым центрифугированием панели в 96-луночной центрифуге Qiagen (Valencia, CA) в течение 10 мин при 6000 об/мин. Супернатант был удален опрокидыванием планшета на гигроскопичную бумагу. Шарики РНК промывали 100 мкл 70%-го EtOH, затем центрифугировали 5 мин при 6000 об/мин. Супернатант снова удаляли и планшет высушивали на воздухе до испарения EtOH. Шарики РНК были повторно суспендированы в 15 мкл воды.

Экспрессия мРНК IL-17RC в панелях мышинной клеточной линии анализировалась ОТ ПЦР с ZC38910 (5'acgaagcccggtaccagaagag3'; последовательность SEQ ID NO:40) и ZC38679 (5'agcgccgcagccaagagtagg3'; последовательность SEQ ID NO:41) при таких следующих условиях ОТ ПЦР на образец: комплект Superscript One-Step PCR with Platinum Taq (Invitrogen, Carlsbad, CA). Повторяющиеся циклически условия были: 1 цикл при 48°C в течение 30 мин, 94°C в течение 2 мин, затем 35 циклов при 94°C в течение 15 с, 55°C в течение 30 с, 72°C в течение 1,5 мин, затем 1 цикл при 72°C в течение 7 мин. 10 мкл каждой реакции были подвергнуты электрофорезу на агарозном геле, и гели были выбраны для положительной или отрицательной экспрессии IL-17RC.

Мышиная мРНК IL-17RC экспрессируется в нескольких мышинных клеточных линиях, особенно в клеточных линиях, полученных из костного мозга, включая клеточные линии остеобласта, адипоцита и предадипоцита. Кроме того, мышинная мРНК IL-17RC представляется в нескольких образцах эндокринной системы, таких как линии клетки стромы поджелудочной железы, линии клетки островка поджелудочной железы, гипоталамуса, слюнной железы и линии клеток яичка.

Пример 4.

Свертывание и очистка pIL-17F, произведенных в E.coli.

А) Выделение тела включения и экстракция pIL-17F.

После индукции белка экспрессии либо в партии фермента, либо в культуре колбы шейкера, бульон E.coli центрифугируют в 1-л бутылках при 3000 об/мин в микроцентрифуге Sorvall. Промывку клеточной пасты, чтобы удалить любые загрязнители бульона, выполняют 50 mM Трис с pH 8,0, содержащим 200 mM NaCl и 5 mM ЭДТУК, пока супернатант (надклеточная жидкость) не будет прозрачным.

Клеточные шарики затем суспендируют в ледяном буфере лизиса (50 mM Трис pH 8,0; 5 mM ЭДТУК; 200 mM NaCl, 10% сахара (вес/объем); 5 mM DTT; 5 mM бензамидина) до 10-20 единиц оптической плотности при 600 нм. Эту суспензию затем подвергают 3 проходам при 8500-9000 фунтов на кв. дюйм через охлажденный гомогенизатор (APV 2000 Lab Homogenizer), производящий разрушенный клеточный лизат. Нерастворимую фракцию (тела включения) регенерируют центрифугированием клеточного лизата при 20000 G в течение 1 ч при 4°C.

Шарик тела включения, возникающий из вращения при 20000 G, взвешивают и затем повторно суспендируют в промывном буфере (50 mM Трис pH 8,0; 5 mM ЭДТУК; 200 mM NaCl, 5 mM DTT; 5 mM бензамидина) при 10 мл промывного буфера на грамм тел включения. Полной дисперсии достигают гомогенизацией в генераторе OMNI International rotor stator generator. Эта суспензия центрифугируется при 20000 G в течение 30 мин при 4°C. Промывочный цикл повторяют 3-5 раз, пока супернатант не станет прозрачным.

Конечный промытый шарик солибилизируют в 7M гуанидин HCl в 40 mM буфере Трис pH 8, содержащем 0,1M сульфит натрия и 0,02M тетрагидрат натрия. Экстракции и реакции сульфитолиза позволяют протекать при мягком перемешивании при 4°C в течение ночи. Результатный розоватый раствор центрифугируют при 35 000 G в течение 1 ч при 4°C и очищенный супернатант, содержащий растворимый pIL-17F, фильтруют через мембрану 0,45 мкм.

В) Методика складывания pIL-17F.

Солиблизированный сульфитолизированный pIL-17F сворачивают капельным разбавлением в ледяном холодном буфере сворачивания, содержащем 55 mM MES, 10,56 mM NaCl, 0,44 mM KCl, 0,055% ПЭГ (3400 K), 1,1 mM ЭДТУК, 20% глицерина, 0,5M гуанидина HCl, 0,75 M аргинина и глутатионовую редокс-пару в отношении 1:1 (1 mM GSH:1 mM GSSG). Буфер сворачивания приводят к pH 6,5 с помощью HCl и pIL-17F добавляют до конечной концентрации 100 мкг/мл. Разбавленную смесь медленно перемешивают в холодной комнате в течение 72 ч.

С) Регенерация продукта и очистка.

Свернутый pIL-17F концентрируют 10-кратно с отсечной мембраной 10 кДа на системе TFF лабораторного масштаба. Затем продукт фильтруют, используя мембрану 0,45 мкм, и приводят к pH 5,1 добавлением уксусной кислоты. Материал с установленным pH захватывается катионо-обменной хроматографией на колонке Pharmacia SP Fast Flow, уравновешенной в 50 mM ацетатном буфере, pH 5,1.

pIL-17F загружают с уравнивающим буфером в пропорции 1:5 при скорости потока 190 см/ч. Это разбавление понижает ионную силу, давая возможность эффективного связывания мишени с матрицей. После того как загрузка образца завершается, колонку промывают уравнивающим буфером до начальной спектральной поглощательной способности. Колонку промывают 0,4 M NaCl в 50 mM ацетатном буфере при pH 5,1 и затем связанный белок элюируют с 5-CV градиентом от 0,4 до 1,5 M NaCl в 50 mM ацетатном буфере при pH 5,1. Белок элюируется при ~1 M NaCl и является приблизительно на 85% димерным по данным SDS PAGE анализа фракций элюата. Фракции, содержащие pIL-17F, объединяют и концентрируют с ультрафильтрационной мембраной 10 кДа, используя ячейку Amicon с перемешиванием в подготовке заключительной очистки и буферного обмена эксклюзионной хроматографией.

Д) Эксклюзионный буферный обмен и состав.

Сконцентрированный катионный пул (в объеме 3-4% от объема колонки) вводят при скорости потока 30 см/ч в эксклюзионную колонку Pharmacia Superdex 75, уравнивленную в 50 mM буфере фосфата натрия, содержащем 109 mM NaCl, pH 7,2. Симметричный пик элюата, содержащий продукт, разбавляют до концентрации 1 мг/мл в 50 mM буфере фосфата натрия, содержащем 109 mM NaCl, pH 7,2. Наконец, pIL-17F стерильно фильтруют через мембраны 0,2 мкм, делают аликвоты и сохраняют при -80°C. Конечный выход процесса составляет 20%.

Пример 5.

Построение растворимого конструктора экспрессии IL-17RC млекопитающего.

Конструктор экспрессии, содержащий человеческий IL-17RC [L21-K451]-mFc1 (мышь BALB/c μ 2a Fc), получают наложением ПЦР и гомологичной рекомбинации, использующей фрагмент ДНК (последовательность SEQ ID NO:42), кодирующий полипептид IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:43), фрагмент ДНК, кодирующий mFc1 (последовательность SEQ ID NO:44), и вектор экспрессии pZMP20. Фрагменты произведены амплификацией ПЦР.

Фрагмент ПЦР, кодирующий IL-17RC [L21-K451], содержит перекрывание 5'-концевого участка с векторной последовательностью pZMP20 в области, кодирующей предпро секреторную лидерную последовательность оптимизированного активатора тканевого плазминогена, [L21-K451] кодирует внеклеточный домен IL-17RC и перекрывание 3'-концевого участка с областью, кодирующей mFd. Реакция ПЦР амплификации использует 5'-концевой олигонуклеотид [GTTTCGCTCAGCCAGGAAATCCATGCCGAGTTGAGACGCTTCCGCTAGACTGGAGAGGCTTGTGGG GCCT; последовательность SEQ ID NO:46], 3'-концевой олигонуклеотид [TGTTGGGCCCTCTGGGCTCCTTGTGGATGTATTTGTC; последовательность SEQ ID NO:47] и ранее произведенный клон ДНК IL-17RC в качестве матрицы.

Фрагмент ПЦР, кодирующий mFc1, содержит перекрывание 5'-концевого участка с последовательностью IL-17RC, причем область кодирует mFc1, и перекрывание 3'-концевого участка с вектором pZMP20 в области внутреннего рибосомного начального сайта полиовируса. Реакция амплификации ПЦР использует 5'-концевой олигонуклеотид [GACAAATACATCCACAAGGAGCCCAGAGGGCCCCACA; последовательность SEQ ID NO:48], 3'-концевой олигонуклеотид [CAACCCCAGAGCTGTTTTAAGGCGCGCCTCTAGATTATTTACCCGGAGTCCGGGA; последовательность SEQ ID NO:49] и ранее произведенный клон ДНК mFc1 в качестве матрицы.

Условия реакции амплификации ПЦР следующие: 1 цикл, 94°C, 5 мин; 35 циклов, 94°C, 1 мин, затем 55°C, 2 мин, затем 72°C, 3 мин; 1 цикл, 72°C, 10 мин. Смеси реакции ПЦР пропускают через 1% агарозный гель и фрагменты ДНК, соответствующие ожидаемым размерам, извлекают из геля, используя комплект для экстракции геля QIAquick™ (Qiagen, Cat. No. 28704).

Два фрагмента ПЦР соединяют перекрыванием ПЦР. Приблизительно 1 мкл каждого из двух фрагментов, извлеченных из геля, объединяют в реакции амплификации ПЦР, используя 5'-концевой олигонуклеотид

[GTTTCGCTCAGCCAGGAAATCCATGCCGAGTTGAGACGCTTCCGTAGACTGGAGAGGCTTGTGGG GCCT; последовательность SEQ ID NO:46] и 3'-концевой олигонуклеотид

[CAACCCCAGAGCTGTTTTAAGGCGCGCCTCTAGATTATTTACCCGGAGTCCGGGA; последовательность SEQ ID NO:49]. Условия реакции амплификации ПЦР следующие: 1 цикл, 94°C, 5 мин; 35 циклов, 94°C, 1 мин, затем 55°C, 2 мин, затем 72°C, 3 мин; 1 цикл, 72°C, 10 мин. Смеси реакции ПЦР пропускают через 1% агарозный гель и фрагменты ДНК, соответствующие ожидаемым размерам, извлекают из геля, используя комплект для экстракции геля QIAquick™ (Qiagen, Cat. No. 28704).

Плазмида pZMP20 является вектором экспрессии млекопитающих, содержащим кассету экспрессии, имеющую промотор MPSV, сайт BglII для линейаризации перед дрожжевой рекомбинацией, сигнальную пептидную последовательность otPA, внутренний рибосомный начальный элемент полиовируса, внеклеточный домен CD8, урезанный у С-конца трансмембранного домена; E.coli репликатор; единицу экспрессии селективируемого маркера млекопитающих, включающую промотор, усилитель и репликатор SV40, ген DHFR, и терминатор SV40; и последовательности URA3 и CEN-ARS, требуемые для выбора и репликации в *S. cerevisiae*.

Плазмида pZMP20 расщепляется BglII перед рекомбинацией в дрожжах гель-экстрагированного IL-17RC [L21-K451]-mFc1 фрагмента ПЦР. 100 мкл подходящих дрожжевых (*S. cerevisiae*) клеток объединяют с 10 мкл IL-17RC [L21-K451]-mFc1 инсера ДНК и 100 нг вектора pZMP20, расщепленного BglII, и смесь переносят в кювету электропорации на 0,2 см. Смесь дрожжи/ДНК подвергают электроимпульсной обработке, используя электропитание (BioRad Laboratories, Hercules, CA) с параметрами настройки 0,75 кВ (5 кВ/см), ∞ Ом и 25 мкФ. 600 мкл 1,2 М сорбита добавляли в кювету и дрожжи высевали в аликвотах 100 мкл и 300 мкл на два планшета URA-D и культивировали при 30°C. Приблизительно после 72 ч Ura+ трансформанты дрожжей из одного планшета ресуспендируют в 1 мл воды и спрядывают кратко в шарик дрожжевых клеток. Шарик клеток ресуспендируют в 0,5 мл буфера лизиса (2% Тритон X-100, 1% СДС, 100 мМ NaCl, 10 мМ Трис, pH 8,0, 1 мМ ЭДТУК). 500 мкл смеси лизиса добавляют в пробирку Эппендорфа, содержащую 250 мкл стеклянных шариков, промытых кислотой, и 300 мкл фенол-хлороформа, перемешивают в течение 3 мин и крутят в течение 5 мин в центрифуге Эппендорфа при максимальной скорости. 300 мкл водной фазы переносят в новую пробирку и ДНК осаждают 600 мкл этанола с последующим центрифугированием в течение 30 мин при максимальной скорости. Пробирку декантируют и шарик промывают 1 мл 70%-го этанола. Пробирку декантируют и шарик ДНК ресуспендируют в 30 мкл 10 мМ Трис, pH 8,0, 1 мМ ЭДТУК.

Трансформация электрически подходящих клеток-хозяев *E.coli*. (DH12S) выполняется, используя 5 мкл препарата ДНК дрожжей и 50 мкл клеток *E.coli*. Клетки подвергают электроимпульсной обработке при 2,0 кВ, 25 мкФ и 400 Ом. После электропорации добавляют 1 мл SOC (2% Bacto™ Tryptone (Difco, Detroit, MI)), 0,5% экстракта дрожжей (Difco), 10 мМ NaCl, 2,5 мМ KCl, 10 мМ MgCl₂, 10 мМ MgSO₄, 20 мМ глюкоза) и затем клетки высевали в аликвотах 50 мкл и 200 мкл на двух планшетах LB AMP (бульон LB (Lennox), 1,8% Bacto™ Agar (Difco), 100 мг/л ампициллина).

Инсерты трех клонов ДНК для конструктора подвергают секвенированию и выбирают один клон, содержащий правильную последовательность. Крупномасштабную плазмиду ДНК выделяли, используя коммерчески доступный комплект (QIAGEN Plasmid Mega Kit, Qiagen, Valencia, CA) согласно инструкциям изготовителя.

Пример 6.

Построение растворимых конструкторов экспрессии IL-17RC млекопитающего, которые экспрессируют IL-17RC-CEE, IL-17RC-CHIS и IL-17RC-CFLAG.

Конструктор экспрессии, содержащий человеческий IL-17RC [L21-K451] с С-концевой меткой Glu-Glu (CEE), шесть His (CHIS) или FLAG (CFLAG), строят через ПЦР и гомологическую рекомбинацию, применяя фрагмент ДНК, кодирующий IL-17RC [L21-K451] (последовательность SEQ ID NO:42), и век-

тор экспрессии pZMP20.

Фрагмент, кодирующий PCR IL-17RCCEE, содержит перекрывание 5-конца с векторной последовательностью pZMP20 в области, кодирующей предпросекреторную лидерную последовательность оптимизированного активатора тканевого плазминогена, [L21-K451] кодирует внеклеточный домен IL-17RC, последовательность метки Glu-Glu (Glu Glu Tyr Met Pro Met Glu; последовательность SEQ ID NO:53), и перекрывание 3'-конца с вектором pZMP20 в области внутреннего рибосомного начального сайта полиовируса. Реакция амплификации ПЦР использует 5'-концевой олигонуклеотид [GTTTCGCTCAGCCAGAAATCCATGCCGAGTTGAGACGCTTCCGTAGACTGGAGAGGCTTGTGGGG CCT; последовательность SEQ ID NO:46], 3'-концевой олигонуклеотид [CAACCCCGAGCTGTTTTAAGGCGCGCCTCTAGATTATCCATGGGCATGTATTCTTCCCTTGTGGATG TATTTGTC; последовательность SEQ ID NO:50] и ранее произведенный клон ДНК IL-17RC в качестве матрицы.

Условия реакции амплификации ПЦР следующие: 1 цикл, 94°C, 5 мин; 35 циклов, 94°C, 1 мин, затем 55°C, 2 мин, затем 72°C, 3 мин; 1 цикл, 72°C, 10 мин. Реакционную смесь ПЦР пропускают через 1% агарозный гель и фрагменты ДНК, соответствующие ожидаемым размерам, извлекают из геля, используя комплект для экстракции геля QIAquick™ (Qiagen, Cat. No. 28704).

Плазмида pZMP20 расщепляется BglII перед рекомбинацией в дрожжах геле-экстрагированного IL-17RCCEE фрагмента ПЦР. 100 мкл подходящих дрожжевых (*S. cerevisiae*) клеток объединяют с 10 мкл IL-17RCCEE инсера ДНК, и 100 нг вектора pZMP20, расщепленного BglII, и смесь переносят в кювету электропорации на 0,2 см. Смесь дрожжи/ДНК подвергают электроимпульсной обработке, используя электропитание (BioRad Laboratories, Hercules, CA) с параметрами настройки 0,75 кВ (5 кВ/см), ∞ Ом и 25 мкФ. 600 мкл 1,2 М сорбита добавляли в кювету и дрожжи высевали в аликвотах 100 мкл и 300 мкл на два планшета URA-D и культивировали при 30°C. Приблизительно после 72 ч Ura+ трансформанты дрожжей из одного планшета ресуспендируют в 1 мл воды и спрядывают кратко в шарик дрожжевых клеток. Шарик клеток ресуспендируют в 0,5 мл буфера лизиса (2% Тритон X-100, 1% SDS, 100 мМ NaCl, 10 мМ Трис, pH 8,0, 1 мМ ЭДТУК). 500 мкл смеси лизиса добавляют в пробирку Эппендорфа, содержащую 250 мкл стеклянных шариков, промытых кислотой, и 300 мкл фенол-хлороформа, перемешивают в течение 3 мин и крутят в течение 5 мин в центрифуге Эппендорфа при максимальной скорости. 300 мкл водной фазы переносят в новую пробирку и ДНК осаждают 600 мкл этанола с последующим центрифугированием в течение 30 мин при максимальной скорости. Пробирку декантируют и шарик промывают 1 мл 70%-го этанола. Пробирку декантируют и шарик ДНК ресуспендируют в 30 мкл 10 мМ Трис, pH 8,0, 1 мМ ЭДТУК.

Трансформация электрически подходящих клеток-хозяев *E.coli* (DH12S) выполняется, используя 5 мкл препарата ДНК дрожжей и 50 мкл клеток *E.coli*. Клетки подвергают электроимпульсной обработке при 2,0 кВ, 25 мкФ и 400 Ом. После электропорации добавляют 1 мл SOC (2% Bacto™ Tryptone (Difco, Detroit, MI)), 0,5% экстракта дрожжей (Difco), 10 мМ NaCl, 2,5 мМ KCl, 10 мМ MgCl₂, 10 мМ MgSO₄, 20 мМ глюкоза, и затем клетки высевали в аликвотах 50 мкл и 200 мкл на двух планшетах LB AMP (бульон LB (Lennox), 1,8% Bacto™ Agar (Difco), 100 мг/л ампициллина).

Инсерты трех клонов ДНК для конструктора подвергают секвенированию и выбирают один клон, содержащий правильную последовательность. Крупномасштабную плазмиду ДНК выделяли, используя коммерчески доступный комплект (QIAGEN Plasmid Mega Kit, Qiagen, Valencia, CA) согласно инструкциям изготовителя.

Тот же самый процесс применяют, чтобы получить IL-17RC с С-концевой меткой His, составленной из Gly Ser Gly Gly His His His His His (IL-17RCCHIS; последовательность SEQ ID NO:51) или с С-концевой меткой FLAG, составленной из Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys (IL-17RCFLAG; последовательность SEQ ID NO:52). Чтобы получить эти конструкторы, вместо 3'-концевого олигонуклеотида последовательности SEQ ID NO:50 применяют 3'-концевой олигонуклеотид [CAACCCCGAGCTGTTTTAAGGCGCGCCTCTAGATTAGTGATGGTGATGGTGATGTCCACC AGATCCCTTGTGGATGTATTTGTC; последовательность SEQ ID NO:54], чтобы произвести IL-17RCCHIS, или 3'-концевой олигонуклеотид [CAACCCCGAGCTGTTTTAAGGCGCGCCTCTAGATTACTTATCATCATCATCCTTATAAT CGGATCCCTTGTGGATGTATTTGTC; последовательность SEQ ID NO:55], чтобы произвести IL-17RCFLAG.102102.

Пример 7.

Трансфекция и экспрессия растворимых конструкторов экспрессии рецептора IL-17RC, которые экспрессируют слитый белок IL-17RC-mFcI и С-концевые теговые белки IL-17RC-CEE, IL-17RC-CHIS, IL-17RC-CFLAG.

Три набора по 200 мкг каждого растворимых слитого или теговых конструкторов экспрессии IL-17RC отдельно расщепляют 200 единицами PvuI при 37°C в течение 3 ч, осаждают изопропиловым спиртом и центрифугируют в 1,5-мл микроцентрифужной пробирке. Супернатант декантируют с шарика и шарик промывают с 1 мл 70%-го этанола и культивируют в течение 5 мин при комнатной температуре. Пробирку крутят в микроцентрифуге в течение 10 мин при 14000 об/мин и супернатант декантируют с шарика.

Шарик затем повторно суспендируют в 750 мкл культуральной среды тканевых клеток СНО в стерильной среде, культивируют при 60°C в течение 30 мин и позволяют охладиться до комнатной температуре. Приблизительно 5×10^6 клеток СНО гранулируют в каждой из трех пробирок и повторно суспендируют, используя раствор питательной среды ДНК. Смеси ДНК/клетки помещают в кювету со щелью 0,4 см и подвергают электропорации, используя следующие параметры; 950 мкФ, высокая емкость, при 300 В. Содержание кювет затем удаляют, объединяют и разбавляют до 25 мл культуральной средой тканевых клеток СНО и помещают во встряхиваемую колбу на 125 мл. Колбу помещают в инкубатор на аппарате для встряхивания при 37°C, 6% CO₂ с колебанием 120 об/мин.

Клетки СНО подвергнуты питательному выбору с последующей амплификацией до 200 нМ метотрексата (MTX) и затем до 1 мкМ MTX. Экспрессия слитого или тегового белка подтверждается Вестерн-блоттингом, и пул клеток СНО увеличивают для урожая для очистки белков.

Пример 8.

Экспрессия растворимого IL-17RC.

Плазмида экспрессии, содержащая IL-17RC_Tbx-C(Fc9) (последовательность SEQ ID NO:64), была построена через гомологическую рекомбинацию, используя фрагмент ДНК IL-17RC_Tbx и вектор экспрессии pZMP40. Фрагмент был произведен амплификацией ПЦР, используя праймеры ZC44531 и ZC44545.

IL-17RC_Tbx фрагмент ПЦР содержит область, кодирующую парциальный внеклеточный домен IL-17RC, который был сделан, используя ранее произведенный клон IL-17RC в качестве матрицы. Фрагмент включает перекрывание 5'-конца с последовательностью вектора pZMP40 в области, кодирующей отРА, сегмент IL-17RC (аминокислотные остатки с 21 до 451 последовательности SEQ ID NO:2), линкерная последовательность, сайт расщепления тромбина, и перекрывание 3'-конца с вектором pZMP40 в области, кодирующей Fc9. Используемые условия ПЦР были следующие: 1 цикл, 94°C, 5 мин; 35 циклов, 94°C, 1 мин, затем 55°C, 2 мин, затем 72°C, 3 мин; 1 цикл, 72°C, 10 мин.

Реакционные смеси ПЦР пропускают через 1% агарозный гель и полосы, соответствующие размерам инсертов, извлекают из геля, используя комплект для экстракции геля QIAquick™ (Qiagen, Cat. No. 28704).

Плазмида pZMP40 является вектором экспрессии млекопитающих, содержащим кассету экспрессии, имеющую промотор MPSV, многие рестрикционные сайты для вставки кодирующих последовательностей, сигнальную пептидную последовательность отРА и последовательность для Fc9; внутренний рибосомный начальный сайтовый (BRHC) элемент из полиовируса и внеклеточный домен, CD8-усеченного у С-конца трансмембранного домена; E.coli репликатор; единицу экспрессии селективируемого маркера млекопитающего, включающую промотор SV40, усилитель и репликатор, ген DHFR и терминатор SV40; и последовательности URA3 и CEN-ARS, требуемые для селекции и репликации в *S. cerevisiae*. Она была построена из pZMP21 (Patent Pub. No. US 2003/0232414 A1; выложенный при культурной коллекции американского типа и определяемый как ATCC # PTA-5266).

Плазмида pZMP40 расщепляется BglII перед рекомбинацией в дрожжах с фрагментом ПЦР. 100 мкл подходящих дрожжевых (*S. cerevisiae*) клеток независимо объединяют с 10 мкл инсера ДНК (последовательность SEQ ID NO:66) и 100 нг отрезка вектора pZMP40 и смесь переносят в кювету электропорации на 0,2 см. Смесь дрожжи/ДНК подвергают электроимпульсной обработке, используя электропитание (BioRad Laboratories, Hercules, CA) с параметрами настройки 0,75 кВ (5 кВ/см), ∞ Ом и 25 мкФ. 600 мкл 1,2 М сорбита добавляли в кювету и дрожжи высевали в аликвотах 100 мкл и 300 мкл на два планшета URA-D и культивировали при 30°C. Приблизительно после 72 ч Ura+ трансформанты дрожжей из одного планшета ресуспендируют в 1 мл воды и спрыскивают кратко в шарик дрожжевых клеток. Шарик клеток ресуспендируют в 0,5 мл буфера лизиса (2% Тритон X-100, 1% SDS, 100 мМ NaCl, 10 мМ Трис, pH 8,0, 1 мМ ЭДТУК). 500 мкл смеси лизиса добавляют в пробирку Эппендорфа, содержащую 250 мкл стеклянных шариков, промытых кислотой, и 300 мкл фенол-хлороформа, перемешивают в течение 3 мин и крутят в течение 5 мин в центрифуге Эппендорфа при максимальной скорости. 300 мкл водной фазы переносят в новую пробирку и ДНК осаждают 600 мкл этанола с последующим центрифугированием в течение 30 мин при максимальной скорости. Пробирку декантируют и шарик промывают 1 мл 70%-го этанола. Пробирку декантируют и шарик ДНК ресуспендируют в 30 мкл TE.

Трансформация электрически подходящих клеток-хозяев *E.coli* (DH12S) выполняется, используя 5 мкл препарата ДНК дрожжей и 50 мкл клеток. Клетки подвергают электроимпульсной обработке при 2,0 кВ, 25 мкФ и 400 Ом. После электропорации добавляют 1 мл SOC (2% Bacto™ Tryptone (Difco, Detroit, MI)), 0,5% экстракта дрожжей (Difco), 10 мМ NaCl, 2,5 мМ KCl, 10 мМ MgCl₂, 10 мМ MgSO₄, 20 мМ глюкоза), и затем клетки высевали в аликвотах 50 мкл и 200 мкл на двух планшетах LB AMP (бульон LB (Lennox), 1,8% Bacto™ Agar (Difco), 100 мг/л ампициллина).

Инсерты трех клонов ДНК для конструкта подвергают секвенированию и выбирают один клон, содержащий правильную последовательность. Крупномасштабную плазмиду ДНК выделяли, используя коммерчески доступный комплект (QIAGEN Plasmid Mega Kit, Qiagen, Valencia, CA) согласно инструкциям изготовителя.

Три набора по 200 мкг конструктора IL-17RC [L21-K451] _Tbx_C (Fc9) были затем каждый расщеплены 200 единицами PvuI при 37°C в течение 3 ч и затем осаждались изопропиловым спиртом (ИПС) и спрядывались в 1,5-мл микроцентрифужной пробирке. Супернатант декантировали с шарика и шарик промывали 1 мл 70%-го этанола и культивировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Пробирку крутили в микроцентрифуге в течение 10 мин при 14 000 об/мин и супернатант декантировали с шарика. Шарик был затем повторно суспендирован в 750 мкл среды PF-CHO в стерильной среде, культивировали при 60°C в течение 30 мин и позволяли охлаждаться до комнатной температуры. Клетки 5E6 APFDXB11 спрядывались в каждой из трех пробирок и были повторно суспендированы, используя раствор питательных сред ДНК. Смеси ДНК/клетки помещали в кювету со щелью 0,4 см и подвергали электропорации, используя следующие параметры: 950 мкФ, высокую емкость и 300 В. Содержимое кювет затем удаляли, объединяли и разбавляли до 25 мл средами PF-CHO и помещали в 125-мл колбу для встряхивания. Колбу помещали в инкубатор на аппарате для встряхивания при 37°C, 6% CO₂ и взбалтывали при 120 об/мин.

Клеточную линию подвергали питательному выбору с последующей амплификацией до 200 нМ метотрексата (MTX) и затем до 1 мкМ MTX. Экспрессия подтверждается Вестерн-блоттингом, и клеточная линия увеличивается с последующей очисткой белка.

Пример 9.

Очистка растворимого IL-17RC от клеток CHO.

Кондиционированные среды от клеток CHO, экспрессирующих IL-17RC-TbX-Fc9 (последовательность SEQ ID NO:64), концентрировали приблизительно 10-кратно с помощью тангенциальной системы потока Pellicon по отношению к двум мембранным кассетам Biomaх 0,1 м², предельная молекулярная масса 30 кДа (Millipore, Bedford, MA). Водородный показатель (pH) концентрированной среды приводили к 5,5 ледяной уксусной кислотой, стерильно отфильтрованной через мембрану 0,2 мкм, затем загружали на смолу сефароза Протеин Ж (Protein G sepharose) (Pharmacia, Piscataway, NJ) для периодической хроматографии в течение ночи при 4°C. До загрузки кондиционированной среды с приведенным pH смолы сефароза Протеин Ж была преуравновешена раствором 25 мМ ацетата натрия и 150 мМ NaCl, pH 5,5 в количестве 5 объемов колонки (приблизительно 150 мл). Отношение фильтрованной, кондиционированной среды с приведенным pH к смоле был 33:1 (по объему).

Периодический процесс хроматографии выполняли при окружающей комнатной температуре (приблизительно 21°C). Одноразовую кондиционированную среду, фильтрованную через мембрану 0,22 мкм, с приведенным pH выливали в пустую стеклянную колонку 5,5 × 20,5 см (BioRad, Hercules, CA) и насадка наносилась под действием силы тяжести. Колонку промывали (10 объемов колонки (приблизительно 300 мл)) раствором 25 мМ ацетата натрия и 150 мМ NaCl, pH 5,5. Связанный белок затем элюировали 100 мМ глицина, pH 2,7. Фракции по 9,0 мл были собраны и немедленно нейтрализованы 1,0 мл 2,0 М Трис, pH 8,0. Собранные фракции были проанализированы через окрашивание по Кумасси (SDS-PAGE Coomassie staining). Фракции, содержащие IL-17RC-TbX-Fc9, объединяли и концентрировали приблизительно 6-кратно, используя вращающийся концентратор с мембраной Biomaх (предельный молекулярный вес 5kD) (Millipore, Bedford, MA) согласно инструкциям изготовителя.

Объединенные, концентрированные фракции были затем подвергнуты диализу при 4°C, в значительной степени относительно фосфатно-буферного солевого раствора IX, pH 7,3 (Sigma, St.-Louis, MO), используя мембрану Slide-A-Lyzer с предельным молекулярным весом 7 кДа (Pierce, Rockford, IL).

Состав IL-17RC-TbX-Fc9 в 1 × фосфатно-буферном растворе, pH 7,3, был стерильно отфильтрован через мембрану 0,22 мкм перед созданием аликвот и хранением при -80°C.

Пример 10.

Связывание IL-17A и IL-17F с человеческим IL-17RC.

А) Связывание биотинилированных цитокинов с трансфицированными клетками.

Клетки почки детеныша хомяка (ПДХ), которые были трансфицированы векторами экспрессии, кодирующими человеческий рецептор IL-17 (последовательность SEQ ID NO:21), человеческий IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:2) или оба этих рецептора, оценивают по их способности связывать биотинилированные человеческий IL-17A и человеческий IL-17F. Клетки собирают версеном (динатриевая соль ЭДТУК), считают и разбавляют до 10⁷ клеток на мл в окрашивающих средах (ОС), которые представляют собой буферный солевой раствор Хэнка (БСРХ (HBSS)) плюс 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (БСА (BSA)), 10 мМ Нерес и 0,1% азида натрия (вес/объем). Биотинилированные человеческий IL-17A (последовательность SEQ ID NO:14) и человеческий IL-17F (последовательность SEQ ID NO:16) культивировали с клетками на льду в течение 30 мин при различных концентрациях. После 30 мин избыточный цитокин смывают ОС и клетки культивируют с конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин (СА-ФЭ (SA-PE)) при разбавлении 1:100 в течение 30 мин на льду. Избыточный СА-ФЭ смывают и клетки анализируют поточной цитометрией. Количество связывания цитокина было количественно определено из средней интенсивности флуоресценции окрашивания цитокина. Из этого анализа мы находим, что человеческий IL-17A связывает как человеческий IL-17R, так и IL-17RC в равной степени. Кроме того, человеческий IL-17F связывает IL-17RC в подобной степени, но связывает IL-17R оп-

ределяемо, но в намного более низкой степени, чем степень, замеченная с IL-17A.

В) Связывание биотинилированных цитокинов с моноклеарными клетками человеческой периферической крови.

Моноклеарные клетки человеческой периферической крови (МКПК) получали из цельной крови центрифугированием в градиенте плотности (среда фиколл). МКПК при 107 клетках на мл одновременно культивировали с биотинилированными IL-17A или IL-17F при 1 мкг/мл и флюорохром-сопряженными антителами к определенным белкам поверхности клетки, которые были разработаны, чтобы различать лейкоциты различного происхождения. Эти маркеры включают CD4, CD8, CD19, CD11b, CD56 и CD16. Избыточные антитела и цитокины смывают и определенное связывание цитокина обнаруживают культивированием с СА-ФЭ, как описано выше. Образцы анализировали поточной цитометрией и из этого анализа мы нашли, что человеческий IL-17A связывается фактически со всеми исследованными популяциями МКПК, но что человеческий IL-17F не связывается определяемо с какой-либо популяцией.

С) Ингибирование специфического связывания биотинилированных человеческих IL-17A и IL-17F с немаркированным цитокином.

Исследование связывания выполняют, как обсуждено выше, но избыточные, немаркированные человеческие IL-17A и IL-17F включаются в реакцию связывания. В исследованиях с клетками ПДХ количество немаркированного цитокина было различно по интервалу концентраций, и мы нашли, что добавление немаркированного IL-17A конкурировало за связывание IL-17A и IL-17F с IL-17RC и IL-17R. Однако немаркированный IL-17F конкурировал за связывание IL-17A и IL-17F с IL-17RC, но он не конкурировал эффективно за связывание с IL-17R. Это указывает, что IL-17A и IL-17F специфично связываются с IL-17RC, и что они связываются на сайте, который или идентичен, или перекрывается значительно, так как они перекрестно конкурируют за связывание. Кроме того, IL-17A конкурирует с относительно слабым связыванием IL-17F с IL-17R, указывая, что эти два цитокина также связываются с подобной областью в IL-17R, но IL-17F связывает IL-17R с гораздо более низким сродством по сравнению с IL-17RC.

Д) Ингибирование специфического связывания биотинилированных человеческих IL-17A и IL-17F с растворимыми IL-17RC и IL-17R.

Исследования связывания выполняют, как обсуждено выше, за исключением того, что растворимые формы IL-17RC или IL-17R включают в реакции связывания. Эти растворимые рецепторы представляют собой слитые белки, полученные из внеклеточного домена каждого рецептора, слитого с константной областью (Fc) человеческого IgG1. Мы нашли, что растворимый IL-17RC ингибирует связывание человеческих IL-17A и IL-17F с клетками ПДХ, трансфицированными IL-17R и IL-17RC. Однако растворимый IL-17R ингибирует связывание IL-17A с любым рецептором, но эффективно не блокирует связывание IL-17F с IL-17RC, что совместимо со слабым связыванием IL-17F с IL-17R.

Пример 11.

IL-17A и IL-17F связывается с IL-17RC.

А) Ингибирование связывания с холодным лигандом.

Клетки ПДХ, трансфицированные hIL-17RC (последовательность SEQ ID NO:2) и IL-17R (последовательность SEQ ID NO:21), высевали в 24-луночный планшет (Costar 3527) при 40000 клеток/лунку за два дня до анализа. IL-17A (последовательность SEQ ID NO:14) и IL-17F (последовательность SEQ ID NO:16), которые были помечены радиоактивным изотопом иодогранульным методом, добавляли независимо в лунки трижды при 10 нг/мл в общей сложности 250 мкл/лунку в связывающем буфере (среда RPMI 1640 (JRH 51502-500M) с 10 мг/мл альбумина бычьей сыворотки (Gibco 15260-037)). Холодные конкуренты добавляли в 100-кратном молярном избытке. Испытанные конкуренты включали IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F и IL-21. Лунки культивировали на льду в течение 1 ч, затем промывали два раза фосфатным буферным раствором (ФБР) (Invitrogen 20012-027) и один раз высокосолевым раствором (1,5 M NaCl, 50 mM HEPES, pH 7,4). Лунки экстрагировали 500 мкл 0,8 M NaOH в течение 30 мин при комнатной температуре, и счет импульсов в минуту измеряли, применяя гамма-счетчик (Packard Cobra II A5005).

Результаты указали, что 100-кратный молярный холодный IL-17A и IL-17F были в состоянии уменьшать связывание 125I IL-17A с hIL-17RC ПДХ приблизительно 7-кратно, в то время как IL-17B, C, D, E и IL-21 не имели никакого влияния на связывание. 100-кратный молярный холодный IL-17A снижал связывание 125I IL-17A с IL-17R ПДХ приблизительно 4-кратно, в то время как IL-17B, C, D, E, F и IL-21 не имели никакого влияния на связывание. 100-кратные молярные холодные IL-17A и IL-17F уменьшали связывание 125I IL-17F с hIL-17RC ПДХ приблизительно 4- и 5-кратно соответственно, в то время как IL-17B, C, D, E и IL-21 не имели никакого эффекта на связывание.

В) Ингибирование связывания растворимым рецептором.

Связывание с hzytor14 (последовательность SEQ ID NO:2) клеток ПДХ, трансфицированных IL-17R (последовательность SEQ ID NO:21), выполняли как в части один, но 100-кратный молярный избыток растворимого hIL-17RCx1/Fc9 (пример 8) и растворимого IL-17R/FC (полученный из R&D; ссылка 177-IR) использовали вместо холодного лиганда в конкуренции. Клетки промывали, экстрагировали и считали как в части один.

Растворимый hIL-17RC/Fc ингибировал связывание 125IL-17F с hIL-17RC ПДХ с ИК50 при 10-кратном молярном избытке в среднем в трех экспериментов. Ингибирование 125IL-17A растворимым hIL-17RC/Fc на той же самой клеточной линии дало в среднем ИК50 при 20-кратном молярном избытке, а ингибирование 125I IL-17A растворимым IL-17RC/Fc дало в среднем ИК50 при 20-кратном молярном избытке.

С) Насыщение связывания.

Трансфицированные клетки ПДХ высевали на 24-луночный планшет как в части один. Радиоактивно-меченые IL-17A и IL-17F добавляли, начиная с концентрации 4 нМ в восьми 1:3 разбавлениях (до концентрации 1,83 пМ) в трех экспериментах, в общем 250 мкл/лунку в буфере связывания. Отдельно, 100-кратный молярный избыток холодного лиганда добавляли в каждом пункте разбавления. Клетки промывали, экстрагировали и считали как в части один. Определенный счет в минуту был нанесен на график против концентрации радиоактивно-меченого лиганда, добавленного, вычитая 100-кратный избыток счета из неконкурентного счета в каждом пункте разбавления. Эти нормализованные данные были подготовлены, чтобы получить кривые насыщения связывания для каждой комбинации радиоактивно-меченого лиганда и трансфицированных клеток ПДХ. Табл. 7 показывает величины сродства, вычисленные из всех трех экспериментов.

Таблица 7

125I IL-17A + ПДХ hIL-17RC	125I IL-17A + ПДХ IL-17R
1. 180 пМ	1. 2.5 +/-0.2 нМ
2. 200 пМ	2. 4.5 +/-0.3 нМ
3. 370 пМ	3. 5.9 +/-0.1 нМ
125I IL-17F + ПДХ hIL-17RC	125I IL-17F + ПДХ IL-17R
1. 50 пМ	1. очень низкое сродство
2. 60 пМ	2. очень низкое сродство
3. 80 пМ	3. очень низкое сродство

Кривая односайтового связывания подходит наиболее близко для связывания IL-17A и IL-17F с IL-17R. Кривая двухсайтового связывания подходит наиболее близко для связывания IL-17A и IL-17F с hIL-17RC. Сайт высокого сродства связывания является величиной, показанной выше. Сайт низкого сродства связывания имел очень низкое сродство и изменялся широко в трех экспериментах.

Пример 12.

Реакция мышинных клеток Nih3t3 на человеческие IL-17A и IL-17F.

А) Культивирование клеток и инфекция репортерного аденовируса kz142.

Клетки Nih3t3 получали из фибробластов мыши (описано в ATCC). Nih3t3 высевали в количестве 5000 клеток/лунку в твердом, белом, покрытом клеточной культурой 96-луночном планшете (Cat. #3917. Costar), применяя среду СИМД/10% ФБС (среда Игла, модифицированная Дулбекко/10% фетальной бычьей сыворотки), содержащую глутамин и исправленную пируватом, и культивировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. На второй день культуральную среду удаляли и частицы аденовируса Kz142 при кратности инфекции 5000 частиц/клетку получали в среде СИМД/1% ФБС, содержащей глутамин и исправленной пируватом и культивированной в течение ночи при 37°C и 5% CO₂.

В) Люциферазный анализ, измеряющий активацию IL-17A и F клеток nih3t3, инфицированных репортерным аденовирусом kz142.

После ночной инкубации с репортерной частицей аденовируса человеческие лиганды IL-17A и IL-17F получали в бессывороточных средах, исправленных к 0,28% АБС (альбумин бычьей сыворотки). Частицы аденовируса и питательные среды удаляли, и адекватные дозы лиганда давались в 3 экспериментах. Инкубацию при 37°C и 5% CO₂ продолжали в течение 4 ч, после которых питательные среды удаляли, клетки подвергали лизису в течение 15 мин и среднюю интенсивность флюоресценции (СИФ) измеряли, применяя систему и реагенты люциферазного анализа (Cat. # e1531 Promega, Madison, WI) и микропланшетный люминометр. Активность была обнаружена при концентрациях в интервале 0,1-1000 нг/мл человеческого IL-17A и IL-17F, что дает величину EC50 приблизительно 50 нг/мл для обоих лигандов. Эти данные предполагают, что клетки nih3t3 несут рецепторы к этим лигандам и что IL-17A и IL-17F активируют фактор транскрипции NfKb/AP-1.

Пример 13.

Экспрессия IL-17RA и IL-17RC мышинными клетками nih3t3.

Анализ ОТ ПЦР РНК nih3t3 продемонстрировал, что эти клетки позитивны как для IL-17RA, так и для IL-17RC, что совместимо с их nfkb/ap1 реакцией, причем посредничество человеческих IL-17A и IL-17F опосредуется через один или оба из этих рецепторов.

Детали от ПЦР.

А) Мышиная ПЦР IL-17RC.

Первую нить кДНК получали из полной РНК, выделенной из клеток nih3t3, используя стандартные методы. ПЦР применяли, используя HotStar полимеразу и рекомендации изготовителя (Qiagen, Valencia, CA), используя сенсорный праймер, ZC38910, 5' ACGAAGCCCAGGTACCAGAAAGAG 3' (последовательность SEQ ID NO:56) и антисенсорный праймер, ZC 38679, 5' AAAAGCGCCGACGCCAAGAGTAGG

3' (последовательность SEQ ID NO:57) и 35 циклов амплификации. Электрофорез на агарозном геле показал единственный, сильный ампликон ожидаемого размера, 850 пар оснований.

В) Мышиная ПЦР IL-17RA.

Первую нить кДНК получали из полной РНК, выделенной из клеток nih3t3, используя стандартные методы. ПЦР применяли, используя HotStar полимеразу и рекомендации изготовителя (Qiagen, Valencia, CA), используя сенсорный праймер, ZC38520, 5' CGTAAGCGGTGGCGGTTTTTC 3' (последовательность SEQ ID NO:58) и антисенсорный праймер, ZC38521, 5' TGGGCAGGGCACAGTCACAG 3' (последовательность SEQ ID NO:59) и 35 циклов амплификации. Электрофорез на агарозном геле показал единственный, сильный ампликон ожидаемого размера, 498 пар оснований.

Пример 14.

Создание устойчивого клона анализа nih3t3, экспрессирующего фактор транскрипции ar1/nfkb.

Мышиную клеточную линию nih3t3, описанную выше, устойчиво трансфицировали репортерным конструктом kz142 ar1/nfkb, содержащим неомицин-селектируемый маркер. Нео-устойчивый пул трансфекции высевали при клональной плотности. Клоны выделяли, используя клонзапирающие кольца, и подвергали скринингу люциферазным анализом, используя человеческий лиганд IL-17A в качестве индуктора. Выбирали клоны с самой высокой средней интенсивностью флюоресценции (СИФ) (через ar1/nfkb люциферазу) и самый низкий фон. Выбрана устойчивая клеточная линия трансфектанта и названа nih3t3/kz142.8.

Пример 15.

Ингибирование активации человеческим IL-17A и IL-17F в мышинных клетках Nih3t3, используя растворимые химеры IL-17RC и IL-17RA/FC.

Растворимые формы IL-17RC или IL-17RA использовались как антагонисты активации человеческих IL-17A и IL-17F элементов ar1/nfkb в люциферазном анализе. Эти растворимые рецепторы представляют собой слитые белки, полученные из внеклеточного домена каждого рецептора, слитого с константной областью (Fc) человеческого IgG1. Растворимый человеческий слитый белок IL-17R FC был куплен (рекомбинантная человеческая химера IL-17R/FC, каталожный номер 177-IR-100, R&D Systems, Inc., Minneapolis, Mn). Растворимая человеческая химера IL-17RC FC (IL-17RCsR/FC9) была построена, как описано выше. Мы нашли, что избыток IL-17RCsR/FC9 и человеческая химера IL17RsR/FC ингибируют уровни EC50 как человеческого IL-17A, так и IL-17F-опосредованной активации ar1/nfkb мышинной аналитической клеточной линии nih3t3/kz142.8.

Белок IL-17RCsR/FC9 показал самую большую потенцию в противодействии активации IL-17F, а химера IL17RsR/FC показала самую большую потенцию в противодействии активации IL-17A.

Пример 16.

мРНК IL-17F активируется в мышинной модели астмы.

Уровни мРНК IL-17F измеряли в сенсibilизации и модели стимула дыхательных путей в мышах. Группы мышей 8-10-недельного возраста сенсibilизировали интраперитонеальной инъекцией 10 мкг рекомбинантного аллергена 1 Dermatophagoides pteronyssinus (DerP1) (Indoor biotechnologies, Cardiff, UK) в 50% Imject Alum (Pierce) в дни 0 и 7. Семь дней спустя, мыши стимулировались каждый 3-й последовательный день (дни 14, 15 и 16) 20 мкг DerP1 в 50 мкл ФБР. Было 4 мыши, представляющие эту группу. Отрицательные контрольные группы включали 5 мышей, подвергнутых сенсibilизации фосфатным буферным раствором (ФБР), затем стимулированию ФБР. В дополнение, 3 мыши подвергали сенсibilизации DerP1, затем стимулировали ФБР. Через 48 ч после аллергена или контрольного стимулирования всю легочную ткань собирали и полную РНК выделяли.

Первую нить кДНК получали, используя идентичное количество полной РНК от каждого субъекта. ПЦР IL-17F применяли, используя Qiagen HotStar полимеразу (Qiagen, Valencia, CA) и рекомендации изготовителя. ПЦР IL-17F использовала 35 циклов амплификации с сенсорным праймером ZC46098, 5' ACTTGCCATTCTGAGGGAGGTAGC 3' (последовательность SEQ ID NO:60) и антисенсорным праймером, 46099, 5' CACAGGTGCAGCCAACTTTTAGGA 3' (последовательность SEQ ID NO:61). Для того чтобы установить, что матричное качество матрицы было однородным среди всех субъектов, ПЦР Бета Актина применяли к тому же самому количеству каждой матрицы, используемой в амплификации IL-17F. ПЦР Бета Актина включала 25 циклов ПЦР с сенсорным праймером, ZC44779, 5' GTGGGCCGCTCTAGGCACCA 3' (последовательность SEQ ID NO:62) и антисенсорным праймером, ZC44776, 5' CGGTTGGCCTTAGGGTTCAGGGGGG 3' (последовательность SEQ ID NO:63).

Все 4 мыши из группы, сенсibilизированной DerP1 и стимулированной DerP1 (симуляция астмы), показали сильную амплификацию IL-17F. Напротив, слабая амплификация IL-17F было замечена в отрицательных контрольных группах, включая 3 из 3 субъектов, представляющих DerP1-сенсibilизированную/ФБР-стимулированную группу и 5 из 5 субъектов из ФБР-сенсibilизированной/ФБР-стимулированной группы. Амплификация бета-актина была, по меньшей мере, такой же сильной для отрицательных контрольных групп, как для астма-моделируемых субъектов, демонстрируя, что слабая отрицательная контрольная амплификации IL-17F не происходила из-за матричных проблем.

Пример 17.

Трансфекция клеток COS и секреторная ловушка.

А) Трансфекция клеток COS и анализы "секреторная ловушка" показывают, что IL-17RCsR/Fc9 и IL-17F представляет собой пару рецептор/лиганд.

Анализ "секреторная ловушка" применяли, чтобы спарить человеческий IL-17RC (последовательность SEQ ID NO:2) с человеческим IL-17F (последовательность SEQ ID NO:16). Растворимый слитый белок IL-17RCsR/Fc9 (пример 8) использовался как связывающий реагент в секреторном анализе. SV40 ori, содержащий векторы экспрессии, содержащие кДНК человеческих IL-17B, C, D, E и F, был быстро трансфицирован в клетки COS. Связывание IL-17RCsR/Fc9 с трансфицированными клетками COS проводили, используя анализ "секреторная ловушка", описанный ниже. Положительное связывание IL-17RCsR/Fc9 было замечено только с человеческим IL-17F. Эти результаты демонстрируют новую находку, что человеческие IL-17RC и IL-17F являются парой рецептор/лиганд.

В) Трансфекции клеток COS.

Трансфекцию клетки COS выполняли следующим образом: смесь 3 мкл объединенной ДНК и 5 мкл Липофектамина (Lipofectamine™) в 92 мкл бессывороточной питательной среды аллержена 1 СИМД (55 мг пирувата натрия, 146 мг L-глутамин, 5 мг трансферрина, 2,5 мг инсулина, 1 мг селена и 5 мг фетуина в 500 мл СИМД) культивируют при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляют 400 мкл бессывороточной питательной среды СИМД. Добавляют эти 500 мкл смеси к $1,5 \times 10^5$ клеток COS на лунку, высеванных на 12-луночный планшет культуры тканей, и культивируют в течение 5 ч при 37°C. Добавляют 500 мкл 20% ФБР среды СИМД (100 мл ФБР, 55 мг пирувата натрия, 146 мг L-глутамин в 500 мл СИМД) и культивируют в течение ночи.

С) Анализ секреторная ловушка.

Секреторную ловушку выполняли следующим образом: среды смывали с клеток с помощью ФБР и затем фиксировали в течение 15 мин 1,8% формальдегидом в ФБР. Клетки затем промывали ТНТ (0,1М Трис-HCL, 0,15М NaCl и 0,05% Твин-20 в воде) и пропитывали 0,1% Тритон-Х в ФБР в течение 15 мин, и снова промывали ТНТ. Клетки блокировали в течение 1 ч ТНБ (0,1М Трис-HCL, 0,15М NaCl и 0,5% Блокирующего Реагента (комплект NEN Renaissance TSA-Direct) в H2O) и снова промывали ТНТ. Клетки культивировали в течение 1 ч с 1 мкг/мл человеческого растворимого рецепторного слитого белка IL-17RCx1sR/FC9. Клетки затем промывали ТНТ. Клетки культивировали в течение другого часа с разбавленным 1:200 козлиным античеловеческим Ig-HRP (Fc-специфическим). Снова клетки промывали ТНТ.

Положительное связывание обнаруживали флуоресцеин-тирамидным реагентом, разбавленным 1:50 буфером разбавления (комплект NEN), и культивировали в течение 4-6 мин и промывали ТНТ. Клетки сохраняли в среде Vectashield Mounting Media (Vector Labs Burlingame, CA), разбавленной 1:5 ТНТ. Клетки визуализировали, используя фильтр ФИТЦ на флуоресцентном микроскопе.

Пример 18.

Генерация мышиных моноклональных антител античеловеческий IL-17RC.

А. Иммунизация генерации антител анти-IL-17RC.

1. Растворимый IL-17RC-muFc.

6-12-недельных интактных мышей или мышей нокаута IL-17RC иммунизируют интраперитонеальной инъекцией 25-50 мкг растворимого человеческого белка IL-17RC-muFc (пример 23), смешанного 1:1 (по объему) со стимулятором Ribi (Sigma) по двухнедельному графику. Семь - десять дней после третьей иммунизации, пробы крови были взяты через ретроорбитальное кровотоечение, сыворотку собирают и оценивают на способность ингибировать связывание IL-17 или IL-17F с IL-17RC в нейтрализационном анализе (например, описанном здесь) и окрашивать IL-17RC-трансфицированные против нетрансфицированных клеток 293 в анализе окрашивания FACS.

Мышей продолжали иммунизировать, отбирали пробы крови и оценивали, как описано выше, до тех пор, пока титры нейтрализации не достигали плато. Затем мышей с самыми высокими титрами нейтрализации инъецировали интраваскулярно 25-50 мкг растворимого белка IL-17RC-FC в ФБР. Три дня спустя, селезенку и лимфатические узлы из этих мышей собирали и использовали для генерации гибридом, например, используя клетки миеломы мышей (P3-X63-Ад8.653.3.12.11) или другие адекватные клеточные линии, используя стандартные методы, известные в технологии (например, смотри Kearney, J.F. et al., J. Immunol., 123:1548-50, 1979; Lane, R.D. J. Immunol. Methods, 81:223-8, 1985).

2. Растворимые IL-17RC. IL-17RC-CEE, IL-17RC-CHIS и IL-17RC-CFLAG.

6-12-недельных интактных мышей или мышей нокаута IL-17RC иммунизируют интраперитонеальной инъекцией 25-50 мкг растворимого человеческого IL-17RC-CEE, IL-17RC-CHIS или IL-17RC-CFLAG, смешанного 1:1 (по объему) со стимулятором Ribi (Sigma) по двухнедельному графику. 7-10 дней после третьей иммунизации пробы крови были взяты через ретроорбитальное кровотоечение, сыворотку собирают и оценивают на способность ингибировать связывание IL-17 или IL-17F с IL-17RC в нейтрализационном анализе (например, описанном здесь) и окрашивать IL-17RC-трансфицированные против нетрансфицированных клеток 293 в анализе окрашивания FACS. Мышей продолжали иммунизи-

ровать, отбирали пробы крови и оценивали, как описано выше, до тех пор, пока титры нейтрализации не достигали плато. Затем, мышей с самыми высокими титрами нейтрализации инъецировали интраваскулярно 25-50 мкг растворимого антигенного белка IL-17RC, IL-17RC-CEE, zcytor-CHIS или IL-17RC-CFLAG в ФБР. Три дня спустя, селезенку и лимфатические узлы из этих мышей собирали и использовали для генерации гибридом, например, используя клетки миеломы мышей (P3-X63-Ад8.653.3.12.11) или другие адекватные клеточные линии, используя стандартные методы, известные в технологии (например, смотри Kearney, J.F. et al., J. Immunol., 123:1548-50, 1979; и Lane, R.D. J. Immunol. Methods, 81:223-8, 1985).

3. P815 трансфектанты, которые экспрессируют IL-17RC.

6-10-недельных самок мышей DBA/2 иммунизируют интраперитонеальной инъекцией 1×10^5 живых, трансфицированных клеток P815, например, клеток P815/IL-17RC (например, 0,5 мл при плотности клеток 2×10^5 клеток/мл). До инъекции клетки поддерживают в фазе экспоненциального роста. Для инъекции клетки собирают, промывают три раза ФБР и затем повторно суспендируют в ФБР до плотности 2×10^5 клеток/мл. В этой модели мыши заболевают опухолью асцита в течение 2-3 недель и прогрессируют к смерти на 4-6 недель, если иммунная реакция к трансфицированному антигену-мишени не была установлена. Спустя три недели мышей без очевидного брюшного набухания (показатель асцита) повторно иммунизируют, как выше с 2-3-недельными интервалами. 7-10 дней после третьей иммунизации пробы крови были взяты через ретроорбитальное кровотоечение, сыворотку собирают и оценивают на способность ингибировать связывание IL-17 или IL-17F с IL-17RC в нейтрализационном анализе (например, описанном здесь) и окрашивать IL-17RC-трансфицированные против нетрансфицированных клеток 293 в анализе окрашивания FACS. Мышей продолжали иммунизировать, отбирали пробы крови и оценивали, как описано выше, до тех пор, пока титры нейтрализации не достигали плато.

Затем мышей с самыми высокими титрами нейтрализации инъецировали интраперитонеально 1×10^5 живых, трансфицированных клеток P815. Четыре дня спустя селезенку и лимфатические узлы этих мышей собирают и используют для генерации гибридом, например, используя клетки миеломы мышей (P3-X63-Ag8.653.3.12.11) или другие адекватные линии клеток, используя стандартные методы, известные в технологии (например, см. Kearney, J.F. et al., выше; Lane, R.D. выше).

Альтернатива вышеупомянутой схеме иммунизации живыми, трансфицированными клетками P815 включает интраперитонеальную инъекцию $1-5 \times 10^6$ облученных, трансфицированных клеток каждые 2-3 недели. В этом подходе никакие животные не заболевают и не умирают от асцита. Вместо этого животных проверяют на нейтрализацию иммунной реакции к IL-17RC в сыворотке, как обрисовано выше, начиная с кровотоечения после второй иммунизации. Как только титры нейтрализации достигали максимального уровня, мышам с самыми высокими титрами дают предфузию, интраперитонеальную инъекцию 5×10^6 облученных клеток и четыре дня спустя, селезенку и лимфатические узлы этих мышей собирают и используют для генерации гибридом, например, используя клетки миеломы мыши (P3-X63-Ag8.653.3.12.11) или другие адекватные линии клеток, используя стандартные методы, известные в технологии (например, смотри Kearney, J.F. et al., выше.; и Lane, R.D. выше).

В. Скрининг слитых гибридом на антитела, которые связывают IL-17RC и ингибируют связывание IL-17 или IL-17F с IL-17RC.

Три различных первичных скрининга выполнены на гибридомных супернатантах на 8-10 день после слияния. Для первого анализа антитела в супернатантах были испытаны на их способность связываться с растворимыми человеческими белками IL-17RC, IL-17RC-muFc, IL-17RC-CEE, IL-17RC-CHIS или IL-17RC-CFLAG, применяя иммуносорбентный анализ ELISA, используя HRP-сопряженные козы антимышиные каппа и анти-лямбда легкой цепи реагенты второй стадии, чтобы идентифицировать связанные мышиные антитела. Чтобы продемонстрировать специфичность к участку IL-17RC слитых белков IL-17RC, положительные супернатанты в начальном анализе оценивали на постороннем белке, слитом с той же самой мышиной областью Fc (mG2a), последовательностью EE, последовательностью HIS или последовательностью FLAG. Антитела в тех супернатантах, которые связываются с слитым белком IL-17RC, а не с посторонним muFc или другими белками, содержащими последовательность слитого белка, как считали, являются специфическими для IL-17RC. Для второго анализа антитела во всех гибридомных супернатантах оценивали анализом ELISA на их способность ингибировать связывание биотинилированного человеческого IL-17 или биотинилированного человеческого IL-17F со слитыми белками IL-17RC-muFc или IL-17RC, связанными с чашкой.

Все супернатанты, содержащие антитела, которые связаны специфично с IL-17RC, ингибировали ли они связывание IL-17 или IL-17F с IL-17RC или нет в анализе ELISA, были впоследствии проверены на их способность ингибировать связывание IL-17 или IL-17F с клетками Baf3 или ВНК, трансфицированными IL-17RC, или нормальными человеческими бронхиальными эпителиальными клетками. Все супернатанты, которые были нейтрализационно положительны либо в ингибиторных анализах IL-17 или IL-17F, либо в ингибиторных анализах IL-17 и IL-17F, были впоследствии оценены по их способности окрашивать клетки Baf3 или ПДХ, трансфицированные IL-17RC или нетрансфицированные IL-17RC, анализом FACS. Этот анализ был разработан, чтобы подтвердить, что ингибирование связывания IL-17 или

IL-17F с IL-17RC, происходило действительно из-за антитела, которое специфично связывает рецептор IL-17RC. Дополнительно, так как анализ FACS выполняли с анти-IgG реагентом второй стадии, определенные положительные результаты FACS указывают, что нейтрализующее антитело, вероятно, будет иметь класс IgG. Этими средствами мастер-лунку идентифицировали, которая связывала IL-17RC в анализе ELISA, ингибировала связывание IL-17 или IL-17F с IL-17RC в ингибиторном анализе на основе ELISA, блокировала взаимодействие IL-17 и IL-17F с клетками Baf3 или ПДХ, трансфицированными IL-17RC, соответственно, и была сильно положительна в окрашивании IL-17RC-трансфицированных клеток Baf3 или ПДХ антимишиным IgG реагентом второй стадии.

Третий анализ состоит из первичных человеческих бронхиальных эпителиальных клеток, которые экспрессируют IL-17RC и могут быть индуцированы секретировать IL-8 или IL-6 в ответ на обработку IL-17F. Специфическое моноклональное антитело анализируется по его способности ингибировать продукцию IL-8 или IL-6, стимулированную IL-17 или IL-17F, этими клетками. Продукцию IL-8 и IL-6 анализируют в ответ на IL-17 или IL-17F, как описано здесь.

Альтернативно, моноклональное антитело, анти-IL-17RC, опосредовавшее ингибирование IL-17 или IL-17F, индуцировавшее продукцию люциферазы в NIH 3T3 или других IL-17RC-содержащих клетках, может использоваться с или вместо одного из анализов нейтрализации биоактивности, отмеченных выше. NFkB-опосредованный люциферазный анализ в клетках NIH 3T3 описан здесь.

С) Клонирование гибридом, производящих анти-IL-17RC-специфические антитела.

Гибридомные клеточные линии, производящие определенное анти-IL-17RC mAb, которые перекрестно нейтрализовали связывание IL-17 и IL-17F с соответственно трансфицированными клетками Baf3 или ПДХ, клонировали стандартным подходом при разбавлении до низкой плотности (меньше 1 клетки на лунку). Спустя приблизительно 5-7 дней после посева, клоны подвергали скринингу, используя иммуносорбентный анализ ELISA на, например, человеческий IL-17RC-muFc, за которым следует повторное испытание положительных лунок анализом ELISA на посторонний muFc, содержащий слитый белок, как описано выше. Выбранные клоны, супернатанты которых связываются с IL-17RC-muFc, а не с посторонним muFc, содержащим слитый белок, далее подтверждаются на определенную активность антитела повторением обоих анализов нейтрализации, так же как анализа FACS. Все выбранные клоны, положительные на антитело IL-17RC, клонируют минимум два раза, чтобы помочь гарантировать клональность и оценить стабильность продукции антитела. Дальнейшие раунды клонирования выполняли и подвергали скринингу, как описано, до тех пор, пока предпочтительно по меньшей мере 95% результатных клонов не были позитивны на нейтрализацию продукции антитела анти-IL-17RC.

Д) Биохимическая характеристика молекулы, узнаваемой анти-IL-17RC mAbs.

Биохимическое подтверждение, что целевая молекула, IL-17RC, узнаваемая предполагаемыми анти-IL-17RC mAbs, является действительно IL-17RC, выполняют стандартной иммунопреципитацией, за которой следует анализ SDS PAGE, или процедурами вестерн-блоттинга, которые применяют растворимые мембранные препараты из клеток Baf3 или ПДХ, трансфицированных IL-17RC против нетрансфицированных. Кроме того, растворимые мембранные препараты нетрансфицированных клеточных линий, которые экспрессируют IL-17RC, используют демонстрацию, что mAbs узнают нативную рецепторную цепь, так же как трансфицированную цепь. Альтернативно, mAbs испытывают на их способность к специфической иммунопреципитации или вестерн-блоттингу растворимого белка IL-17RC-muFc.

Пример 19.

Нейтрализация человеческого IL-17RC сыворотками мышей, инъецированных клетками P815, трансфицированными человеческим IL-17RC.

Применяя нейтрализационный анализ на основе клеток, сыворотку мышей, инъецированных живыми человеческими клетками P815, трансфицированными IL-17RC (пример 17), добавляют при серийном разбавлении 1, 0,5, 0,25, 0,13, 0,06, 0,03, 0,02 и 0%. Аналитические планшеты культивировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 4 дней, за которое время Синий Аламар (Alamar Blue) (Accumed, Chicago, IL) добавляют при 20 мкл/лунку. Планшеты снова культивируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 16 ч. Результаты показали, что сыворотка из четырех животных могла нейтрализовать передачу сигналов как huIL-17, так и huIL-17F через человеческий IL-17RC.

Результаты, такие как эти, обеспечивают дополнительное свидетельство, что эффективно блокирование IL-17RC связыванием, блокированием, ингибированием, уменьшением, противодействием или нейтрализацией активности IL-17 или IL-17F (индивидуально или вместе), например нейтрализацией моноклонального антитела к IL-17RC по настоящему изобретению, могло быть выгодным в ослаблении эффектов IL-17 и IL-17F (индивидуально или вместе) *in vivo* и может уменьшить воспаление, вызванное IL-17 и/или IL-17F, такое как воспаление, замеченное, например, в псориазе, ВБК, колите, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе или других воспалительных болезнях, вызванных IL-17, и или IL-17F, включая ВБК, артрит, астму, псориатический артрит, колит, воспалительные состояния кожи и атопический дерматит.

Пример 20.

Фармакокинетика античеловеческого(anti-human) IL-17RC моноклонального антитела.

Испытываемое моноклональное антитело, античеловеческий IL-17RC mAb, обеспечивается, например, в 3×3 мл аликвотах при концентрации приблизительно 1 мг/мл (определенной УФ спектральной поглотительной способностью при 280 нм) и сохранялось при -80°C до использования. Носитель представляет собой IX ФБР (50 mM NaPO₄, 109 mM NaCl), pH 7,3. mAb растапливают при комнатной температуре перед использованием, и аликвоты 1 и 2 используются, как предусмотрено для 100-мкг доз, внутривенно и подкожно, соответственно. Половину аликвоты 3 разбавляют 1:2 в IX ФБР для 50 мкг подкожной дозы, а вторую половину аликвоты 3 разбавляют 1:10 в IX ФБР для 10 мкг подкожной дозы. Самки мышей SCID (n=96) получают из Charles River Labs. Животных проверяют на здоровье по прибытию и размещают группой (3 животных на клетку). Мыши являются 12-недельными со средним весом тела приблизительно 22 г в начале исследования.

А) Протокол дозирования.

Самок мышей SCID (n=24/дозную группу) рандомизированно распределяют на четыре группы дозирования (табл. 8). Группе 1 вводили античеловеческий IL-17RC mAb инъекцией внутривенно приблизительно 93 мкл в хвостовую вену, а Группам 2, 3 и 4 вводят mAb инъекцией подкожно приблизительно 93 мкл в загривок шеи.

В) Сбор образцов.

До взятия крови мыши были полностью анестезированы галотаном или изофлуораном. Пробы крови были собраны через кардиальный шуп для всех точек времени, исключая точку времени 168 ч (собрана через глазной отсос, и у тех же самых животных кровь забирали снова во временной точке 504 часа через кардиальный шуп). Кровь собирали в пробирки сепарации сыворотки и позволяли стучаться в течение 15 мин. Образцы затем центрифугировали в течение 3 мин при 14000 об/мин. После центрифугирования аликвоты 125-150 мкл распределяли в маркированные пробирки Эппендорфа и немедленно сохраняли при -80°C до анализа.

Таблица 8

Группа #	Доза (снятие анальгезии)	Животные	Временные точки
1	100мкг (внутривенно)	3 мыши/точку *	0.25, 1, 4, 8, 24, 72, 168, 336 и 504 часа
2	100мкг (подкожно)	3 мыши/точку *	0.25, 1, 4, 8, 24, 72, 168, 336 и 504 часа
3	50мкг (подкожно)	3 мыши/точку *	0.25, 1, 4, 8, 24, 72, 168, 336 и 504 часа
4	10мкг (подкожно)	3 мыши/точку *	0.25, 1, 4, 8, 24, 72, 168, 336 и 504 часа

* Те же животные использовались в точках времени 168 и 504 часа.

С) Количественный анализ концентрации сывороточного античеловеческого IL-17RC mAb методом ELISA.

Иммуносорбентный анализ (ELISA) развивают и квалифицируют, чтобы анализировать образцы сыворотки мыши от животных, дозированных анти-IL-17RC mAb во время фармакокинетических исследований. Эта проба разработана, чтобы использовать коммерчески доступное вторичное антитело и колориметрическое обнаружение, используя тетраметилбензидин (ТМБ). Разбавления, используемые для калибровочной кривой, были изменены, чтобы улучшить определение линейного участка калибровочной кривой. Калибровочная кривая в интервале от 100 нг/мл до 0,231 нг/мл с 2-кратными разбавлениями позволяет количественную оценку образцов сыворотки мыши. Контрольные образцы разбавляют до 1:100, 1:1000 и 1:10000 в 10% сыворотке мыши SCID и обратно вычисляют из калибровочной кривой.

D) Фармакокинетический анализ.

Данные концентрации сыворотки от времени загружены в программное обеспечение WinNonlin Professional 4.0 (Pharsight, Inc; Cary, NC) для фармакокинетического анализа. Некомпартиментальный анализ используется, чтобы определить фармакокинетические параметры, основанные на средних данных в каждой временной точке.

Пример 21.

Нейтрализация активности IL-17A и IL-17F античеловеческий IL-17RC моноклональным антителом.

Используя нейтрализационный анализ, основанный на клетке, очищенное мышинное античеловеческий IL-17RC моноклональное антитело (mAb) добавляют при серийном разбавлении, например, при 10 мкг/мл, 5 мкг/мл, 2,5 мкг/мл, 1,25 мкг/мл, 625 нг/мл, 313 нг/мл, 156 нг/мл и 78 нг/мл. Аналитические планшеты культивируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 4 дней, за которое время Alamar Blue (Accumed, Chicago, IL) добавляют в количестве 20 мкл/лунку. Планшеты снова культивируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 16 ч. Этот анализ в состоянии продемонстрировать, что очищенное античеловеческий IL-17RC

моноклональное антитело в состоянии нейтрализовать передачу сигналов обоих huIL-17 и huIL-17F через человеческий IL-17RC. Для очень эффективных антител, когда применяются приблизительно в концентрации 10 мкг/мл, антитело полностью нейтрализует пролиферацию, вызванную huIL-17 или huIL-17F, причем ингибирование пролиферации уменьшается зависимым от дозы образом при снижении концентраций. Подходящее по изотипу отрицательное контрольное мышиное mAb, испытанное при концентрациях, описанных выше, как ожидалось, не ингибирует пролиферацию любого цитокина. Эти результаты в состоянии далее продемонстрировать, что моноклональные антитела к IL-17RC могли действительно противодействовать активности провоспалительных лигандов, IL-17 и IL-17F, при низких концентрациях.

Пример 22.

IL-17A вызывает повышенные уровни ИФ-гамма и ФНО-альфа в мононуклеарных клетках человеческой периферической крови.

Мононуклеарные клетки человеческой периферической крови (МКЧПК) очищали центрифугированием в градиенте плотности (фикол) и затем культивировали в течение ночи при 37°C только в питательной среде, 50 нг/мл антитела античеловеческий CD3, или комбинации 50 нг/мл антитела античеловеческий CD3 плюс 1 мкг/мл антитела античеловеческий CD28. Реплицируемые культуры для каждого из этих состояний установлены как не дающие цитокина, дающие 25 нг/мл человеческого IL-17A, или дающие 25 нг/мл человеческого IL-17F. После 24-часовой инкубации супернатанты из каждой культуры собирают и анализируют на содержание цитокина, применяя комплект B-D Bioscience's human Th1/Th2 Cytometric Bead Array (CBA). Мы нашли, что культуры, которые стимулированы либо анти-CD3, либо анти-CD3 плюс анти-CD28 и дополнены IL-17A, содержали значительно повышенные уровни интерферона-гамма (ИФ-гамма) и ФНО-альфа (3-5-кратный рост каждого) по культурам без добавленного цитокина, или культурам, которые получали IL-17F. Культуры, в которые не была добавлена стимуляция анти-CD3, не показывали значительные изменения в уровнях цитокина. Кроме того, добавление IL-17A не вызвало значительных изменений в других цитокинах, анализированных CBA, включая IL-2, IL-4, IL-5 и IL-10. Эти данные указывают, что IL-17A, но не IL-17F, может увеличить продукцию ИФ-гамма и ФНО-альфа в культурах МКЧПК, стимулированных анти-CD3 или анти-CD3 плюс анти-CD28.

Пример 23.

IL-17RC-Fc уменьшает сферу действия и развитие болезни в мышинной модели коллагениндуцированного артрита (КИА).

А) Мышиная модель коллагениндуцированного артрита (КИА).

Десятидневных самцов мышей DBA/1 J (Jackson Labs) разделяют на 3 группы по 13 мышей на группу. В день 21 животным делают подкожную хвостовую инъекцию 50-100 мкл 1 мг/мл цыплячьего коллагена типа II, составленного как стимулятор Complete Freund's Adjuvant (изготовитель Chondrex, Redmond, WA), и три недели спустя на день 0 им делают ту же самую инъекцию, за исключением инъекции, приготовленной как неполный стимулятор Incomplete Freund's Adjuvant. IL-17RC-Fc вводят как интраперитонеальную инъекцию 3 раза в неделю в течение 4 недель, в различных точках времени в пределах от дня 0 до дня, в котором большинство мышей показывают умеренные симптомы болезни. Группы получают либо 10, либо 100 мкг IL-17RC-Fc на животное за дозу, а контрольные группы получают контрольный носитель, фосфатный буферный раствор (ФБР) (Life Technologies, Rockville, MD). Животные начинают показывать симптомы артрита после второй инъекции коллагена, у большинства животных воспаление развивается в течение 1,5-3 недель. Степень болезни оценивается в каждой лапе при использовании толщиномера, чтобы измерить толщину лапы, и назначая клинический показатель (0-3) каждой лапе: 0=нормальна, 0,5=воспалены пальцы ног, 1=слабое воспаление лапы, 2=умеренное воспаление лапы и 3=тяжелое воспаление лапы, как детализировано ниже.

В) Контроль болезни.

Животные могут начать показывать симптомы воспаления лап вскоре после второй инъекции коллагена, и некоторые животные могут даже начать иметь симптомы воспаления пальцев лап до второй инъекции коллагена. У большинства животных развивается артрит в течение 1,5-3 недель после инъекции поддержки, но для некоторых может потребоваться более длинный промежуток времени. Уровень болезни в этой модели обычно составляет 95-100%, и 0-2 нереагирующих организма (определяется после 6 недель наблюдения) обычно замечаются в исследовании, использующем 40 животных. Заметим, что как только воспаление начинается, общее переходное наличие переменного воспаления пальцев лап или лапы низкой степени может иметь место. Поэтому животное, как полагают, не имеет установленной болезни, пока не развилось постоянное опухание лапы.

Все животные наблюдаются ежедневно, чтобы оценивать статус болезни в их лапах, который делается установлением качественных клинических показателей для каждой из лап. Каждый день, каждое животное имело свои 4 лапы, оцененные по состоянию клинической болезни. Чтобы определить клинический показатель, можно считать, что лапа имеет 3 зоны, пальцы, непосредственно лапа (manus или pes) и кистевой или голеностопный сустав. Степень или тяжесть воспаления относительно этих зон отмечают, включая: наблюдение за каждым пальцем лапы на набухание; рваные ногти или краснота пальцев лапы; отмечают любой признак отека или красноты в любой из лап; отмечают любую потерю прекрасной анатомической демаркации сухожилий или костей; оценивают запястья или лодыжки на любой отек

или красноту; и отмечается, если воспаление распространяется проксимально на ногу. Показатель лапы 1, 2 или 3 базируется, в первую очередь, на полном впечатлении о серьезности и, во вторую очередь, на том, сколько зон вовлечено. Масштаб, используемый для клинической оценки, показан ниже.

С) Клинические показатели.

0=нормальный,

0,5=один или больше пальцев лапы вовлечены, но только пальцы лапы воспалены,

1=мягкое воспаление, охватывающее лапу (1 зона), и может включать палец или пальцы лапы,

2=умеренное воспаление в лапе и может включать некоторые из пальцев ноги и/или запястье/лодыжку (2 зоны),

3=тяжелое воспаление в лапе, запястье/лодыжке и некоторых или всех пальцах лапы (3 зоны).

Установленная болезнь определяется как качественный показатель воспаления лапы от 2 или больше, который сохраняется в течение двух дней подряд. После того как болезнь установлена, дата регистрируется и определяется как первый день животного с "установленной болезнью".

Кровь собирают в течение эксперимента, чтобы контролировать сывороточные уровни антител антиколлагена, так же как уровни сывороточного иммуноглобулина и цитокина. Антитела антиколлагена сыворотки коррелируют хорошо с тяжестью болезни. Животных подвергали эвтаназии в День 21 и кровь собирали для сыворотки и клинического анализа крови. От каждого животного одна пораженная лапа забирается в 10% NBF для гистологии, и одна замораживается в жидком азоте и сохраняется при -80°C для анализа мРНК. Кроме того, 1/2 селезенки, 1/2 тимуса, 1/2 мезентериального лимфатического узла, одну долю печени и левую почку собирали в РНКатор для анализа РНК, а 1/2 селезенки, 1/2 тимуса, 1/2 мезентериального лимфатического узла, оставшуюся печень и правую почку собирали в 10% NBF для гистологии. Сыворотка собрана и заморожена при -80°C для анализа цитокина и иммуноглобулина.

Группы мышей, получающих IL-17RC-Fc во всех пунктах времени, характеризуются задержкой начала и/или развития воспаления лапы. Эти результаты указывают, что IL-17RC может уменьшить воспаление, так же как сферу действия и прогрессию, связанную с этой моделью. Эти результаты далее поддерживаются наблюдением, что IL-17RC-Fc приводил к сниженным уровням сывороточного ФНО-альфа, IL-1b и антител антиколлагена.

Пример 24.

Стабильная сверхэкспрессия IL-17RC в мышинной аналитической клеточной линии Nih3t3/kz142.8, экспрессирующей фактор транскрипции *ap1/nfkb*.

Мышиная аналитическая клеточная линия nih3t3/kz142.8 была трансфицирована человеческим IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) в вектор экспрессии с геном устойчивости метотрексата (дигидрофолатредуктаза, ДГФР). Эта трансфекция была выполнена, используя коммерчески доступный комплект и рекомендации изготовителя (Mirus, Madison, WI. Cat. Мадисон, #MIR218). Клетки помещали в 1 мкМ mtх исправленной ростовой среды, чтобы выбрать вектор экспрессии, содержащий человеческий трансген IL-17RCx1. После выбора человеческий пул трансфекции IL-17RCx1 был произведен и назывался nih3t3/kz142.8/hcytor14X1.

А) Люциферазный анализ, использующий аналитическую линию клеток nih3t3/kz142.8

Так как nih3t3/kz142.8 имеет стабильный репортер *kz142*, нет никакой потребности в инфекции аденовируса, чтобы добавить этот репортер. Таким образом, протокол люциферазного анализа был укорочен и выбран следующий путь:

1. Выращивание клеток.

Клетки nih3t3/kz142.8 высевали при 5000 клеток/лунку в твердые белые, покрытые клеточными культурами 96-луночные планшеты (Cat. #3917. Costar), использующими СИМД/10% ФБС, содержащий глютамин и исправленный пируватом, и культивировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. На второй день культуральную среду удаляли и обменивали на среду СИМД/1% ФБС, содержащую глютамин и исправленную пируватом, и культивировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂.

2. Измерение люциферазным анализом активации IL-17A и F устойчивого репортера *kz142*.

После ночной инкубации в 1% ФБС/среда СИМД, разбавления человеческих лигандов IL-17A и IL-17F были сделаны в безсывороточных питательных средах, исправленных АБС до уровня 0,28%. После добавления разбавлений лиганда клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 4 ч, после которых питательные среды удаляли, клетки расщепляли лизисом в течение 15 мин и среднюю интенсивность флюоресценции (СИФ) измеряли, используя систему и реагенты люциферазного анализа (Cat. # e1531 Promega, Madison, WI) и микропланшетный люминометр. Активность была обнаружена для обоих лигандов при концентрациях в пределах от 0,1-1000 нг/мл. Пул трансфекции nih3t3/kz142.8/hcytor14X1 показал подобную активность для мышинного лиганда IL-17A, такую же, как и родительская клеточная линия (пример 14). Однако пул трансфектанта cytorHx1 показал повышенную реактивность к обработкам человеческими IL-17A и F, даже когда эти концентрации лиганда были столь низки как 20 фемтограмм. Факт, что передача сигналов mIL-17A сопоставима с передачей сигналов в родительской клеточной линии (пример 14), предполагает, что не имеется общей, неопределенной проблемы с человеческими клетками, экспрессирующими IL-17RC, и что мышинный IL-17A, вероятно, передает сигналы через эндогенный мышинный nih3t3 клеточный рецептор IL-17R или IL-17RC. Таким образом, факт, что человеческий

IL-17A и IL-17F вызывает повышение СИФ при таких низких концентрациях лиганда, может указать на определенную гиперреактивность клеток к этим лигандам, которая опосредуется через повышено продуцируемый человеческий рецептор IL-17RC.

У этого результата есть значительные клинические и биологические ответвления и полезность. Например, физиологические ситуации могли вызвать местную повышенную активацию рецепторов IL-17RC, которые могли затем сделать эти области гиперчувствительными к IL-17A и IL-17F, приводя к биологической активации при намного более низких концентрациях лиганда, чем концентрации, предложенные без сверхэкспрессии IL-17RC. Таким образом, намного более низкие уровни растворимого рецептора могут быть достаточными, чтобы противодействовать этим гипотетически более низким концентрациям лиганда, чем ранее думали или признавали в этой области.

Пример 25.

Антагонисты активности IL-17F и IL-17A снижают склонность к заболеванию и его развитие в модели воспалительной болезни кишечника (ВБК).

Эта модель разработана, чтобы показать, что культивируемая кишечная ткань больных ВБК производит более высокие уровни воспалительных медиаторов по сравнению с тканью от здоровых контрольных групп. Эта повышенная продукция воспалительных медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 A и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, IFN-гамма, члены семейства MIP, MCP-1, Г- и ГМ-КСФ и т.д.) способствует симптомам и патологии, связанной с ВБК, такими как болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (ЯК), посредством их влияния на активирующие воспалительные пути и нисходящие эффекторные клетки. Эти пути и компоненты затем приводят к повреждению/деструкции тканей и клеток, наблюдаемому *in vivo*. Поэтому эта модель может моделировать этот повышенный воспалительный медиаторный аспект ВБК. Кроме того, когда кишечная ткань от здоровых контрольных групп или из человеческих кишечных эпителиальных клеточных (КЭК) линий культивируются в присутствии этих воспалительных компонентов, воспалительный путь передачи сигналов может наблюдаться, так же как признаки повреждения клеток и тканей.

Терапия, которая была бы эффективна в человеческой ВБК *in vivo*, будет работать в вышеупомянутых *ex vivo* или КЭК моделях, ингибируя и/или нейтрализуя продукцию и/или наличие воспалительных медиаторов.

В этой модели человеческую кишечную ткань собирают от больных ВБК или от здоровых контрольных групп, перенесших кишечную биопсию, резекцию, или из патологоанатомических коллекций тканей, и обрабатывают, используя модификацию Alexakis et al. (Gut, 53:85-90; 2004). В асептических условиях образцы мягко чистят обильным количеством ФБР, затем культивируют измельченные участки ткани в присутствии полных тканевых культур (плюс антибиотики, чтобы предотвратить размножение бактерий). Образцы от того же самого пула измельченной ткани обрабатывают одним из следующих веществ: носитель (ФБР); рекомбинантный человеческий (rh) IL-17A; rhIL-17F; или rhIL-17A+rhIL-17F. Кроме того, их обрабатывают антагонистом, или без антагониста, либо IL-17A, либо IL-17F, одним или в комбинации (такой как комбинация с растворимым IL-17RC). Этот экспериментальный протокол следует исследованиям с человеческими линиями КЭК, за исключением того, что клетки берут из существующих запасов. После переменных времен культивирования (от 1 ч до нескольких дней) супернатанты собирают и анализируют на уровень воспалительных медиаторов, включая упомянутые выше. В образцах от больных ВБК или в образцах, обработанных rhIL-17A и/или F, уровни воспалительных цитокинов и хемокинов увеличиваются по сравнению с необработанными образцами здоровых контрольных тканей. Добавление антагонистов активности IL-17F и/или IL-17A, таких как растворимые рецепторы IL-17RC и антитела к ним, включая античеловеческий IL-17RC моноклональное и нейтрализующее антитела по настоящему изобретению, заметно уменьшает продукцию воспалительных медиаторов, и таким образом, как ожидают, являются эффективными в человеческой ВБК.

Пример 26.

Антагонисты активности IL-17F и IL-17A снижают склонность к заболеванию и его развитие в модели рассеянного склероза (РС).

Рассеянный склероз (РС) является сложной болезнью, которая, как думают, опосредуется многими факторами, включая наличие воспалительных инфильтратов лимфоцитарных и моноклеарных клеток и демиелинизацию по всей ЦНС. Микроглия представляет собой макрофагоподобные клетки, которые населяют центральную нервную систему (ЦНС) и становятся активированными при ранении или инфицировании. Микроглия была вовлечена, как играющая критическую роль, в различные болезни ЦНС, включая РС, и может использоваться, чтобы изучать механизм(ы) иницирования, развития и терапии болезни (Nagai et al., Neurobiol. Dis., 8:1057-1068, 2001; Olson et al., J. Neurosci. Methods, 128:33-43, 2003). Бессмертные человеческие микроглиальные клеточные линии и/или установленные человеческие астроглиальные клеточные линии могут, следовательно, использоваться, чтобы изучить некоторые из эффектов воспалительных медиаторов на эти клеточные типы и их потенциал для нейтрализации. Воспалительные медиаторы (включая, но не ограничиваясь ими, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 A и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, IFN-гамма, члены семейства MIP, RANTES, IP-10, MCP-1, Г- и ГМ-КСФ, и т.д.) способствуют симптомам и патологии, связанной с РС посредством их влияния на активирующие воспа-

лительные пути и нисходящие эффекторные клетки.

Для того чтобы оценить провоспалительное действие IL-17A и IL-17F и способность антагонистов активности IL-17F и/или IL-17A, таких как растворимые рецепторы IL-17RC и антитела к ним, включая античеловеческий IL-17RC моноклональное и нейтрализующее антитело по настоящему изобретению, нейтрализовать или уменьшить эти эффекты, культивируемые глиальные клетки обрабатывают одним из следующих веществ: носитель; rhIL-17A; rhIL-17F; или rhIL-17A+rhIL-17F. Кроме того, их обрабатывают антагонистом, или без антагониста, либо IL-17A, либо IL-17F, одним или в комбинации (такой как комбинация с растворимым IL-17RC). После переменных времен культивирования (от 1 ч до нескольких дней) супернатанты собирают и анализируют на уровень воспалительных медиаторов, включая упомянутые выше. Уровни воспалительных цитокинов и хемокинов увеличиваются в присутствии rhIL-17A и/или rhIL-17F, по сравнению с культурами, обработанными одним носителем. Добавление антагонистов активности IL-17F и/или IL-17A, таких как растворимые рецепторы IL-17RC и антитела к ним, включая античеловеческий IL-17RC моноклональное и нейтрализующее антитело по настоящему изобретению, заметно уменьшает продукцию и экспрессию воспалительных медиаторов, и таким образом, как ожидают, будут эффективными в воспалительных аспектах, связанных с человеческим РС.

Пример 27.

Антагонисты активности IL-17F и IL-17A снижают склонность к заболеванию и его развитие в модели ревматоидного артрита (РА) и остеоартрита (ОА).

Эта модель разработана, чтобы показать, что человеческие синовиальные культуры (включая синовиальные макрофаги, синовиальные фибробласты и суставные хондроциты) и эксплантаты от больных РА и ОА продуцируют более высокие уровни воспалительных медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, онкостатин М, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17 А и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, IFN-гамма, IP-10, RANTES, RANKL, члены семейства MIP, MCP-1, Г- и ГМ-КСФ, оксид азота и т.д.), способствуют симптомам и патологии, связанной с РА и ОА посредством их влияния на активирующие воспалительные пути и нисходящие эффекторные клетки. Эти пути и компоненты затем приводят к воспалительным инфильтратам, потере/деструкции хрящей и матрикса, потере костной массы и активации простагландинов и циклооксигеназ. Поэтому эта модель может моделировать деструктивные воспалительные аспекты РА и ОА в *in vitro* и *ex vivo* экспериментах. Кроме того, когда эксплантаты и синовиальные культуры от здоровых контрольных групп культивируются в присутствии нескольких из этих воспалительных компонентов (например, онкостатина М, ФНО-альфа, IL-1b, IL-6, IL-17A и F, IL-15, и т.д.), воспалительный путь передачи сигналов может наблюдаться. Терапия, которая была бы эффективна в человеческом РА *in vivo*, будет работать в вышеупомянутых *in vitro* и *ex vivo* моделях, ингибируя и/или нейтрализуя продукцию и/или присутствие воспалительных медиаторов.

В этой модели человеческие синовиальные эксплантаты собирают от больных РА, ОА или от здоровых контрольных групп, перенесших замену сустава, или из патолого-анатомических коллекций ткани, и обрабатывают, используя модификацию Wooley и Tetlow (Arthritis Res., 2: 65-70, 2000) и van't Hof et al. (Rheumatology, 39:1004-1008, 2000). Культуры синовиальных фибробластов, синовиальных макрофагов и суставных хондроцитов также изучены. Повторные выборки обрабатывают одним из следующих веществ: носитель (ФБР); рекомбинантный человеческий (rh) IL-17A; rhIL-17F; или rhIL-17A+rhIL-17F, а некоторые образцы содержат различные комбинации онкостатина М, ФНО-альфа, IL-1b, IL-6, IL-17 А, IL-17F, и IL-15. Кроме того, их обрабатывают антагонистом, или без антагониста, активности либо IL-17A, либо IL-17F, таким как растворимые рецепторы IL-17RC) и антитела к ним, включая античеловеческий IL-17RC моноклональное и нейтрализующее антитело по настоящему изобретению. После переменных времен культивирования (от 1 ч до нескольких дней) супернатанты собирают и анализируют на уровень воспалительных медиаторов, включая упомянутые выше. В образцах от больных РА или ОА или в образцах, обработанных rhIL-17A и/или rhIL-17F (одними или в комбинации с другими воспалительными цитокинами), уровни воспалительных цитокинов и хемокинов повышены по сравнению с необработанными контрольными эксплантами или в необработанных клеточных культурах. Добавление антагонистов активности IL-17F и/или IL-17A, таких как растворимые рецепторы IL-17RC и антитела к ним, включая античеловеческий IL-17RC моноклональное и нейтрализующее антитело по настоящему изобретению, заметно уменьшает продукцию воспалительных медиаторов, и таким образом, как ожидают, будут эффективными в человеческих РА или ОА.

Пример 28.

Функциональные реакции IL-17A и IL-17F.

Клетки NIH-3T3/KZ142 были устойчиво трансфицированы человеческим IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:1) и мышинным IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:25). Как описано выше, каждую линию обрабатывали в течение 7 и 15 мин с реакцией на дозу IL-17A, IL-17F, мышинного IL-17F, и адекватных контрольных групп. Как IL-17A, так и IL-17F давал зависимую от дозы реакцию в факторах транскрипции, фосфорилированном Ikb-альфа и p38 MAPK, когда IL-17RCx1 (последовательности SEQ ID NO:1) трансфицировали, которая реакция была приблизительно на 30% больше, чем врожденная передача сигналов из контрольной линии. IL-17A и IL-17F не дали увеличения передачи сигналов, когда мышинный IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:25) трансфицировали. Мышиный IL-

IL-17F не дал увеличения передачи сигналов ни для человеческого, ни для мышинного IL-17RCx1.

Пример 29.

Экспрессия IL-17A, IL-17F, IL-17RA и IL-17RC в мышинных моделях болезни.

Четыре мышинных модели болезни (астма, колит, вызванный ДСН (декстрансульфонат натрия), атопический дерматит и экспериментальный аллергический энцефаломиелит) были проанализированы, используя известные методы экспрессии IL-17A, IL-17F, IL-17R и IL-17RC.

В модели астмы IL-17A и IL-17F экспрессируются при уровнях от очень низкого до необнаруживаемого в легком, селезенке, дренирующих легкое лимфатических узлах и клетках, инфильтрующихся в легкое, в патологически измененных и неизмененных мышцах. Сигналы IL-17RC, как было найдено, более высоко экспрессируются в легком по сравнению с селезенкой и лимфатическим узлом, но не регулируются болезнью. IL-17R более высоко экспрессировался в селезенке и лимфатическом узле, дренирующем легкое, по сравнению с легким, но также не регулировался болезнью.

Вопреки модели астмы IL-17A и IL-17F высоко активировались в патологически измененных, но не нормальных мышцах, в модели ДСН-колита и в проксимальной и периферической ободочной кишках. Никакой цитокин значительно не активировался в мезентериальном лимфатическом узле. Далее, была найдена повышенная активация обоих цитокинов в контексте острого ДСН-индуцированного колита, но не хронического ДСН-индуцированного колита. IL-17R, как было найдено, заметно экспрессировался в мезентериальных лимфатических узлах по сравнению с проксимальной и дистальной ободочной кишками, но не регулировался болезнью. Напротив, IL-17RC более высоко экспрессировался в проксимальной дистальной ткани ободочной кишки по сравнению с мезентериальными лимфатическими узлами. Экспрессия IL-17RC также не регулировалась болезнью.

В атопическом дерматите мРНК IL-17A не поддавалась обнаружению. IL-17F, как было найдено, экспрессировался как в коже, так и в дренирующих кожу лимфатических узлах, но, кажется, значительно не регулировался болезнью. мРНК IL-17R более высоко экспрессировалась в дренирующих кожу лимфатических узлах по сравнению с кожей, но не была отрегулирована болезнью. IL-17RC более высоко экспрессировался в коже по сравнению с дренирующими кожу лимфатическими узлами, но также не регулировался болезнью.

В экспериментальном аллергическом энцефаломиелите как IL-17A, так и IL-17F, как оказалось, активировались в спинном мозге в патологически измененных, но не здоровых мышцах. IL-17F, возможно, более высоко экспрессировался в лимфатических узлах по сравнению со спинным мозгом, но экспрессия в лимфатических узлах не регулировалась болезнью. Однако полные уровни экспрессии в этих тканях были весьма низкими. IL-17R более высоко экспрессировался в ткани лимфатического узла по сравнению с мозгом и спинным мозгом. IL-17RC не был испытан.

Короче говоря, экспрессия IL-17A и IL-17F, как оказалось, регулируется болезнью в контексте моделей ДСН-вызванного колита и экспериментального аллергического энцефаломиелита, но очевидно не в моделях астмы или атопического дерматита. Экспрессия IL-17R и IL-17RC, кажется, не регулируется болезнью, но экспрессия IL-17R, кажется, увеличивается в лимфоидных тканях, в то время как экспрессия IL-17RC, кажется, увеличивается в нелимфоидных тканях.

Пример 30.

IL-17RC - медиатор активации IL-17A и IL-17F.

Мышиная аналитическая клеточная линия nih3t3/kz142.8 была трансфицирована человеческим IL-17RCx1 (последовательность SEQ ID NO:2) в вектор экспрессии с геном устойчивости метотрексата (дигидрофолатредуктаза, ДГФР). Человеческий IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:21) был также трансфицирован в эту клеточную линию. Трансфекция была выполнена, используя коммерчески доступный комплект и рекомендации изготовителя (Mirus, Madison, WI. Cat. Мадисон, #MIR218). Клетки помещали в 1 мкМ mtх исправленной ростовой среды, чтобы выбрать вектор экспрессии, содержащий конструкты экспрессии. После выбора человеческие пулы были произведены и названы nih3t3/kz142.8/hcytor14X1 и nih3t3/kz142.8/IL-17R.

А) Люциферазный анализ, использующий клеточные линии на основе nih3t3/kz142.8.

Так как клеточные линии на основе nih3t3/kz142.8 имеют стабильные репортеры ap1/nfkb (kz142), нет никакой потребности в инфекции аденовируса, чтобы добавить этот репортер. Таким образом, протокол люциферазного анализа был укорочен и выбран следующий путь.

1. Выращивание клеток.

Клетки высевали при 5000 клеток/лунку в твердые, белые, покрытые клеточными культурами 96-луночные планшеты (Cat. #3917. Costar), использующими среду СИМД/10% ФБС, содержащую глютамин и исправленную пируватом, и культивировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂. На второй день культуральную среду удаляли и обменивали на среду СИМД/1% ФБС, содержащую глютамин и исправленную пируватом, и культивировали в течение ночи при 37°C и 5% CO₂.

2. Измерение люциферазным анализом активации IL-17A и F устойчивого репортера kz142.

После ночной инкубации в 1% ФБС/среда СИМД, разбавления человеческих лигандов IL-17A и IL-17F были сделаны в бессывороточных питательных средах, исправленных АБС до уровня 0,28%. После добавления разбавлений лиганда клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 4 ч, после кото-

рых питательные среды удаляли, клетки расщепляли лизисом в течение 15 мин и среднюю интенсивность флюоресценции (СИФ) измеряли, используя систему и реагенты люциферазного анализа (Cat. # e1531 Promega, Madison, WI) и микропланшетный люминометр. Активность была обнаружена для обоих лигандов при концентрациях в пределах от 0,1-1000 нг/мл.

Величины эффективной концентрации, ЭК50, обсуждаемые ниже, являются средними числами из по меньшей мере 4 экспериментов. Пул трансфекции nih3t3/kz142.8/hcytor14X1 показал активность для мышинового лиганда IL-17A, такую как показала родительская клеточная линия, с ЭК50 приблизительно 4 нг/мл (пример 14). Факт, что передача сигналов mIL-17A в рекомбинантной линии hcytor14X1 сопоставима с передачей сигналов в родительской клеточной линии (пример 14), предполагает, что мышинный IL-17A, вероятно, передает сигналы через эндогенную мышиную nih3t3 клетку рецепторам IL-17RA или IL-17RC и не активирует клетки через hcytor14X1. Однако пул трансфектанта hIL-17RCx1 показал повышенную реактивность к обработке человеческим IL-17A с ЭК50 0,41 нг/мл против 2,8 нг/мл (средние числа из 4 экспериментов) в родительской клеточной линии (в 6,8 раз более мощная ЭК50 в рекомбинантной линии). Кроме того, рекомбинантная линия hIL-17RCx1 имела повышенную реактивность к hIL-17F, с ЭК50 0.61 нг/мл в рекомбинантной линии против 10 нг/мл в родительской клеточной линии (17-кратно более мощная ЭК50 в рекомбинантной линии). Повышенная потенция к hIL-17A и F в линии hIL-17RCx1 совместима с тем, что человеческий IL-17RCx1 является рецептором высокого сродства для человеческих IL-17A и IL-17F. Напротив, рекомбинантная линия hIL-17RA имела повышенную чувствительность только к hIL-17A, с ЭК50 0,6 нг/мл против 2,8 нг/мл для родительской клеточной линии. Не было повышения ЭК50 hIL-17F в рекомбинантной линии hIL-17RA, с ЭК50 IL-17F 12,4 нг/мл против 8,9 нг/мл в родительской клеточной линии.

Этот результат является значительным, потому что он специфично включает hIL-17RCx1 как медиатор активации как к hIL-17A, так и к hIL-17F и предполагает, что hIL-17RA опосредует передачу сигналов только к активации hIL-17A, а не к hIL-17F.

Пример 31.

Внутривенное введение IL-17A и IL-17F.

Чтобы определить эффект внутривенной доставки мышинового или человеческого IL-17A или IL-17F на полный анализ крови (ПАК) и серологические цитокины/хемокины в мышах BALB/c в различные пункты времени.

Внутривенное введение 1 мкг mIL-17A приводило к приблизительно 2-кратному увеличению циркулирующих нейтрофилов (ПАК) и приблизительно к 10-кратному увеличению сывороточного КС и MCP-1 (Luminex) через 1-2 часа после введения; подобные результаты в этих хемокинах наблюдались с 5 мкг hIL-17A. Уровни моноцитов крови были также значительно увеличены в мышах, обработанных 1 мкг mIL-17A (показали самое большое увеличение), 5 мкг hIL-17A или 5 мкг hIL-17F в точке времени 2 часа. Внутривенное введение m и hIL-17F приводило к заметным увеличениям сывороточного IL-15 (Luminex) в точках времени 1 и 2 часа и к маленьким увеличениям сывороточного КС и MCP-1 в этих же самых точках времени.

Нейтрализация внутривенного введения IL-17A и IL-17F.

Чтобы нейтрализовать внутривенное IL-17A и IL-17F-опосредованное повышение цитокинов и хемокинов внутрибрюшинно растворимыми рецепторами (mIL-17RA:Fc для мышинных лигандов; растворимый человеческий IL-17RC для человеческих лигандов). Самкам мышей BALB/c вводили внутрибрюшинной инъекцией либо ФБР, 100 мкг mIL-17RA:Fc, либо 100 мкг растворимого человеческого IL-17RC за три часа до получения внутривенной инъекции в хвост: ФБР; 2 мкг либо mIL-17A, mIL-17F, либо 2 мкг mIL-17A и F (для мышей, которые получали mIL-17RA:Fc); или 2 мкг либо hIL-17A, hIL-17F, либо 2 мкг hIL-17A и F (для мышей, которые получали растворимый человеческий IL-17RC). Сыворотку собирали через 1 ч после введения лиганда и анализировали на небольшое количество сывороточных цитокинов и хемокинов.

Мыши, предварительно обработанные внутрибрюшинно растворимым рецептором, имели заметное понижение в IL-17A-опосредованном увеличении сывороточных концентраций IL-17A и КС по сравнению с мышами, обработанными ФБР + IL-17A.

Пример 32.

Планшетный анализ со связыванием белка для анализа растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA.

Формат ферментного иммуноанализа с захватом (Capture EIA) следующий: покрывают планшет ELISA козьим античеловеческим IgG при 1 мкг/мл и культивируют в течение ночи при 4°C. Промывают и блокируют планшет 200 мкл на лунку 1% АБС в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают, добавляют растворимые варианты рецептора (A1586F, A1587F) или серии разбавления IL-17RCx1 (A1034F) (от 100 мкг/мл до 0,10 мкг/мл) в планшет и культивируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают, добавляют лиганд, меченый биотином, 10:1 (IL-17A) или 6:1 (IL-17F), и культивируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают, добавляют стрептавидин-пероксидаза хрена (Streptavidin-Horse Radish Peroxidase) 0,5 мкг/мл и культивируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают, добавляют субстрат ТМВ в течение 4 мин. Реакцию останавливают добавлением

Стоп-раствора (Stop solution) (примечание: все объемы реактивов были 50 мкл на лунку, если не заявлено иначе). Положительный результат имел бы высокие значения передозировки (OD), обычно выше 0,5. Результаты указывают, что конструктор 1342 (последовательности SEQ ID NO:74) не связывает IL-17A и слабо связывает IL-17F в этом анализе. Конструктор 1341 (последовательности SEQ ID NO:72) сильно связывает оба IL-17A и IL-17F. IL-17RCx1 связывает IL-17A и IL-17F.

Формат ферментного иммуноанализа с нейтрализацией (Neutralization EIA) следующий: покрывают планшет ELISA растворимым рецептором (A1034F) при 1 мкг/мл и культивируют в течение ночи при 4°C. Промывают и блокируют планшет 200 мкл на лунку 1% АБС в течение 1 ч при комнатной температуре. В то время как блокируют, в отдельном планшете культивируют растворимые варианты рецептора (A1586F, A1587F) в сериях разбавления (от 50 мкг/мл до 0,05 мкг/мл) лигандом, меченым биотином, 10:1 (IL-17A) или 6:1 (IL-17F) при равных объемах в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают блокированный планшет, добавляют комплекс лиганд-рецептор к блокированному планшету и культивируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают, добавляют стрептавидин-пероксидазу хрена (Streptavidin-Horse Radish Peroxidase) 0,5 мкг/мл и культивируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Промывают, добавляют субстрат ТМБ в течение 7 мин. Реакцию останавливают добавлением Стоп-раствора (Stop solution) (примечание: все объемы реактивов были 50 мкл на лунку, если не заявлено иначе). Положительный результат имел бы низкие значения передозировки (OD), обычно ниже 0,5. Результаты указывают, что конструктор 1342 (последовательности SEQ ID NO:74) слабо нейтрализует связывание IL-17A с IL-17RCx1 и сильно нейтрализует связывание IL-17F с IL-17RCx1. Конструктор 1341 (последовательности SEQ ID NO:72) слабо нейтрализует связывание IL-17A с IL-17RCx1 и слабо нейтрализует связывание IL-17F с IL-17RCx1.

Пример 33.

Протокол анализа связывания с применением FACS.

Чтобы оценить способность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/TL-17RA по настоящему изобретению связывать лиганды IL-17A и IL-17F, применяли конкурентно-связывающий анализ, основанный на поточной цитометрии. Инкубация клеточной линии ПДХ, устойчиво трансфицированной IL17RCx4 полной длины в присутствии лигандов IL-17A или IL-17F и растворимого рецептора, предназначенного связывать лиганды, позволяет детектирование и относительный количественный анализ лиганда, связанного с поверхностью клетки (и поэтому не связанного с растворимым рецептором). Биотинилирование лиганда позволяет обнаружение методом FACS с использованием вторичного флуорофора, сопряженного со Стрептавидином. Снижение лиганда, связанного с клеткой, в течение титрования растворимого рецептора зарегистрировано как уменьшение средней флуоресценции клеток. Биотинилированные лиганды индивидуально заранее смешаны в количестве 1 мкг/мл с титрующими количествами растворимого рецептора в среде окрашивания (HBSS + 1% АБС + 0,1% Na-азид + 10 mM HEPES) в 100 мкл объемах и культивированы при комнатной температуре в течение 15 мин. Клеточную линию ПДХ, устойчиво трансфицированную IL-17RCx4 полной длины, получают для окрашивания лиганда ресуспендированием с верзеном (Invitrogen cat. 15040-066), уравниванием до 2×10^5 клеток/100 мкл, гранулированием и повторным суспендированием в премиксе лиганд/растворимый рецептор премиксе рецептора. Окрашенные клетки культивировали при 4° в течение 30 мин, промывали 1× в среде окрашивания и окрашивали стрептавидином-PE (BD Pharmingen cat. 554061) в отношении 1:100. Клетки культивировали при 4° в темноте в течение 30 мин, промывали 2× в среде окрашивания и повторно суспендировали при отношении 1:1 среда окрашивания и Cytofix (BD Bioscience 554655). Поточный цитометр LSRII или подобный инструмент применяли для сбора данных и анализа. Фигура 5 изображает стандартный график. График был получен, используя программу Prism. Величины Y представляют СИФ (среднюю интенсивность флуоресценции), нормализованную к максимуму и минимуму. (100% и 0%), основанную на контрольных лунках только лиганд и никакого лиганда/никакого растворимого рецептора, и таким образом, определяют процент связывания лиганда с клетками. Программное обеспечение вычисляет IC₅₀ для каждой кривой.

Пример 34.

Ингибирование специфического связывания биотинилированного человеческого IL-17A и IL17F с растворимым полипептидом IL-17RC/IL-17RA

Анализ связывания применяли, чтобы определять способность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA связывать IL-17A и IL17F, описанную здесь. Исследования связывания выполняют, как обсуждено выше, за исключением того, что дополнительные растворимые полипептиды, такие как последовательности SEQ ID NO:157 и 158, включали в реакцию связывания. Этот растворимый полипептид ингибировал связывание человеческих IL-17A и IL-17F с клетками ПДХ, трансфицированными IL-17RC, до той же самой степени, как растворимый человеческий слитый белок IL-17RCx1 Fc (последовательность SEQ ID NO:64). Остаток растворимых полипептидов, включая растворимый полипептид последовательностей SEQ ID NO:157 и 158, включены в табл. 9.

Таблица 9*

Растворимый полипептид	Вариант	ИК50-IL17A	Растворимый полипептид	Вариант	ИК50-IL17A
IL17RA/RC	1407	7	IL17RC	1390	9
IL17RA/RC	1407	9	IL17RA/RC	1454	18
IL17RA/RC	1454	4	IL17RA/RC	1454	31
IL17RA/RC	1454	17	IL17RA/RC	1454	95
IL17RA/RC	1454	20	IL17RA/RC	1407	33
IL17RC	1390	12	IL17RA/RC	1407	42
IL17RA/RC	1341	30	IL17RC	1210	31
IL17RC	1210	35	IL17RC	1210	61
IL17RC	1210	47	IL17RC	1210	67
IL17RC	1210	74	IL17RA/RC	1341	47
IL17RC	1459	126	IL17RC	1459	103
IL17RC	1342	217	IL17RC	1342	313

* ИК50 при конкурентном связывании на клеточной основе (нг/мкл); порядок конструкторов от вещества с самым сильным связыванием до самого слабого связывания по ИК50 для каждого лиганда.

Пример 35.

Сродство связывания растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA с IL-17 анти-17F.

IL-17RCx1, IL-17RA и растворимый IL-17RC и растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательности SEQ ID NO:157 и 158) испытывали на сродство связывания как к IL-17A, так и к IL-17F следующим образом: Gt-anti-Hu IgG-Fc специфическое антитело (Jackson #109-005-008) разбавляли до 50 мкг/мл при pH 5,0 ацетатом натрия и иммобилизовали на чипе CM5 Biacore. Протокол оптимизировали до захвата рецептора при теоретическом связывании, максимальном перед инъектированием ряда концентраций каждого лиганда, чтобы наблюдать ассоциацию и диссоциацию. Растворимые рецепторы и полипептид IL-17RC/IL-17RA проверяли на связывание ряда концентраций каждого лиганда. Поверхность восстанавливали инъекциями 2×30 с глицина при pH 1,75 между циклами. Данные были оценены, используя программное обеспечение Biacore Evaluation, чтобы определить кинетические величины, которые приведены в табл. 10.

Таблица 10*

Сродство человеческого IL-17RCx1 к человеческому IL-17A 05-2005				
Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
1,05E+06	4,90E-04	4,69E-10	9,02	0,424
1,24E+06	4,38E-04	3,52E-10	8,86	0,324
Сродство человеческого IL-17RCx1 к человеческому IL-17F 05-2005				
Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
9,91E+05	4,31E-04	4,35E-10	7,22	0,378
1,11E+06	3,84E-04	3,46E-10	7,57	0,549
Растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA для человеческого IL-17A 04-2006				
Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
1,42E+06	6,22E-05	4,39E-11	20,5	0,460
2,61E+06	9,95E-05	3,82E-11	18,3	0,888
Растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA для человеческого IL-17F 04-2006				
Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
1,82E+06	2,61E-04	1,43E-10	10,2	0,495
2,49E+06	3,15E-04	1,26E-10	11,2	0,544
Сродство человеческого IL-17RA к человеческому IL-17A 06-2006				
Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
3,70E+05	8,65E-05	2,34E-10	29,5	0,249
2,89E+05	8,57E-05	2,96E-10	35,1	0,197
Сродство человеческого IL-17RA к человеческому IL-17F 07-2006				
Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
2,09E+04	5,56E-04	2,66E-08	20,3	0,071
2,55E+04	4,40E-04	1,72E-08	9,9	0,076

* показаны константы равновесия и скорости.

Chi2 относится к сумме квадратов остатков между кривыми связывания и оценочными сглаживающими кривыми. Чем ближе к 0, тем больше достоверности мы имеем в данных. Эти данные показаны с хорошей достоверностью.

Эти данные демонстрируют связывание человеческого IL-17A и человеческого IL-17F с человеческим IL-17RA и человеческим IL-17RC. Конкретно, человеческий IL-17RC демонстрирует близкое сродство связывания к обоим человеческому IL-17A и человеческому IL-17F с константами равновесной диссоциации (KD) в пикомолярной области 400 пМ. Растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA связывал человеческий IL-17A с немного более высоким сродством, KD ~40 пМ, чем человеческий IL-17F, KD ~140 пМ. Человеческий IL-17RA показал наибольшее несоответствие сродства лиганда со 100-кратным различием между человеческим IL-17A, KD ~300 пМ, и человеческим IL-17F, KD ~30 нМ (нанолярное связывание).

Пример 36.

Создание рекомбинантных человеческих клеточных линий IL-17RA/NIH3T3/KZ142.8 и IL-17RCx4/NIH3T3/KZ142.8 репортерного анализа.

Мышиная репортерная клеточная линия NIH3T3/KZ142.8, описанная здесь, использовалась, чтобы создать новые аналитические клеточные линии, рекомбинантные для человеческого IL-17A (последовательности SEQ ID NO:21) или IL-17RCx4 (последовательности SEQ ID NO:166). Это было достигнуто трансфекцией этих клеток конструктами экспрессии, содержащими каждую из этих кДНК. Применяли вектор экспрессии, рzmp11, который содержит ген дигидрофолатредуктазы. Таким образом, трансфектанты выбирались, используя ростовую среду, исправленную 1 мкМ метотрексата, чтобы создать устойчивые пулы. Эти аналитические клеточные линии назвали hIL-17RA/NIH3T3/KZ142.8 и hIL-17RCx4/NIH3T3/KZ142.8.

Пример 37.

Растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA противодействует активации человеческим IL-17A рекомбинантных человеческих клеток IL-17RA/NIH3T3/KZ142.8.

Эффективность конкуренции растворимого полипептида IL-17RC/IL-17RA (последовательности SEQ ID NO:157 и 158) за активацию человеческим IL-17A рекомбинантных клеток hIL-17RA/NIH3T3/KZ142.8 измеряли следующим образом: культивирование клеток и препараты люциферазного анализа были тем же самыми, как описано здесь. В день анализа этим клеткам сначала давали трижды 2-кратными сериями одного объема растворимые рецепторы при 2-кратной конечной концентрации, включая вышеуказанный растворимый полипептид, IL-17RA и IL-17RC, начиная с 2 мкг/мл (которая приводит к конечной концентрации 1 мкг/мл, будучи объединенной с лигандом). Затем один объем IL-17A применяли при концентрации 1 нг/мл, которая является 2-кратной конечной концентрацией к 0,5 нг/мл, которая возникает из рецепторов-лигандов, смешивающихся вместе. Максимальная активация была определена, используя тройной набор, который получил 0,5 нг/мл IL-17A без рецептора. Основная активация определялась, используя тройной набор, который получал только аналитическую среду, которая не содержала ни лиганда, ни растворимого рецептора. Анализ данных показал, что ингибирующая концентрация IC50 для активации IL-17A вышеупомянутой клеточной линии растворимым полипептидом была 7 нг/мл. Не было достаточной потенции растворимых IL-17RA или IL-17RC, чтобы убедительно противодействовать 0,5 нг/мл активации hIL-17A этой клеточной линии даже самой высокой дозой 1 нг/мл растворимого рецептора.

Пример 38.

Растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA противодействует активации человеческим IL-17F рекомбинантных человеческих клеток IL-17RA/NIH3T3/KZ142.8.

Эффективность конкуренции растворимого полипептида IL-17RC/IL-17RA (последовательности SEQ ID NO:157 и 158) за активацию человеческим IL-17F рекомбинантных клеток hIL-17RA/NIH3T3/KZ142.8 измеряли следующим образом: культивирование клеток и препараты люциферазного анализа были тем же самыми, как описано здесь. В день анализа, этим клеткам сначала давали трижды 2-кратными сериями одного объема растворимые рецепторы при 2-кратной конечной концентрации, включая вышеуказанный растворимый полипептид, IL-17RA и IL-17RC, начиная с 4 мкг/мл (которая приводит к конечной концентрации 2 мкг/мл, будучи объединенной с лигандом). Затем один объем IL-17F применяли при 40 нг/мл, которая является 2-кратной конечной концентрацией от 20 нг/мл, которая возникает из рецепторов-лигандов, смешивающихся вместе. Максимальная активация была определена, используя тройной набор, который получил 20 нг/мл IL-17F без рецептора. Основная активация определялась, используя тройной набор, который получал только аналитическую среду, которая не содержала ни лиганда, ни растворимого рецептора. Анализ данных показал, что IC50 для активации IL-17F вышеупомянутой клеточной линии растворимым полипептидом была 0,48 мкг/мл. Не было достаточной потенции растворимых IL-17RA или IL-17RC, чтобы показать какое-либо противодействие 20 нг/мл активации hIL-17A этой клеточной линии даже самой высокой дозой 2 мкг/мл растворимого рецептора.

Пример 39.

Растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA противодействует активации человеческим IL-17F рекомбинантных человеческих клеток IL-17RCx4/NIH3T3/KZ142.8.

Эффективность конкуренции растворимого полипептида IL-17RC/IL-17RA (последовательности SEQ ID NO:157 и 158) за активацию человеческим IL-17F рекомбинантных клеток hIL-17RCx4/NIH3T3/KZ142.8 измеряли следующим образом: культивирование клеток и препараты люцифе-

разного анализа были тем же самыми, как описано здесь. В день анализа этим клеткам сначала давали трижды 5-кратными сериями одного объема растворимые рецепторы при 2-кратной конечной концентрации, включая вышеуказанный растворимый полипептид, IL-17RA и IL-17RC, начиная с 4 мкг/мл (которая приводит к конечной концентрации 1 мкг/мл, будучи объединенной с лигандом). Затем один объем IL-17F партия A1275F применяли при 2 нг/мл, которая является 2-кратной конечной концентрацией от 1 нг/мл, которая возникает из рецепторов-лигандов, смешивающихся вместе. Максимальная активация была определена, используя тройной набор, который получил 1 нг/мл IL-17F без рецептора. Основная активация определялась, используя тройной набор, который получал только аналитическую среду, которая не содержала ни лиганда, ни растворимого рецептора. Анализ данных выявил, что IC50 для активации IL-17F растворимого IL-17RC/IL-17RA полипептида была 0,8 мкг/мл, для IL-17RC была 6 мкг/мл и для IL-17RA не было антагонизма при любой дозе.

Пример 40.

Растворимый IL-17RC/IL-17RA полипептид нейтрализует активность индукции Г-КСФ, IL-6 и IL-8 человеческим IL-17A и IL-17F.

Человеческие маленькие эпителиальные клетки дыхательных путей (МЭКДП) обрабатывали человеческим IL-17A или человеческим IL-17F, и после 48 ч собирали супернатанты. Эти супернатанты анализировались и показали зависимость от дозы индукцию Г-КСФ, IL-6 и IL-8, как показано в табл. 11.

Таблица 11

		кратность индукции в 48-часовых супернатантах		
Маленькие эпителиальные клетки дыхательных путей (МЭКДП) обработаны:		Г-КСФ	интерлейкин-6 (ИЛ-6)	интерлейкин-8 (ИЛ-8)
	huIL-17A 50 нг/мл	26	13	8
	huIL-17A 10 нг/мл	24	14	6
	huIL-17A 2 нг/мл	14	8	3
	huIL-17A 0,4 нг/мл	13	8	3
	huIL-17F 250 нг/мл	15	11	4
	huIL-17F 50 нг/мл	10	8	3
	huIL-17F 10 нг/мл	8	8	2
	huIL-17F 2 нг/мл	4	5	2

МЭКДП также обрабатывали дозами 0,01-10 мкг/мл растворимого полипептида IL-17RC/IL-17RA (последовательности SEQ ID NO:157 и 158) в комбинации с 10 нг/мл человеческого IL-17A или 50 нг/мл человеческого IL-17F (оба лиганд и растворимый полипептид культивировали вместе в течение 30 мин при 37°C прежде, чем добавить к клеткам), и после 48 ч собирали супернатанты. Как показано в табл. 12 ниже, эти супернатанты показали уменьшенный уровень Г-КСФ, IL-6 и IL-8, демонстрируя, что растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA был в состоянии эффективно нейтрализовать активность индукции этих цитокинов человеческим IL-17A и человеческим IL-17F. Отмечено, что величины IC50 не определены для нейтрализации IL-6, потому что при самой низкой дозе (0,01 мкг/мл) испытанного растворимого полипептида IL-17RC/IL-17RA, нейтрализация возвратилась только к приблизительно к 50% от максимальной величины).

Таблица 12

Растворимый IL-17RA/RC рецептор	IC50 of IL-17RA/RC (ug/ml)
нейтрализует активность huIL 17A/F	
huIL 17A (10нг/мл) индукция KCM	0,14
huIL 17F (50нг/мл) индукция KCM	1,20
huIL 17A (10нг/мл) индукция IL-8	0,03
huIL 17F (50нг/мл) индукция IL-8	0,57
huIL 17A (10нг/мл) индукция IL-6	94%, нейтрализованные в 10 ug/ml
huIL 17F (50нг/мл) индукция IL-6	49%, нейтрализованные в 0,01 ug/ml
	72%, нейтрализованные в 10 ug/ml
	57%, нейтрализованные в 0,01 ug/ml

Пример 41.

Эффективность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA в образцах человеческого рассеянного склероза.

Рассеянный склероз (РС) является сложной болезнью, которая, как думают, опосредуется многими факторами, включая присутствие воспалительных инфильтратов лимфоцитарных и мононуклеарных клеток и демиелинизацию по ЦНС. Микроглия представляет собой подобные макрофагу клетки, которые населяют центральную нервную систему (ЦНС) и становятся активированными при ранении или инфекции. Микроглия и нейронные клетки вовлечены, как играющие критические роли, в различные болезни ЦНС, включая РС, и могут использоваться для того, чтобы изучить механизм(ы) инициирования, развития и терапии болезни (Nagai et al., Neurobiol. Dis., 8:1057-1068, 2001; Olson et al., J. Neurosci. Methods,

128:33-43, 2003; Giuliani et al., J. Neuroimmunol., 165: 83-91, 2005). Первичные нейронные клеточные культуры, иммортализованные человеческие микроглиальные клеточные линии и/или установленные человеческие астроглиальные клеточные линии могут, следовательно, использоваться, чтобы изучить некоторые эффекты воспалительных медиаторов на этих типах клеток и их потенциал для нейтрализации. Воспалительные медиаторы (включая, но не ограничиваясь ими, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 A и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, ИФ-гамма, члены семейства MIP, RANTES, IP-10, MCP-1, Г- и ГМ-КСФ, и т.д.) могут способствовать симптомам и патологии, связанной с РС посредством их влияния на формирование воспалительных проводящих путей и нисходящих эффекторных клеток.

Для того чтобы оценить провоспалительные действия IL-17A и IL-17F на эти типы клеток и способность растворимых полипептидов по настоящему изобретению, таких как растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158), нейтрализовать или уменьшить эти эффекты, культивируемые нейронные или глиальные клетки обрабатывают одним из следующих веществ: носитель; rhIL-17A; rhIL-17F; rhIL-17A+IL-17F. Кроме того, их обрабатывают (или не обрабатывают) растворимым полипептидом по настоящему изобретению, таким как растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158). В отдельном наборе культур, циркулирующие Т-клетки, выделенные из человеческих субъектов и активированные анти-CD3, добавляют к культивируемым нейронным и глиальным клеткам в отсутствие экзогенного IL-17A или IL-17F, таким образом, обеспечивая сокультуральный метод исследования деструктивных эффектов активированных Т-клеток на эти клеточные типы. Т-Клетки обрабатывают (или не обрабатывают) растворимым полипептидом по настоящему изобретению, таким как растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158). После переменного времени культивирования (от 1 ч до нескольких дней) супернатанты и клетки собирают и анализируют на уровне и/или экспрессию воспалительных медиаторов, включая упомянутые выше, и также анализируют на выживание клеток. Уровни воспалительных цитокинов и хемокинов, и смерть нейронных клеток, увеличиваются в присутствии rhIL-17A и/или IL-17F по сравнению с культурами, обработанными только носителем. Добавление растворимого полипептида по настоящему изобретению, такого как растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158), заметно уменьшает продукцию и экспрессию воспалительных медиаторов в этих культурах и увеличивает выживание клетки в нейронных клетках.

Следовательно, поскольку эти *ex vivo* эксперименты демонстрируют, что растворимый полипептид по настоящему изобретению, такой как растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158), может уменьшать деструктивные и воспалительные действия, которые связаны с патологией человеческого РС, лечение такими растворимыми полипептидами, как ожидалось, будет эффективно в ослаблении воспалительных аспектов, смерти нейронов и/или демиелинизации, связанной с человеческим РС.

Пример 42.

Эффективность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA в образцах человеческого ревматоидного артрита (РА) и остеоартрита (ОА).

Эти модели разработаны, чтобы показать, что человеческие синовиальные культуры (включая синовиальные макрофаги, синовиальные фибробласты и суставные хондроциты) и эксплантаты от больных РА и ОА, производят более высокие уровни воспалительных медиаторов по сравнению с культурами/эксплантатами от здоровых контрольных групп, которые, в свою очередь, могут вносить вклад в деградацию внеклеточных матричных компонентов (например костей, хрящей и т.д.), что является признаком этих болезней. Кроме того, совместно культивирующиеся модели, описанные ниже, разработаны, чтобы показать, что воспалительные медиаторы присутствуют в синовиальном флюиде РА/ОА и/или активированные Т-клетки могут также приводить к большему воспалению и деградации матрикса.

Расширенная продукция воспалительных медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, онкостатин М, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17 A и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, ИФ-гамма, IP-10, RANTES, RANKL, члены семейства MIP, MCP-1, MMP-9, Г- и ГМ-КСФ, оксид азота и т.д.) вносит вклад в симптомы и патологии, связанные с РА и ОА, посредством их влияния на активацию воспалительных проводящих путей и нисходящие эффекторные клетки. Эти проводящие пути и компоненты затем приводят к воспалительным инфильтратам, хрящам и потере/деструкции матрикса, потере костной массы и активации матричных металлопротеаз, простагландинов и циклооксигеназ. Следовательно, эти модели могут моделировать деструктивные воспалительные аспекты РА и ОА в *in vitro* и *ex vivo* экспериментах. Кроме того, когда эксплантаты и синовиальные культуры от здоровых контрольных групп культивируются в присутствии экзогенно добавленных воспалительных компонентов (например, онкостатин М, ФНО-альфа, IL-1b, IL-6, IL-17A и F, IL-15, и т.д.) или альтернативно, в присутствии синовиального флюида от больных РА (который содержал бы воспалительные компоненты эндогенно), воспалительный и деградиационный пути передачи сигналов могут наблюдаться. Терапевтические средства, которые были эффективны в человеческом РА *in vivo*, будут работать в вышеупомянутых *in vitro* и *ex vivo* моделях, ингибируя и/или нейтрализуя продукцию и/или присутствие воспалительных медиаторов.

В этих моделях человеческие синовиальные эксплантаты собирают от пациентов с РА, ОА или от здоровых контрольных групп, перенесших замену сустава, или из патологоанатомической коллекции

тканей, и обрабатывают, используя модификацию Wooley и Tetlow (Arthritis Res., 2: 65-70, 2000) и van't Hof et al. (Rheumatology, 39:1004-1008; 2000). Культуры синовиальных фибробластов, синовиальных макрофагов и суставных хондроцитов также изучены. Идентичные образцы обрабатывают одним из следующих веществ: носитель (ФБР), рекомбинантный человеческий (rh) IL-17A; rhIL-17F; или rhIL-17A+rhIL-17F, и некоторые образцы содержат различные комбинации онкостатина М, ФНО-альфа, IL-1b, IL-6, IL-17A, IL-17F и IL-15. Отдельный набор образцов обрабатывают активированными человеческими Т-клетками или синовиальным флюидом от здоровых контрольных групп или больных РА или ОА. Кроме того, все эти образцы обрабатывают (или не обрабатывают) растворимым полипептидом по настоящему изобретению, таким как растворимый полипептид IL-17RC или растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158). После переменного времени культивирования (от 1 ч до нескольких дней) супернатанты и клетки собирают и анализируют на уровни воспалительных медиаторов и биомаркеров хряща/кости/матрикса, включая упомянутые выше. В образцах от больных РА или ОА или в образцах, обработанных синовиальной жидкостью РА/ОА, активированными Т-клетками, rhIL-17A и/или rhIL-17F (либо по отдельности, либо в комбинации с другими воспалительными цитокинами), уровни воспалительных цитокинов и хемокинов и маркеров деградации хряща/кости/матрикса увеличиваются по сравнению с необработанными здоровыми контрольными эксплантатами или в необработанных клеточных культурах. Добавление растворимого полипептида по настоящему изобретению заметно уменьшает продукцию воспалительных медиаторов и медиаторов деградации хряща/кости/матрикса, и таким образом, как ожидалось, является эффективным в человеческом РА и ОА.

Пример 43.

Эффективность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA в образцах человеческой воспалительной болезни кишечника (ВБК) посредством культуры биопсии слизистой.

Эта модель разработана, чтобы показать, что культивируемая кишечная ткань от пациентов с ВБК производит более высокие уровни воспалительных медиаторов по сравнению с тканью от здоровых контрольных групп. Эта расширенная продукция воспалительных медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 A и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, ИФ-гамма, члены семейства MIP, MCP-1, G- и GM-KCF, и т.д.) вносит вклад в симптомы и патологии, связанные с ВБК, такими как болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (ЯК) посредством их влияния на активирование воспалительных путей и нисходящих эффекторных клеток. Эти пути и компоненты затем приводят к повреждению/деструкции тканей и клеток, наблюдаемых *in vivo*. Следовательно, эта модель может моделировать этот усиленный воспалительный медиаторный аспект ВБК. Кроме того, когда кишечная ткань от здоровых контрольных групп или от человеческих кишечных эпителиальных клеточных линий (КЭК) культивируется в присутствии этих воспалительных компонентов, воспалительный путь передачи сигналов может наблюдаться, так же как признаки повреждения клеток и тканей.

Терапевтические средства, которые были эффективны в человеческой ВБК *in vivo*, будут работать в вышеупомянутых моделях *ex vivo* или моделях ВБК, ингибируя и/или нейтрализуя продукцию и/или присутствие воспалительных медиаторов.

В этой модели человеческую кишечную ткань собирают от больных ВБК или от здоровых контрольных групп, перенесших кишечную биопсию, резекцию, или из патологоанатомической коллекции тканей и обрабатывают, используя модификацию Alexakis et al. (Gut, 53:85-90, 2004). В асептических условиях образцы мягко очищают обильным количеством ФБР, за которым следует культивирование измельченных секций ткани, в присутствии полных тканевых культуральных сред (плюс антибиотики, чтобы предотвратить размножение бактерий). Образцы из того же самого пула измельченной ткани обрабатывают одним из следующего: носитель (ФБР), рекомбинантный человеческий (rh) IL-17A; rhIL-17F; или rhIL-17A+rhIL-17F. Кроме того, все эти образцы обрабатывают (или не обрабатывают) растворимым полипептидом по настоящему изобретению, такими как растворимый полипептид IL-17RC или растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158). Этот экспериментальный протокол следует исследованию человеческих КЭК линий, за исключением того, что клетки поступают из существующих запасов. После переменных времен культивирования (от 1 ч до нескольких дней) супернатанты собирают и анализируют на уровни воспалительных медиаторов, включая упомянутые выше. В образцах от больных ВБК или в образцах, обработанных rhIL-17A и/или F, уровни воспалительных цитокинов и хемокинов увеличены по сравнению с необработанными, здоровыми, контрольными образцами тканей. Добавление растворимого полипептида по настоящему изобретению заметно уменьшает продукцию воспалительных медиаторов, и таким образом, как ожидалось, является эффективным при человеческой ВБК.

Дополнительный раздел этого исследования может включать сравнения продукции воспалительных медиаторов из биопсий ткани больных ВБК, подвергшихся эффективному лечению, и тех, которые в настоящее время не принимают лекарства или рассматриваются как не отвечающие лечению.

Пример 44.

Эффективность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA в образцах человеческой ВБК с помощью функции эпителиального барьера.

Поддержание целостности эпителиального барьера является критическим фактором в сохранении здорового желудочно-кишечного тракта. Экспериментальные данные предполагают, что негерметичность эпителиального барьера в кишке может способствовать развитию ВБК. Иммуные клетки, расположенные в кишечной ламине, обычно взаимодействуют с кишечными эпителиальными клетками через контакт клетка-клетка или продукцию растворимых факторов, чтобы поддержать иммунный надзор и способствовать целостности эпителиального барьера. Однако пролонгированное или дисрегулируемое иммуноопосредованное воспаление может способствовать дефектам целостности эпителиального барьера и функции. Следующее исследование разработано, чтобы измерить прямое влияние IL-17A и/или IL-17F, полученных из Т-клетки, на целостность эпителиального барьера.

В этом примере кишечные линии эпителиальных клеток, таких как клетки Caco-2, дифференцируют на полупроницаемых мембранах и совместно культивируют на базолатеральной стороне либо с Т-клетками, либо с моноцитами, полученными из биопсий от больных ВБК или нормальных людей. Целостность эпителиального монослоя проверяют в течение долгого времени, используя исследование трансэпителиального электрического сопротивления или устойчивости монослоя к диффузии красителя. Уменьшение трансэпителиального сопротивления монослоев в сокультурах предполагало разрушение в монослое, вызванное активностью Т-клеток или моноцитов в сокультурах (co-culture). Ингибиторы IL-17A и IL-17F, такие как растворимые полипептиды по настоящему изобретению, такие как растворимый полипептид IL-17RC или растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158), могли бы использоваться, чтобы определить относительный вклад IL-17A и IL-17F в разрушение эпителиального монослоя и проверить будут ли ингибиторы IL-17A и IL-17F эффективны в поддержании целостности эпителиального барьера. Профилактика эпителиального разрушения монослоя, вызванного активированными Т-клетками, такими молекулами предполагала бы, что растворимые полипептиды IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA по настоящему изобретению могут быть эффективны для терапевтического лечения ВБК у людей.

Совместно культивируемые системы могут также производиться, используя монослои, сформированные первичным эпителием от больных ВБК, чтобы определить, более ли чувствительны эти клетки к IL-17A и IL-17F по сравнению с эпителиальными клетками, полученными от здоровых людей. Если так, эти данные предполагали бы, что ингибирование IL-17A и IL-17F будет подходящей стратегией для терапевтического лечения ВБК.

Пример 45.

Влияние IL-17A и IL-17F на Т-клетки ламины и моноциты/макрофаги из нормальных образцов и человеческой ВБК.

Дисрегулируемое или длительное иммуноопосредованное воспаление могут вносить вклад в симптомы и патологии, связанные с ВБК посредством повреждения ткани или постоянного перекаса к несоответствующим или длительным иммунным реакциям. Эта модель может определить потенциальные нисходящие последствия воздействия Т-клеток и моноцитов, связанных с болезнью, на IL-17A и IL-17F, которые могут присутствовать в непосредственной окружающей цитокин среде кишечной ткани.

Терапевтические средства, которые были эффективны в человеческой ВБК *in vivo*, будут работать в вышеупомянутых моделях *ex vivo*, ингибируя и/или нейтрализуя продукцию и/или присутствие воспалительных медиаторов (включая, но не ограничиваясь ими, IL-1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 A и F, IL-18, IL-23, ФНО-альфа, ИФ-гамма, члены семейства MIP, MCP-1, Г- и ГМ-КСФ, и т.д.)

В этой модели Т-клетки и моноциты/макрофаги выделяют из образцов биопсии, тщательно измельчая биоптат ножницами в HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнкса, CCRP), обрабатывая коллагеном и Dispase II и культивируя в течение 1 ч при 37°C в аппарате для встряхивания. Суспензию клетки фильтруют через нейлоновую сетку, чтобы удалить осколки и скопления клеток и промывая многократно в CCRP. Т-Клетки и моноциты/макрофаги могут быть изолированы, используя прямую сортировку клеток или протоколы истощения/обогащения гранул. Выделенные клетки культивируют в присутствии IL-17A и IL-17F. Это вызывает продукцию воспалительных медиаторов Т-клетками и моноцитами/макрофагами или приводит к искажению последующих реакций Т-клеток до высоко провоспалительных реакций. Сравнения между типами воспалительных медиаторов, произведенных клетками от больных ВБК и воспалительных медиаторов из клеток нормальных людей, могут быть сделаны и можно предположить, что Т-клетки и моноцит/макрофаги от больных ВБК производят более провоспалительный профиль в присутствии IL-17A и IL-17F. Добавление растворимого полипептида по настоящему изобретению, такого как растворимый полипептид IL-17RC или растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158), чтобы нейтрализовать продукцию нисходящих воспалительных медиаторов, вызванных IL-17A и IL-17F, предполагает, что такие растворимые полипептиды IL-17RC и IL-17RC/IL-17RA могут быть эффективны в терапевтическом лечении больных ВБК.

Пример 46.

Эффективность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/TL-17RA в синдроме раздражительного кишечника (СРК): ЦНС-направленный патогенез.

Модель, сосредотачивающаяся на первичном ЦНС-направленном патогенезе СРК, который использует стимулирование стресса, чтобы вызвать симптомы характеристической СРК. Модель психосоциального стресса новорожденных подражает некоторым клиническим особенностям, связанным с больными СРК, включая висцеральную гипералгезию, диарею и чувствительность к напряжению. Ежедневное разделение выводка и их матерей в течение 180 мин каждый день в течение 4-18 послеродовых дней приводит к альтерации материнского поведения и значительно уменьшает времена поведения облизывания/чистки. Стресс у новорожденных приводит к постоянным изменениям в ЦНС, заканчивающимся измененной висцеральной и соматической болевой чувствительностью, вызванной стрессом. Моторная функция ободочной и толстой кишки в ответ на стресс усиливается у этих животных, и предварительные данные приводят доказательства повышенной кишечной проницаемости (Mayer et al., 2002). Лечение растворимым полипептидом по настоящему изобретению, таким как растворимый полипептид IL-17RC или растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательность SEQ ID NO:158), и последующий анализ моторной функции ободочной и толстой кишки, эпителиальной проницаемости и реакции на стимулы стресса могли бы определять эффективность в этой животной модели СРК. Снижение доли симптомов после лечения этими ингибиторами предполагало бы потенциальную эффективность в лечении СРК.

Пример 47.

Эффективность растворимых полипептидов IL-17RC и IL-17RC/TL-17RA в синдроме раздражительного кишечника (СРК): первичные индукторы стресса, направленные на кишку.

Это модель, сосредотачивающаяся на первичных индукторах стресса, направленных на кишку (т.е. воспаление кишки, инфекция или физическое напряжение). Исследование на животных показало, что низкой степени воспаление или иммунная активация могут быть основанием для измененной моторики, и/или афферентной и эпителиальной функции кишки (Mayer et al. 2002). В этой модели ежедневное раздражение ободочной кишки производится в новорожденных животных (дни 8-21) в форме ежедневной внутритолстокишечной инъекции горчичного масла. Горчичное масло представляет собой невральный стимул и, как показано, вызывает висцеральную гипералгезию после внутритолстокишечного введения. Эта модель подражает главным особенностям СРК, включая висцеральную гиперчувствительность и альтерацию привычек кишечника. Животные также получают диарею или запор, главную особенность больных СРК (Mayer et al., 2002; Kimball et al., 2005). Растворимый полипептид по настоящему изобретению, такой как растворимый полипептид IL-17RC или растворимый полипептид IL-17RC/IL-17RA (последовательности SEQ ID NO:158), мог бы быть обеспечен, чтобы определять изменения в развитии симптомов, связанных с этой моделью. Снижение уровня величины висцеральной гиперчувствительности и измененной моторики кишки после терапевтического лечения нашими ингибиторами предполагает, что потенциал этих молекул будет эффективен в лечении СРК.

Пример 48.

Проектирование масштабируемого способа продукции белков для растворимого антагониста IL-17A и IL-17F.

В проектировании стратегий, сосредоточенных на развитии масштабируемого способа продукции белков для растворимой формы IL-17RC, много трудностей встретилось в идентификации системы экспрессии, которая позволяет белковые концентрации высокого уровня в кондиционированных средах. Вестерн-блот анализ продемонстрировал низкие уровни секреции белков с белком, накапливающимся в клетке. В открытии растворимых полипептидов по настоящему изобретению больше чем семьдесят различных конструкторов экспрессии были разработаны, произведены и испытаны на экспрессию либо в клетках ПДХ, клетках СНО, либо в клетках НЕК 293. Несколько были проверены в более чем одной линии клеток-хозяев. Изменения испытанной кассеты экспрессии растворимой IL-17RC включали следующее.

- 1) Альтернативные сигнальные последовательности, такие как: а) нативная; b) отРА; c) переменная область тяжелой цепи иммуноглобулина мыши; d) гормон роста человека; e) мышинный IL17RA.
- 2) Два различных естественно встречающихся сплайс-варианта (IL-17RCx1, последовательность SEQ ID NO:2 и IL-17RCx4, последовательность SEQ ID NO:166).
- 3) Добавление линкерных последовательностей между внеклеточным доменом (БКД) IL-17RC и участком Fc, таких как: а) отсутствие линкера; b) 9-аминокислотный линкер, на основе GlyGlyGlySer; и c) 20-аминокислотный линкер, на основе GlyGlyGlySer.
- 4) His-теговые мономерные формы.
- 5) Амино- и карбоксиконцевые слитые белки Fc.
- 6) Удаление N-связанных участков прикрепления углевода.
- 7) Замещение аминокислоты Asp на Gin.
- 8) Гибридные слитые белки между IL-17RA и IL-17RC.

Все растворимые конструкторы варианта экспрессии IL-17RC испытывались на экспрессию белков

скоротечной трансфекцией в клетки HEK 293. Вестерн-блот-анализ использовался, чтобы обнаружить белок, секретируемый в кондиционированную среду, по сравнению с белком, сохраненным в клетке, отбирая пробы лизатов клеток. Большинство конструкций экспрессировали белок, выделяемый в кондиционированную среду, который едва поддавался обнаружению Вестерн-блоттингом. Дополнительно, сигнал был больше от образца лизата клеток по сравнению с образцом кондиционированных сред, указывая на неспособность белка эффективно секретироваться. Те конструкторы экспрессии, которые приводили к самым высоким сигналам в кондиционированных средах, применяли, чтобы трансфицировать пулы устойчивых клеток CHO. Белковые титры измеряли из пулов устойчивых CHO и где только возможно, очищенный белок анализировали на связывание IL-17A и IL-17F, в анализе конкурентного связывания на клеточной основе. Следующая таблица показывает результаты экспрессии белка из конструкторов самой высокой экспрессии в устойчивых пулах клеток CHO. Когда измерения абсолютной концентрации белка были ниже уровня обнаружения, белковый титр указывался как $< 0,5$ мг/мл.

Номер обозначения конструкторов экспрессии белков IL-17RC и IL-17RC/RA, краткое описание включенных экзонов, белковый титр из пулов устойчиво трансфицированных клеток CHO, и сродство связывания IL17A и IL17F. Не все последовательности вариантов, включенных в табл. 13, были включены при этом.

Таблица 13

Описание	Титр белка (мг/л)	Связывание
сплайс-вариант х1 IL-17RC экзоны 1-6, экзоны 8-16 (Вариант 1210)	3,0	Способность блокировать IL-17A и IL-17F
сплайс-вариант х4 IL-17RC экзоны 1-16	$<0,5$	нельзя получить достаточное количество образца
IL-17RC экзоны 1-6	$<0,5$	неактивный
IL-17RC экзоны 8-13	1,6	неактивный
IL-17RC экзоны 7-16	$<0,5$	Способность блокировать IL-17A и IL-17F
IL-17RA экзоны 1-10 IL-17RC экзоны 8-16 (Вариант 1407)	32,5	Способность блокировать IL-17A и IL-17F
IL-17RA экзоны 1-6 IL-17RC экзоны 8-16 IL-17RA экзоны 7-10	$<0,5$	неактивный
IL-17RA экзоны 1-3 IL-17RC экзоны 4-16	$<0,5$	нельзя получить достаточное количество образца
IL-17RA экзоны 1 IL-17RC экзоны 2-16	$<0,5$	нельзя получить достаточное количество образца
IL-17RA экзоны 1-6 IL-17RC экзоны 8-16 (Вариант 1454)	19	Способность блокировать IL-17A и IL-17F

Из вышесказанного ясно, что, хотя определенные варианты по изобретению были описаны здесь в целях иллюстрации, различные модификации могут быть сделаны, не отклоняясь от духа и области изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный растворимый полипептид, кодируемый полинуклеотидом, включающим по меньшей мере один экзон гена, кодирующего IL-17RA (SEQ ID NO:21), и по меньшей мере один экзон гена, кодирующего IL-17RC, где указанный растворимый полипептид связывает IL-17A и IL-17F.

2. Выделенный растворимый полипептид по п.1, в котором полипептидная последовательность IL-17RC выбрана из группы, состоящей из SEQ ID NO:2, 166, 4 и 24.

3. Выделенный растворимый полипептид по п.1, отличающийся тем, что его растворимая форма связывается с IL-17F.

4. Выделенный растворимый полипептид по п.3, отличающийся тем, что дополнительно связывается с IL-17A.

5. Выделенный растворимый полипептид по п.1, отличающийся тем, что специфически связывается с IL-17F и IL-17A.

6. Выделенный растворимый полипептид по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает полипептид, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:175 и 180.

7. Выделенный растворимый полипептид по п.1, отличающийся тем, что он дополнительно ПЭГилирован.

8. Выделенный растворимый полипептид, включающий аминокислотные остатки 193-447 из SEQ ID NO:2 и аминокислотную последовательность, кодируемую, по меньшей мере, экзоном 1 гена, кодирующего IL-17RA, представленный на фиг. 3, в котором указанный растворимый полипептид специфически связывается с IL-17A и IL-17F.

9. Выделенный растворимый полипептид по п.8, отличающийся тем, что включает аминокислотную последовательность, кодируемую экзонами 1-6 гена, кодирующего IL-17RA, представленную на фиг. 3.

10. Выделенный растворимый полипептид по п.8, в котором указанный полипептид включает полипептид, представленный на фиг. 4.

11. Выделенный растворимый полипептид по любому из пп.8 и 9, отличающийся тем, что дополнительно включает полипептид, выбранный из группы, состоящей из SEQ ID NO:175 и 180.

12. Выделенный растворимый полипептид по любому из пп.8 и 9, отличающийся тем, что он дополнительно ПЭГилирован.

13. Выделенный растворимый полипептид, включающий аминокислотные остатки 1-458 из SEQ ID NO:158, где указанный растворимый полипептид специфически связывает IL-17A и IL-17F.

14. Выделенный растворимый полипептид по п.13, отличающийся тем, что он включает SEQ ID NO:158.

15. Выделенный растворимый полипептид по п.13, отличающийся тем, что состоит из аминокислотных остатков 1-458 из SEQ ID NO:158.

16. Выделенный растворимый полипептид по п.14, отличающийся тем, что состоит из SEQ ID NO:158.

17. Выделенный растворимый полипептид по п.13, отличающийся тем, что он дополнительно ПЭГилирован.

18. Выделенный растворимый полипептид по п.14, отличающийся тем, что он дополнительно ПЭГилирован.

19. Выделенный полипептид, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из аминокислотных остатков 193-276 из SEQ ID NO:2, аминокислотных остатков 208-291 из SEQ ID NO:166, аминокислотных остатков 277-370 из SEQ ID NO:2, аминокислотных остатков 292-385 из SEQ ID NO:166, аминокислотных остатков 371-447 из SEQ ID NO:2 и аминокислотных остатков 386-462 из SEQ ID NO:166, где указанный полипептид специфически связывает IL-17A и IL-17F.

20. Выделенный полипептид по п.19, отличающийся тем, что включает аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:160, 162 и 164.

21. Выделенный полипептид, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:68, 70, 72, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 98, 102, 106, 110, 114, 118, 122, 140 и 152, где указанный полипептид специфически связывает IL-17A и IL-17F.

22. Выделенный полипептид по п.21, отличающийся тем, что он дополнительно ПЭГилирован.

23. Способ продуцирования антитела к полипептиду, включающий инокуляцию животного полипептидом, выбранным из группы, состоящей из SEQ ID NO:160, 162 и 164, в котором полипептид вызывает иммунную реакцию в животном, чтобы продуцировать антитело, и выделение антитела из животного, и в котором антитело специфически связывается с полипептидом IL-17RC и снижает активность IL-17A и/или IL-17F.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что антитело снижает провоспалительную активность IL-17A и/или IL-17F.

25. Способ по п.23, отличающийся тем, что антитело нейтрализует взаимодействие IL-17A и/или

IL-17F с IL-17RC или IL-17RA.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что нейтрализация антителом измеряется обнаружением нейтрализации IL-17A и/или IL-17F *in vitro*.

27. Способ по п.23, отличающийся тем, что антитело снижает провоспалительную активность обоих IL-17A и IL-17F.

28. Способ по п.23, отличающийся тем, что антитело нейтрализует взаимодействие обоих IL-17A и IL-17F с IL-17RC.

29. Способ по п.25, отличающийся тем, что нейтрализацию антителом измеряют обнаружением нейтрализации обоих IL-17A и IL-17F *in vitro*.

30. Способ снижения или ингибирования либо IL-17A-вызванного, либо IL-17F-вызванного воспаления, включающий введение млекопитающему с воспалением количества растворимого полипептида по любому из пп.1, 8, 9, 13 или 14, достаточного для снижения воспаления.

31. Способ снижения IL-17A-вызванного и IL-17F-вызванного воспаления, включающий введение млекопитающему с воспалением количества растворимого полипептида по любому из пп.1, 8, 9, 13 или 14, достаточного для снижения воспаления.

32. Способ лечения млекопитающего, пораженного воспалительным заболеванием, вызванным IL-17A или IL-17F, включающий введение млекопитающему антагониста IL-17A или IL-17F, позволяющего снизить воспаление, в котором антагонист содержит растворимый полипептид по п.1 и в котором воспалительная активность либо IL-17A, либо IL-17F снижается.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является астма.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является хроническое воспалительное заболевание.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что болезнью является хроническое воспалительное заболевание, включая воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, артрит, атопический дерматит или псориаз.

36. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является синдром раздраженного кишечника (IBS).

37. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является острое воспалительное заболевание.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что болезнью является острое воспалительное заболевание, включая эндотоксемию, сепсис, синдром токсического шока или инфекционное заболевание.

39. Способ лечения млекопитающего, пораженного воспалительным заболеванием, в котором принимают участие IL-17A и IL-17F, включающий введение млекопитающему антагониста IL-17A и IL-17F, позволяющего снизить воспаление, в котором антагонист содержит растворимый полипептид по п.1 и в котором воспалительная активность IL-17A и IL-17F снижается.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является астма.

41. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является хроническое воспалительное заболевание.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что болезнью является хроническое воспалительное заболевание, включая воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, артрит, атопический дерматит или псориаз.

43. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является синдром раздраженного кишечника (IBS).

44. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является острая воспалительная болезнь.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что болезнью является острая воспалительная болезнь, включая эндотоксемию, сепсис, синдром токсического шока или инфекционную болезнь.

46. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является рассеянный склероз.

47. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является рассеянный склероз.

48. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является ревматоидный артрит.

49. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является ревматоидный артрит.

50. Способ по п.32, отличающийся тем, что болезнью является остеоартрит.

51. Способ по п.39, отличающийся тем, что болезнью является остеоартрит.

52. Способ по п.32 или 39, отличающийся тем, что болезнью является аутоиммунная болезнь.

53. Способ по п.52, отличающийся тем, что аутоиммунная болезнь представляет собой рассеянный склероз, ревматоидный артрит или воспалительную болезнь кишечника (IBD).

54. Способ по п.32 или 39, отличающийся тем, что болезнью является хроническая воспалительная болезнь дыхательных путей.

55. Способ по п.54, отличающийся тем, что хроническая воспалительная болезнь дыхательных путей представляет собой астму, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и кистозный фиброз.

56. Способ по п.32 или 33, отличающийся тем, что болезнь представляет собой псориаз, ревматоидный артрит, остеоартрит, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки (СРТК), контактный дерматит, рассеянный склероз, отторжение трансплантата, астма, хроническое обструктив-

ное заболевание легких (ХОЗЛ), кистозный фиброз или аллергическую астму.

57. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая полипептид в соответствии с любым из пп.1-11, 13-16 и 19-21.

58. Молекула нуклеиновой кислоты по п.57, включающая нуклеотидную последовательность, показанную в SEQ ID NO:157.

59. Экспрессирующий вектор, включающий следующие функционально связанные элементы:

а) промотор транскрипции,

б) сегмент ДНК, кодирующий полипептид по любому из пп.1-11, 13-16 и 19-21;

с) терминатор транскрипции.

60. Клетка, включающая экспрессирующий вектор по п.59, причем клетка экспрессирует полипептид, кодируемый указанным ДНК-сегментом.

61. Способ получения полипептида, включающий:

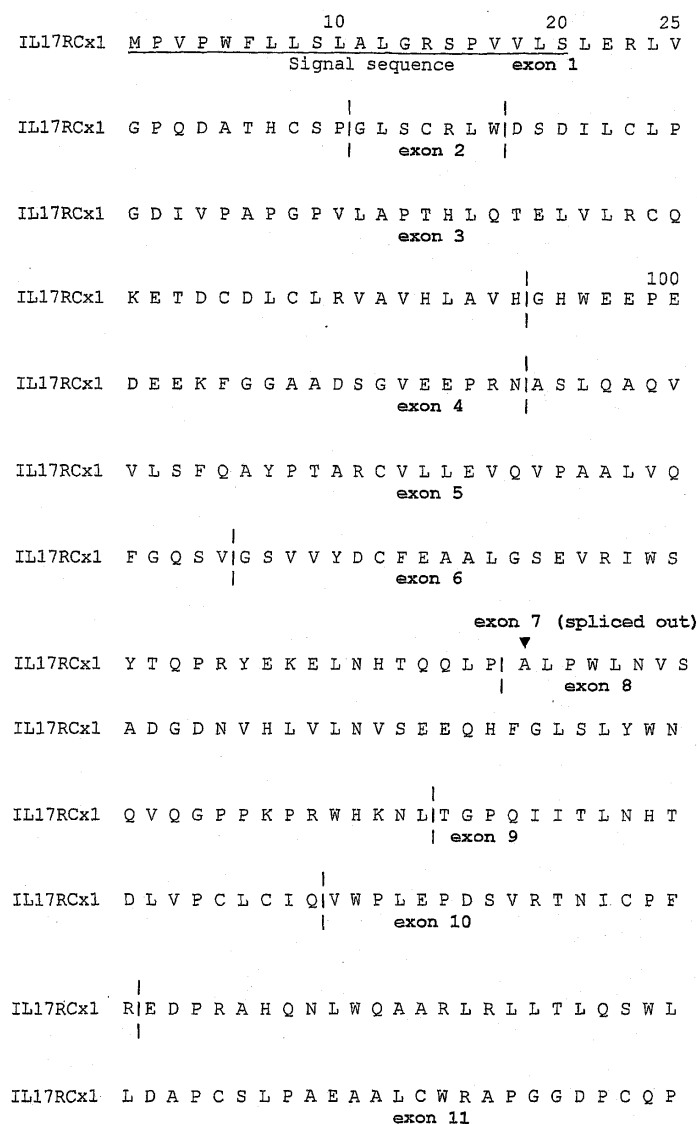
а) культивирование клетки по п.60 в условиях, пригодных для экспрессии белка;

б) выделение экспрессированного полипептида.

62. Способ по п.61, где клетка является эукариотической клеткой и где экспрессированный полипептид секретируется из клетки.

63. Способ по п.61 или 62, где полипептид включает аминокислотную последовательность, показанную в SEQ ID NO:158 или остатки 1-458 от SEQ ID NO:158.

64. Способ по любому из пп.32-56, отличающийся тем, что растворимый полипептид получают способом по п.63.



Фиг. 1А

```

IL17RCx1  L V P P L S W E N V T V D | K V L E F P L L K G H P
                                           |
                                           exon 12

IL17RCx1  N L C V Q | V N S S E K L Q L Q E C L W A | D S L G P
                                           |
                                           exon 13

IL17RCx1  L K D D V L L L E T R G P Q D N R S L C A L E P S
                                           |
                                           exon 14

IL17RCx1  G C T S L P S K A S T | R A A R L G E Y L L Q D L Q
                                           |
                                           exon 15

IL17RCx1  S G Q C L Q | L W D D D L G A L W A C P M D K | Y I H
                                           |
                                           exon 16

IL17RCx1  K R W A L V W L A C L L F A A A L S L L L L L K K
                                           |
                                           TMD
                                           exon 17

exon 18 (spliced out)
▼
IL17RCx1  D H A K | A A A R G R A A L L L Y S A D D S G F E R
                                           |

IL17RCx1  L V G A L A S A L C Q L P L R V A V D L W S R R E

IL17RCx1  L S A Q G P V A W F H A Q R R Q T L Q E G G V V V

IL17RCx1  L L F S P G A V A L C S E W L Q D G V S G P G A H
                                           |
                                           exon 19

IL17RCx1  G P H D A F R A S L S C V L P D F L Q G R A P G S
IL17RCx1  Y V G A C F D R L L H P D A V P A L F R T V P V F
IL17RCx1  T L P S Q L P D F L G A L Q Q P R A P R S G R L Q
IL17RCx1  E R A E Q V S R A L Q P A L D S Y F H P P G T P A
IL17RCx1  P G R G V G P G A G P G A G D G T

```

Фиг. 1B

```

      10      20      25
IL17RCx4  M P V P W F L L S L A L G R S P V V L S L E R L V
           Signal sequence      exon 1

      |      |
IL17RCx4  G P Q D A T H C S P | G L S C R L W | D S D I L C L P
           |      |
           exon 2

IL17RCx4  G D I V P A P G P V L A P T H L Q T E L V L R C Q
           exon 3

      |      100
IL17RCx4  K E T D C D L C L R V A V H L A V H | G H W E E P E
           |

      |
IL17RCx4  D E E K F G G A A D S G V E E P R N | A S L Q A Q V
           exon 4

IL17RCx4  V L S F Q A Y P T A R C V L L E V Q V P A A L V Q
           exon 5

      |
IL17RCx4  F G Q S V | G S V V Y D C F E A A L G S E V R I W S
           |
           exon 6

      |      200
IL17RCx4  Y T Q P R Y E K E L N H T Q Q L P | D C R G L E V W
           |

      |      215
IL17RCx4  N S I P S C W | A L P W L N V S
           |
           exon 7

      |      240
IL17RCx4  A D G D N V H L V L N V S E E Q H F G L S L Y W N
           |
           exon 8

      |      265
IL17RCx4  Q V Q G P P K P R W H K N L | T G P Q I I T L N H T
           |
           exon 9

      |      290
IL17RCx4  D L V P C L C I Q | V W P L E P D S V R T N I C P F
           |
           exon 10

      |      315
IL17RCx4  R | E D P R A H Q N L W Q A A R L R L L T L Q S W L
           |

```

Фиг. 2А

IL17RCx4 L D A P C S L P A E A A L C W R A P G G D P C Q P 340
 exon 11

IL17RCx4 L V P P L S W E N V T V D | K V L E F P L L K G H P 365
 | exon 12

IL17RCx4 N L C V Q | V N S S E K L Q L Q E C L W A | D S L G P 390
 | exon 13

IL17RCx4 L K D D V L L L E T R G P Q D N R S L C A L E P S 415
 exon 14

IL17RCx4 G C T S L P S K A S T | R A A R L G E Y L L Q D L Q 440
 | exon 15

IL17RCx4 S G Q C L Q | L W D D D L G A L W A C P M D K | Y I H 465
 | exon 16

IL17RCx4 K R W A L V W L A C L L F A A A L S L I L L L K K 490
 TMD exon 17

exon 18
 ▼

IL17RCx4 D H A K | A A A R G R A A L L L Y S A D D S G F E R 515
 |

IL17RCx4 L V G A L A S A L C Q L P L R V A V D L W S R R E

IL17RCx4 L S A Q G P V A W F H A Q R R Q T L Q E G G V V V

IL17RCx4 L L F S P G A V A L C S E W L Q D G V S G P G A H
 exon 19

IL17RCx4 G P H D A F R A S L S C V L P D F L Q G R A P G S

IL17RCx4 Y V G A C F D R L L H P D A V P A L F R T V P V F

IL17RCx4 T L P S Q L P D F L G A L Q Q P R A P R S G R L Q

IL17RCx4 E R A E Q V S R A L Q P A L D S Y F H P P G T P A
 707

IL17RCx4 P G R G V G P G A G P G A G D G T

Фиг. 2В

		10	20	25
IL17RA	<u>M G A A R S P P S A V P G P L L G L L L L L G V</u>			
	Signal Sequence			
IL17RA	<u>L A P G G A S L R L L D H R A L V C S Q P</u> G L N C			
	exon 1			exon 2
IL17RA	T V K N S T C L D D S W I H P R N L T P S S P K D			
IL17RA	L Q I Q L H F A H T Q Q G D L F P V A H I E W T L		100	
	exon 3			
IL17RA	Q T D A S I L Y L E G A E L S V L Q L N T N E R L			
	exon 4			
IL17RA	C V R F E F L S K L R H H H R R W R F T F S H F V			
IL17RA	V D P D Q E Y E V T V H H L P K P I P D G D P N H			
	exon 5			
IL17RA	Q S K N F L V P D C E H A R M K V T T P C M S S G		200	
	exon 6			
IL17RA	S L W D P N I T V E T L E A H Q L R V S F T L W N			
	exon 7			
IL17RA	E S T H Y Q I L L T S F P H M E N H S C F E H M H			
IL17RA	H I P A P R P E E F H Q R S N V T L T L R N L K G			
	exon 8			
IL17RA	C C R H Q V Q I Q P F F S S C L N D C L R H S A T		300	
	exon 9			
IL17RA	V S C P E M P D T P E P I P D Y M P L W			
	exon 10			TMD

Фиг. 3

IL17RA	M G A A R S P P S A V P G P L L G L L L L L L G V	10	20	25
	Signal Sequence			
IL17RA	L A P G G A S L R L L D H R A L V C S Q P G L N C			
	exon 1		exon 2	
IL17RA	T V K N S T C L D D S W I H P R N L T P S S P K D			
IL17RA	L Q I Q L H F A H T Q Q G D L F P V A H I E W T L	100		
	exon 3			
IL17RA	Q T D A S I L Y L E G A E L S V L Q L N T N E R L			
	exon 4			
IL17RA	C V R F E F L S K L R H H H R R W R F T F S H F V			
IL17RA	V D P D Q E Y E V T V H H L P K P I P D G D P N H	exon 5		
IL17RA	Q S K N F L V P D C E H A R M K V T T P C M S S	199		
	exon 6			
IL17RC	A L P W L N V S	215		
IL17RC	A D G D N V H L V L N V S E E Q H F G L S L Y W N	240		
	exon 8			
IL17RC	Q V Q G P P K P R W H K N L T G P Q I I T L N H T	265		
	exon 9			
IL17RC	D L V P C L C I Q V W P L E P D S V R T N I C P F	290		
	exon 10			
IL17RC	R E D P R A H Q N L W Q A A R L R L L T L Q S W L	315		
IL17RC	L D A P C S L P A E A A L C W R A P G G D P C Q P	340		
	exon 11			

Фиг. 4А

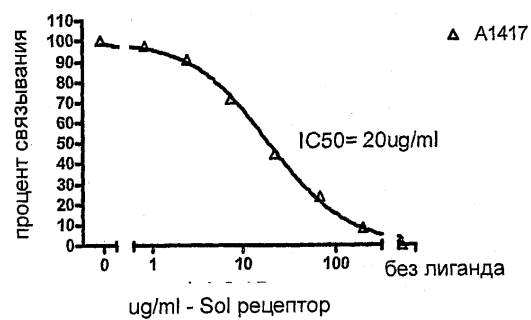
```

IL17RC      L V P P L S W E N V T V D | K V L E F P L L K G H P      365
              |                               |
              |                               | exon 12
IL17RC      N L C V Q | V N S S E K L Q L Q E C L W A | D S L G P      390
              |                               |
              |                               | exon 13
IL17RC      L K D D V L L L E T R G P Q D N R S L C A L E P S      415
              |                               |
              |                               | exon 14
IL17RC      G C T S L P S K A S T | R A A R L G E Y L L Q D L Q      440
              |                               |
              |                               | exon 15
IL17RC      S G Q C L Q | L W D D D L G A L W A C P M D K | Y I H      465
              |                               |
              |                               | exon 16
IL17RC      K | . . . .
              |

```

Фиг. 4В

**Стандартный образец (единица измерения)
конкурирующего связывания hIL-17F
с ВНК/hIL-17RCx4 клетками**



Фиг. 5

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

- <110> Левин, Стивен Д.
Риксон, Марк В.
Гао, Зерен
Льюис, Кэтрин И.
Билзборо, Дженин
Тафт, Дэвид У.
- <120> Антагонисты IL-17A и IL-17F и
методы их использования
- <130> 05-30
- <140> Ещё не присвоен
<141> 2006-09-28
- <150> 60/721,162
<151> 2005-09-28
- <150> 60/753,794
<151> 2005-12-22
- <150> 60/772,022
<151> 2006-02-10
- <150> 60/782,247
<151> 2006-03-14
- <160> 181
- <170> БыстроSEQ для версии Виндус 4.0
- <210> 1
<211> 2255
<212> DNA
<213> Геном человека
- <220>
<221> CDS
<222> (154)...(2229)
- <220>
<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА)
пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности и экзонов
7-10 человеческого IL-17RC, и Fc5
- <400> 1
aactaccscag cacagccccc tccgccccct ctggaggctg aagagggatt ccagcccctg 60
ccaccacacag acacgggctg actggggtgt ctgccccct tggggggggg cagcacaggg 120
cctcaggcct ggggtgccacc tggcacctag aag atg cct gtg ccc tgg ttc ttg 174
Met Pro Val Pro Trp Phe Leu
1 5
ctg tcc ttg gca ctg ggc cga agc cca gtg gtc ctt tct ctg gag agg 222
Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro Val Val Leu Ser Leu Glu Arg
10 15 20
ctt gtg ggg cct cag gac gct acc cac tgc tct ccg ggc ctc tcc tgc 270
Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys
25 30 35

cgc ctc tgg gac agt gac ata ctc tgc ctg cct ggg gac atc gtg cct	318
Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro	
40 45 50 55	
gct ccg ggc ccc gtg ctg gcg cct acg cac ctg cag aca gag ctg gtg	366
Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His Leu Gln Thr Glu Leu Val	
60 65 70	
ctg agg tgc cag aag gag acc gac tgt gac ctc tgt ctg cgt gtg gct	414
Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala	
75 80 85	
gtc cac ttg gcc gtg cat ggg cac tgg gaa gag cct gaa gat gag gaa	462
Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu	
90 95 100	
aag ttt gga gga gca gct gac tca ggg gtg gag gag cct agg aat gcc	510
Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala	
105 110 115	
tct ctc cag gcc caa gtc gtg ctc tcc ttc cag gcc tac cct act gcc	558
Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala	
120 125 130 135	
cgc tgc gtc ctg ctg gag gtg caa gtg cct gct gcc ctt gtg cag ttt	606
Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe	
140 145 150	
ggt cag tct gtg ggc tct gtg gta tat gac tgc ttc gag gct gcc cta	654
Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu	
155 160 165	
ggg agt gag gta cga atc tgg tcc tat act cag ccc agg tac gag aag	702
Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys	
170 175 180	
gaa ctc aac cac aca cag cag ctg cct gcc ctg ccc tgg ctc aac gtg	750
Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val	
185 190 195	
tca gca gat ggt gac aac gtg cat ctg gtt ctg aat gtc tct gag gag	798
Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu	
200 205 210 215	
cag cac ttc ggc ctc tcc ctg tac tgg aat cag gtc cag ggc ccc cca	846
Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro	
220 225 230	
aaa ccc cgg tgg cac aaa aac ctg act gga ccg cag atc att acc ttg	894
Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu	
235 240 245	
aac cac aca gac ctg gtt ccc tgc ctc tgt att cag gtg tgg cct ctg	942
Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu	
250 255 260	
gaa cct gac tcc gtt agg acg aac atc tgc ccc ttc agg gag gac ccc	990
Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro	
265 270 275	
cgc gca cac cag aac ctc tgg caa gcc gcc cga ctg cga ctg ctg acc	1038
Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr	
280 285 290 295	

ctg cag agc tgg ctg ctg gac gca ccg tgc tgc ctg ccc gca gaa gcg	1086
Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala	
300 305 310	
gca ctg tgc tgg cgg gct ccg ggt ggg gac ccc tgc cag cca ctg gtc	1134
Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val	
315 320 325	
cca ccg ctt tcc tgg gag aac gtc act gtg gac aag gtt ctc gag ttc	1182
Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe	
330 335 340	
cca ttg ctg aaa ggc cac cct aac ctc tgt gtt cag gtg aac agc tcg	1230
Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser	
345 350 355	
gag aag ctg cag ctg cag gag tgc ttg tgg gct gac tcc ctg ggg cct	1278
Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro	
360 365 370 375	
ctc aaa gac gat gtg cta ctg ttg gag aca cga ggc ccc cag gac aac	1326
Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn	
380 385 390	
aga tcc ctc tgt gcc ttg gaa ccc agt ggc tgt act tca cta ccc agc	1374
Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser	
395 400 405	
aaa gcc tcc acg agg gca gct cgc ctt gga gag tac tta cta caa gac	1422
Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp	
410 415 420	
ctg cag tca ggc cag tgt ctg cag cta tgg gac gat gac ttg gga gcg	1470
Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala	
425 430 435	
cta tgg gcc tgc ccc atg gac aaa tac atc cac aag cgc tgg gcc ctc	1518
Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Arg Trp Ala Leu	
440 445 450 455	
gtg tgg ctg gcc tgc cta ctc ttt gcc gct gcg ctt tcc ctc atc ctc	1566
Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala Ala Leu Ser Leu Ile Leu	
460 465 470	
ctt ctc aaa aag gat cac gcg aaa gcg gcc gcc agg ggc cgc gcg gct	1614
Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Ala Ala Ala Arg Gly Arg Ala Ala	
475 480 485	
ctg ctc ctc tac tca gcc gat gac tgc ggt ttc gag cgc ctg gtg ggc	1662
Leu Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly Phe Glu Arg Leu Val Gly	
490 495 500	
gcc ctg gcg tgc gcc ctg tgc cag ctg ccg ctg cgc gtg gcc gta gac	1710
Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro Leu Arg Val Ala Val Asp	
505 510 515	
ctg tgg agc cgt cgt gaa ctg agc gcg cag ggg ccc gtg gct tgg ttt	1758
Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln Gly Pro Val Ala Trp Phe	
520 525 530 535	
cac gcg cag cgg cgc cag acc ctg cag gag ggc ggc gtg gtg gtc ttg	1806
His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu Gly Gly Val Val Val Leu	
540 545 550	

ctc ttc tct ccc ggt gcg gtg gcg ctg tgc agc gag tgg cta cag gat 1854
 Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys Ser Glu Trp Leu Gln Asp
 555 560 565

ggg gtg tcc ggg ccc ggg gcg cac ggc ccg cac gac gcc ttc cgc gcc 1902
 Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro His Asp Ala Phe Arg Ala
 570 575 580

tcg ctc agc tgc gtg ctg ccc gac ttc ttg cag ggc cgg gcg ccc ggc 1950
 Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu Gln Gly Arg Ala Pro Gly
 585 590 595

agc tac gtg ggg gcc tgc ttc gac agg ctg ctc cac ccg gac gcc gta 1998
 Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu Leu His Pro Asp Ala Val
 600 605 610 615

ccc gcc ctt ttc cgc acc gtg ccc gtc ttc aca ctg ccc tcc caa ctg 2046
 Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe Thr Leu Pro Ser Gln Leu
 620 625 630

cca gac ttc ctg ggg gcc ctg cag cag cct cgc gcc ccg cgt tcc ggg 2094
 Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro Arg Ala Pro Arg Ser Gly
 635 640 645

cgg ctc caa gag aga gcg gag caa gtg tcc cgg gcc ctt cag cca gcc 2142
 Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser Arg Ala Leu Gln Pro Ala
 650 655 660

ctg gat agc tac ttc cat ccc ccg ggg act ccc gcg ccg gga cgc ggg 2190
 Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr Pro Ala Pro Gly Arg Gly
 665 670 675

gtg gga cca ggg gcg gga cct ggg gcg ggg gac ggg act taaataaagg 2239
 Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly Asp Gly Thr
 680 685 690

cagacgctgt ttttct 2255

<210> 2
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> Геном человека

<400> 2
 Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1 5 10 15
 Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
 20 25 30
 Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
 35 40 45
 Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
 50 55 60
 His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
 65 70 75 80
 Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
 85 90 95
 Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
 100 105 110
 Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
 115 120 125
 Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
 130 135 140
 Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr

```

145              150              155              160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
              165              170              175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
              180              185              190
Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu
              195              200              205
Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp
              210              215              220
Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr
225              230              235              240
Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu
              245              250              255
Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile
              260              265              270
Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala
              275              280              285
Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro
              290              295              300
Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly
305              310              315              320
Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr
              325              330              335
Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu
              340              345              350
Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu
              355              360              365
Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu
              370              375              380
Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser
385              390              395              400
Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu
              405              410              415
Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu
              420              425              430
Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr
              435              440              445
Ile His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala
              450              455              460
Ala Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Ala
465              470              475              480
Ala Ala Arg Gly Arg Ala Ala Leu Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser
              485              490              495
Gly Phe Glu Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu
              500              505              510
Pro Leu Arg Val Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala
              515              520              525
Gln Gly Pro Val Ala Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln
              530              535              540
Glu Gly Gly Val Val Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu
545              550              555              560
Cys Ser Glu Trp Leu Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly
              565              570              575
Pro His Asp Ala Phe Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe
              580              585              590
Leu Gln Gly Arg Ala Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg
              595              600              605
Leu Leu His Pro Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val
              610              615              620
Phe Thr Leu Pro Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln
625              630              635              640
Pro Arg Ala Pro Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val
              645              650              655
Ser Arg Ala Leu Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly

```

```

        660                665                670
Thr Pro Ala Pro Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala
        675                680                685
Gly Asp Gly Thr
        690

```

```

<210> 3
<211> 432
<212> PRT
<213> Геном человека

```

```

<400> 3
Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys Ser Pro Gly
 1          5          10          15
Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu Pro Gly Asp
 20          25          30
Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His Leu Gln Thr
 35          40          45
Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp Leu Cys Leu
 50          55          60
Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu Glu Pro Glu
 65          70          75          80
Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val Glu Glu Pro
 85          90          95
Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr
100          105          110
Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu
115          120          125
Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu
130          135          140
Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg
145          150          155          160
Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala Leu Pro Trp
165          170          175
Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val
180          185          190
Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln
195          200          205
Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile
210          215          220
Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val
225          230          235          240
Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg
245          250          255
Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg
260          265          270
Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro
275          280          285
Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln
290          295          300
Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val
305          310          315          320
Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val
325          330          335
Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser
340          345          350
Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro
355          360          365
Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser
370          375          380
Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu
385          390          395          400
Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp

```

405
410
415
 Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Arg
420
425
430

<210> 4
<211> 1753
<212> DNA
<213> Геном человека

```
<220>  
<221> CDS  
<222> (2)...(1726)
```

<400> 4

g gag gag cct agg aat gcc tct ctc cag gcc caa gtc gtg ctc tcc ttc 49
Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe
1 5 10 15

cag gcc tac cct act gcc cgc tgc gtc ctg ctg gag gtg caa gtg cct 97
Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro
20 25 30

gct gcc ctt gtg cag ttt ggt cag tct gtg ggc tct gtg gta tat gac 145
Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp
35 40 45

tgc ttc gag gct gcc cta ggg agt gag gta cga atc tgg tcc tat act 193
Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr
50 55 60

cag ccc agg tac gag aag gaa ctc aac cac aca cag cag ctg cct gcc 241
Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala
65 70 75 80

ctg ccc tgg ctc aac gtg tca gca gat ggt gac aac gtg cat ctg gtt 289
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
85 90 95

ctg aat gtc tct gag gag cag cac ttc ggc ctc tcc ctg tac tgg aat 337
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
100 105 110

cag gtc cag ggc ccc cca aaa ccc cgg tgg cac aaa aac ctg act gga 385
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
115 120 125

ccg cag atc att acc ttg aac cac aca gac ctg gtt ccc tgc ctc tgt 433
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
130 135 140

att cag gtg tgg cct ctg gaa cct gac tcc gtt agg acg aac atc tgc 481
Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
145 150 155 160

ccc ttc agg gag gac ccc cgc gca cac cag aac ctc tgg caa gcc gcc 529
Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
165 170 175

cga ctg cga ctg ctg acc ctg cag agc tgg ctg ctg gac gca ccg tgc 577
Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
180 185 190

tcg ctg ccc gca gaa gcg gca ctg tgc tgg cgg gct ccg ggt ggg gac 625

Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp		
		195					200					205					
ccc	tgc	cag	cca	ctg	gtc	cca	ccg	ctt	tcc	tgg	gag	aac	gtc	act	gtg	673	
Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val		
	210					215				220							
gac	gtg	aac	agc	tcg	gag	aag	ctg	cag	ctg	cag	gag	tgc	ttg	tgg	gct	721	
Asp	Val	Asn	Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu	Trp	Ala		
	225				230					235					240		
gac	tcc	ctg	ggg	cct	ctc	aaa	gac	gat	gtg	cta	ctg	ttg	gag	aca	cga	769	
Asp	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr	Arg		
			245					250						255			
ggc	ccc	cag	gac	aac	aga	tcc	ctc	tgt	gcc	ttg	gaa	ccc	agt	ggc	tgt	817	
Gly	Pro	Gln	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	Cys		
			260					265						270			
act	tca	cta	ccc	agc	aaa	gcc	tcc	acg	agg	gca	gct	cgc	ctt	gga	gag	865	
Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	Glu		
		275					280					285					
tac	tta	cta	caa	gac	ctg	cag	tca	ggc	cag	tgt	ctg	cag	cta	tgg	gac	913	
Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp	Asp		
	290					295				300							
gat	gac	ttg	gga	gcg	cta	tgg	gcc	tgc	ccc	atg	gac	aaa	tac	atc	cac	961	
Asp	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	His		
	305				310				315					320			
aag	cgc	tgg	gcc	ctc	gtg	tgg	ctg	gcc	tgc	cta	ctc	ttt	gcc	gct	gcg	1009	
Lys	Arg	Trp	Ala	Leu	Val	Trp	Leu	Ala	Cys	Leu	Leu	Phe	Ala	Ala	Ala		
			325					330						335			
ctt	tcc	ctc	atc	ctc	ctt	ctc	aaa	aag	gat	cac	gcg	aaa	ggg	tgg	ctg	1057	
Leu	Ser	Leu	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Lys	Asp	His	Ala	Lys	Gly	Trp	Leu		
			340				345							350			
agg	ctc	ttg	aaa	cag	gac	gtc	cgc	tcg	ggg	gcg	gcc	gcc	agg	ggc	cgc	1105	
Arg	Leu	Leu	Lys	Gln	Asp	Val	Arg	Ser	Gly	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	Arg		
		355					360					365					
gcg	gct	ctg	ctc	ctc	tac	tca	gcc	gat	gac	tcg	ggg	ttc	gag	cgc	ctg	1153	
Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Tyr	Ser	Ala	Asp	Asp	Ser	Gly	Phe	Glu	Arg	Leu		
		370				375					380						
gtg	ggc	gcc	ctg	gcg	tcg	gcc	ctg	tgc	cag	ctg	ccg	ctg	cgc	gtg	gcc	1201	
Val	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	Ala	Leu	Cys	Gln	Leu	Pro	Leu	Arg	Val	Ala		
	385				390				395					400			
gta	gac	ctg	tgg	agc	cgt	cgt	gaa	ctg	agc	gcg	cag	ggg	ccc	gtg	gct	1249	
Val	Asp	Leu	Trp	Ser	Arg	Arg	Glu	Leu	Ser	Ala	Gln	Gly	Pro	Val	Ala		
				405				410						415			
tgg	ttt	cac	gcg	cag	cgg	cgc	cag	acc	ctg	cag	gag	ggc	ggc	gtg	gtg	1297	
Trp	Phe	His	Ala	Gln	Arg	Arg	Gln	Thr	Leu	Gln	Glu	Gly	Gly	Val	Val		
			420				425						430				
gtc	ttg	ctc	ttc	tct	ccc	ggg	gcg	gtg	gcg	ctg	tgc	agc	gag	tgg	cta	1345	
Val	Leu	Leu	Phe	Ser	Pro	Gly	Ala	Val	Ala	Leu	Cys	Ser	Glu	Trp	Leu		
			435				440					445					
cag	gat	ggg	gtg	tcc	ggg	ccc	ggg	gcg	cac	ggc	ccg	cac	gac	gcc	ttc	1393	

Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro His Asp Ala Phe
 450 455 460
 cgc gcc tcg ctc agc tgc gtg ctg ccc gac ttc ttg cag ggc cgg gcg 1441
 Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu Gln Gly Arg Ala
 465 470 475 480
 ccc gcc agc tac gtg ggg gcc tgc ttc gac agg ctg ctc cac ccg gac 1489
 Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu Leu His Pro Asp
 485 490 495
 gcc gta ccc gcc ctt ttc cgc acc gtg ccc gtc ttc aca ctg ccc tcc 1537
 Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe Thr Leu Pro Ser
 500 505 510
 caa ctg cca gac ttc ctg ggg gcc ctg cag cag cct cgc gcc ccg cgt 1585
 Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro Arg Ala Pro Arg
 515 520 525
 tcc ggg cgg ctc caa gag aga gcg gag caa gtg tcc cgg gcc ctt cag 1633
 Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser Arg Ala Leu Gln
 530 535 540
 cca gcc ctg gat agc tac ttc cat ccc ccg ggg act ccc gcg ccg gga 1681
 Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr Pro Ala Pro Gly
 545 550 555 560
 cgc ggg gtg gga cca ggg gcg gga cct ggg gcg ggg gac ggg act 1726
 Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly Asp Gly Thr
 565 570 575
 taaataaagg cagacgctgt ttttcta 1753
 <210> 5
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> Геном человека
 <400> 5
 Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe
 1 5 10 15
 Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro
 20 25 30
 Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp
 35 40 45
 Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr
 50 55 60
 Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala
 65 70 75 80
 Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
 85 90 95
 Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
 100 105 110
 Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
 115 120 125
 Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
 130 135 140
 Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
 145 150 155 160
 Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
 165 170 175
 Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
 180 185 190
 Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp

195	200	205
Pro Cys Gln Pro Leu Val	Pro Pro Leu Ser Trp	Glu Asn Val Thr Val
210	215	220
Asp Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala		
225	230	235
Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg		
245	250	255
Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys		
260	265	270
Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu		
275	280	285
Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp		
290	295	300
Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His		
305	310	315
Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala Ala		
325	330	335
Leu Ser Leu Ile Leu Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Gly Trp Leu		
340	345	350
Arg Leu Leu Lys Gln Asp Val Arg Ser Gly Ala Ala Ala Arg Gly Arg		
355	360	365
Ala Ala Leu Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly Phe Glu Arg Leu		
370	375	380
Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro Leu Arg Val Ala		
385	390	395
Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln Gly Pro Val Ala		
405	410	415
Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu Gly Gly Val Val		
420	425	430
Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys Ser Glu Trp Leu		
435	440	445
Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro His Asp Ala Phe		
450	455	460
Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu Gln Gly Arg Ala		
465	470	475
Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu Leu His Pro Asp		
485	490	495
Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe Thr Leu Pro Ser		
500	505	510
Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro Arg Ala Pro Arg		
515	520	525
Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser Arg Ala Leu Gln		
530	535	540
Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr Pro Ala Pro Gly		
545	550	555
Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly Asp Gly Thr		
565	570	575

<210> 6

<211> 1725

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Ухудшившаяся последовательность

<220>

<221> Различные характеристики

<222> (1)...(1725)

<223> n = A,T,C или G

<400> 6

gargarccnm gnaaygcnws nytnccargcn cargtngtny tnwsnttyca rgcntayccn 60

acngcnmgnt	gygtntynt	ngargtncar	gtncngcng	cnytngtnc	rttyggncar	120
wsngtnggnw	sngtngnta	ygaytgytty	gargcngcny	tnngnwsnga	rgtnmgnath	180
tggsntaya	cncarcnm	ntaygaraar	garytnaayc	ayacncarca	rytnccngcn	240
ytncntgggy	tnaaygtng	ngcngaygg	gayaaygtnc	ayytngntny	naaygtngwn	300
gargarcarc	ayttyggny	nwsnyntay	tggaaycarg	tnccngncc	nccnaarccn	360
mgntggcay	araayytnc	nggncncar	athathacny	tnaaycayac	ngayytngtn	420
ccntgyytnt	gyathcargt	ntggccnytn	garccngayw	sngtnmgnac	naayathtgy	480
ccnttymgng	argayccnm	ngcncaycar	aayytntggc	argcngcnmg	nytnmgnyt	540
ytncnytn	arwsntgggy	nytngaygc	ccntgywsny	tnccngcnga	rgcngcnytn	600
tygtggmgng	cncngggng	ngayccntgy	carccnytn	tnccncny	nwsntgggar	660
aaygtncacn	tngaygtnaa	ywsnwsngar	aarytnary	tnccngartg	yytntgggcn	720
gaywsnytn	gnccnytna	rgaygaygt	ytntyntng	aracnmngg	nccncargay	780
aaymgnwsny	tnthygcny	ngarccnws	ggntgyacnw	snytnccnws	naargcnwsn	840
acnmngcng	cnmgnytng	ngartayyt	ytncargay	tnccarwsng	ncartgyyt	900
carytntggg	aygaygyyt	nggngcnytn	tgggcntgyc	cnatggayaa	rtayathcay	960
aarmgntggg	cnytngtnt	gytnccntgy	ytntynttyg	cngcngcny	nwsnytnath	1020
ytntyntna	araargayca	ygcnaragg	tggytnmgn	tnytnaarca	rgaygtmgn	1080
wsnggngcng	cngcnmngg	nmngcngcn	ytntyntnt	aywsngcnga	ygaywsnggn	1140
tytgarmgny	tngtnggngc	nytnccnws	gcnytnthy	arytnccny	nmngntngcn	1200
gtngayytnt	ggwsnmgnm	ngarytnwsn	gcncarggnc	cngtngcntg	gttycaygc	1260
carcmngmnc	aracnytna	rgargggng	gtngtngtn	tnytnthyws	nccnggngcn	1320
gtngcnytn	gywsngartg	gytnccargay	ggngtnwsng	gnccnggngc	ncayggncn	1380
caygaygcnt	tymngcncws	nytnwsntgy	gtntytnccng	ayttyytnc	rggnmngcnc	1440
ccnggnwsnt	aygtnggngc	ntgytthyg	mgnytnytn	ayccngaygc	ngtnccngcn	1500
ytnttymgna	cngtnccngt	nttyacnytn	ccnwsncary	tnccngaytt	yytnggngcn	1560
ytncarcarc	cnmngcnc	nmgnwsnggn	mgnytnccarg	armngcngc	rcargtnwsn	1620
mngcnytn	arccngcny	ngaywsntay	ttaycaycnc	cnggnacnc	ngcncnggn	1680
mgnggngtn	gnccnggngc	nggncnggn	gcnggngayg	gnacn		1725

<210> 7

<211> 2076

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Ухудшившаяся последовательность

<220>

<221> Различные характеристики

<222> (1)...(2076)

<223> n = A, T, C или G

<400> 7

atgccngtnc	cntggtytyt	nytnwsnytn	gcnytnngnm	gnwsnccngt	ngtnytnwsn	60
ytngarmgny	tngtnggnc	ncargaygc	acncaytgyw	snccnggny	nwsntgymgn	120
ytntgggayw	sngayathyt	ntgytnccn	ggngayathg	tnccngcnc	nggnccngtn	180
ytngcncna	cncayytnc	racngarytn	gtntytnmgt	gycaraarga	racngaytgy	240
gayytntgyy	tnmngtngc	ngtncayyt	gcngtncayg	gncaytggga	rgarccngar	300
gaygargara	arttyggngg	ngcngcngay	wsnggngtn	argarccnm	naaygcnwsn	360
ytncargcnc	argtngntny	nwsnttycar	gcntayccna	cngcnmngt	ygtnytnytn	420
gargtncarg	tnccngcngc	nytngtncar	tyggncarw	sngtnggnws	ngtngntay	480
gaytgytgy	argcngcny	nggnwsngar	gtnmgnatht	ggwsntayac	ncarccnmgn	540
taygaraang	arytnaayca	yacncarc	ytncngcny	tnccntgggy	naaygtngwn	600
gcngayggng	ayaaygtnc	yytngtntny	aaygtngwsng	argarcarca	yttyggnytn	660
wsnytnayt	ggaaycargt	ncarggnccn	ccnaarccnm	gntggcayaa	raayytncn	720
ggncncara	thathacny	naaycayacn	gayytngtnc	cntgyytntg	yathcargtn	780
tgccnytn	arccngayws	ngtnmgnacn	aayathtgy	cnttymgnga	rgayccnmgn	840
gcncaycara	ayytntggca	rgcngcnmgn	ytnmgnytnt	tnacnytnca	rwsntgggytn	900
ytngaygcnc	cntgywsny	nccngcngar	gcngcnytn	gytggmgngc	nccnggnggn	960
gayccntgyc	arccnytn	nccncnytn	wsntgggara	aygtncacngt	ngayaargtn	1020
ytngarttyc	cnytnytna	rggncayccn	aayytntgyg	tnccargtna	ywsnwsngar	1080
aarytnary	tnccargartg	yytntgggcn	gaywsnytn	gnccnytna	rgaygaygt	1140
ytntyntng	aracnmngg	nccncargay	aaymgnwsny	tnthygcny	ngarccnwsn	1200
ggntgyacnw	snytnccnws	naargcnwsn	acnmngcng	cnmgnytng	ngartayyt	1260

```

ytnccargayy tncarwsngg ncartggytn carytntggg aygaygayyt ngngcnytn 1320
tgggcntgyc cnatggayaa rtayathcay aarmgntggg cnytngtntg gytnngcntgy 1380
ytntnttyg cngcngcny nwsnytnath ytntnytna araargayca ygcnaargcn 1440
gcngcnmgng gnmngcngc nytnytnytn taywsngcng aygaywsngg nttygarmgn 1500
ytngtnggng cnytngcnws ngcnytntgy carytncny tnmngngtngc ngtnngaytn 1560
tggswnmgm gngarytnws ngcncarggn ccngtngcnt ggtycaygc ncarmgnmgm 1620
caracnytn argarggng ngtngtngtn ytntnttyw snccngngc ngtnngcnytn 1680
tgywsngart ggytncarga yggngtnwsn ggncngng cncaygncc ncaygaycn 1740
tymngcgnw snytnwsntg ygtntnccn gayttytnc arggnmgngc nccnggnwsn 1800
taygtnggng cntgyttyga ymgnytnytn cayccngay cngtnccngc nytnntymgn 1860
acngtnccng tnttyacny nccnwsncar ytncngayt tyytngngc nytnccarcar 1920
ccnmngcnc cnmgngwsng nmgnytnncar garmngcng arcargtnws nmngcnytn 1980
carccngcny tngaywsnta yttycayccn ccnggnacnc cngcncngg nmngngngtn 2040
ggncngngg cnggncngg ngcngngay ggnacn 2076

```

<210> 8
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> PCR праймер

<400> 8
 cggcgtgggtg gtcttgcctc t 21

<210> 9
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Пептидный линкер

<400> 9
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 10
 <211> 688
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Химерный Zcytor14 протеин

<400> 10
 Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1 5 10 15
 Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
 20 25 30
 Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
 35 40 45
 Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
 50 55 60
 His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
 65 70 75 80
 Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
 85 90 95
 Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
 100 105 110
 Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
 115 120 125

```

Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130 135 140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145 150 155 160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165 170 175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180 185 190
Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu
195 200 205
Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp
210 215 220
Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr
225 230 235 240
Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu
245 250 255
Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile
260 265 270
Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala
275 280 285
Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro
290 295 300
Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly
305 310 315 320
Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr
325 330 335
Val Asp Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Cys Leu Trp
340 345 350
Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr
355 360 365
Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly
370 375 380
Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly
385 390 395 400
Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp
405 410 415
Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile
420 425 430
His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala
435 440 445
Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Gly Trp
450 455 460
Leu Arg Leu Leu Lys Gln Asp Val Arg Ser Gly Ala Ala Ala Arg Gly
465 470 475 480
Arg Ala Ala Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly Phe Glu Arg
485 490 495
Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro Leu Arg Val
500 505 510
Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln Gly Pro Val
515 520 525
Ala Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu Gly Gly Val
530 535 540
Val Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys Ser Glu Trp
545 550 555 560
Leu Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro His Asp Ala
565 570 575
Phe Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu Gln Gly Arg
580 585 590
Ala Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu Leu His Pro
595 600 605
Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe Thr Leu Pro
610 615 620
Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro Arg Ala Pro
625 630 635 640

```

Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser Arg Ala Leu
 645 650 655
 Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr Pro Ala Pro
 660 665 670
 Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly Asp Gly Thr
 675 680 685

<210> 11
 <211> 705
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Химерный Zcytor14 протеин

<400> 11
 Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1 5 10 15
 Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
 20 25 30
 Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
 35 40 45
 Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
 50 55 60
 His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
 65 70 75 80
 Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
 85 90 95
 Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
 100 105 110
 Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
 115 120 125
 Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
 130 135 140
 Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
 145 150 155 160
 Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
 165 170 175
 Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
 180 185 190
 Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu
 195 200 205
 Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp
 210 215 220
 Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr
 225 230 235 240
 Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu
 245 250 255
 Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile
 260 265 270
 Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala
 275 280 285
 Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro
 290 295 300
 Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly
 305 310 315 320
 Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr
 325 330 335
 Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu
 340 345 350
 Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu
 355 360 365
 Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu

```

      370              375              380
Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser
385              390              395              400
Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu
      405              410              415
Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu
      420              425              430
Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr
      435              440              445
Ile His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala
      450              455              460
Ala Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Gly
465              470              475              480
Trp Leu Arg Leu Leu Lys Gln Asp Val Arg Ser Gly Ala Ala Ala Arg
      485              490              495
Gly Arg Ala Ala Leu Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly Phe Glu
      500              505              510
Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro Leu Arg
      515              520              525
Val Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln Gly Pro
      530              535              540
Val Ala Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu Gly Gly
545              550              555              560
Val Val Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys Ser Glu
      565              570              575
Trp Leu Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro His Asp
      580              585              590
Ala Phe Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu Gln Gly
      595              600              605
Arg Ala Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu Leu His
      610              615              620
Pro Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe Thr Leu
625              630              635              640
Pro Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro Arg Ala
      645              650              655
Pro Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser Arg Ala
      660              665              670
Leu Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr Pro Ala
      675              680              685
Pro Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly Asp Gly
690              695              700
Thr
705

```

<210> 12

<211> 675

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Химерный Zcytor14 протеин

<400> 12

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1              5              10              15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
      20              25              30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
      35              40              45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50              55              60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65              70              75              80

```

Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp	85	90	95
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly	100	105	110
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser	115	120	125
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val	130	135	140
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr	145	150	155
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr	165	170	175
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro	180	185	190
Ala	Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	195	200	205
Val	Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	210	215	220
Asn	Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	225	230	235
Gly	Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	245	250	255
Cys	Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	260	265	270
Cys	Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	275	280	285
Ala	Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	290	295	300
Cys	Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	305	310	315
Asp	Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	325	330	335
Val	Asp	Val	Asn	Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu	Trp	340	345	350
Ala	Asp	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Glu	Glu	Thr	355	360	365
Arg	Gly	Pro	Gln	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	370	375	380
Cys	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	385	390	395
Glu	Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp	405	410	415
Asp	Asp	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	420	425	430
His	Lys	Arg	Trp	Ala	Leu	Val	Trp	Leu	Ala	Cys	Leu	Leu	Phe	Ala	Ala	435	440	445
Ala	Leu	Ser	Leu	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Lys	Asp	His	Ala	Lys	Ala	Ala	450	455	460
Ala	Arg	Gly	Arg	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Tyr	Ser	Ala	Asp	Asp	Ser	Gly	465	470	475
Phe	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	Ala	Leu	Cys	Gln	Leu	Pro	485	490	495
Leu	Arg	Val	Ala	Val	Asp	Leu	Trp	Ser	Arg	Arg	Glu	Leu	Ser	Ala	Gln	500	505	510
Gly	Pro	Val	Ala	Trp	Phe	His	Ala	Gln	Arg	Arg	Gln	Thr	Leu	Gln	Glu	515	520	525
Gly	Gly	Val	Val	Val	Leu	Leu	Phe	Ser	Pro	Gly	Ala	Val	Ala	Leu	Cys	530	535	540
Ser	Glu	Trp	Leu	Gln	Asp	Gly	Val	Ser	Gly	Pro	Gly	Ala	His	Gly	Pro	545	550	555
His	Asp	Ala	Phe	Arg	Ala	Ser	Leu	Ser	Cys	Val	Leu	Pro	Asp	Phe	Leu	565	570	575
Gln	Gly	Arg	Ala	Pro	Gly	Ser	Tyr	Val	Gly	Ala	Cys	Phe	Asp	Arg	Leu	580	585	590

Leu His Pro Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe
 595 600 605
 Thr Leu Pro Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro
 610 615 620
 Arg Ala Pro Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser
 625 630 635 640
 Arg Ala Leu Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr
 645 650 655
 Pro Ala Pro Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly
 660 665 670
 Asp Gly Thr
 675

<210> 13

<211> 1874

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 13

```

gaattccggc aggcacaaac tcattccatcc ccagttgatt ggaagaaaca acgatgactc 60
ctgggaagac ctcatgtgtg tctactgtac tgctgtgag cctggaggcc atagtgaagg 120
caggaatcac aatcccacga aatccaggat gcccaaattc tgaggacaag aacttcccc 180
ggactgtgat ggtcaacctg aacatccata accggaatac caataccaat cccaaaaggt 240
cctcagatta ctacaaccga tccacctcac cttggaatct ccaccgcaat gaggacctg 300
agagatatcc ctctgtgatc tgggaggcaa agtgccgcca cttgggctgc atcaacgctg 360
atgggaacgt ggactaccac atgaactctg tccccatcca gcaagagatc ctggtcctgc 420
gcaggggagcc tccacactgc cccaactcct tccggctgga gaagatactg gtgtccgtgg 480
gctgcacctg tgtcaccctg attgtccacc atgtggccta agagctctgg ggagcccaca 540
ctccccaaag cagttagact atggagagcc gaccagccc ctcaggaacc ctcatccttc 600
aaagacagcc tcatttcgga ctaaactcat tagagttctt aaggcagttt gtccaattaa 660
agcttcagag gtaacacttg gccaaagatat gagatctgaa ttacctttcc ctctttccaa 720
gaaggaaggt ttgactgagt accaatttgc ttcttgttta cttttttaag ggctttaagt 780
tatttatgta tttaatatgc cctgagataa ctttggggta taagattcca ttttaataa 840
ttactacttt tattttgttt gtctttttta agaagataag attctgggct tgggaatttt 900
attattttaa aggtaaaacc tgtatttatt tgagctattt aaggatctat ttatgtttaa 960
gtatttagaa aaagtgaaa aagcactatt atcagttctg cctaggtaaa tgtaagatag 1020
aattaaatgg cagtgcaaaa tttctgagtc tttaacaacat acggatatag tatttcctcc 1080
tctttgtttt taaaagtatt aacatggctg aaaagaaaga ttaaacctac tttcatatgt 1140
attaatttaa attttgcaat ttgttgaggt tttaacaagag atacagcaag tctaactctc 1200
tgttccatta aacccttata ataaaatcct tctgtaataa taaagtttca aaagaaaatg 1260
tttatttggt ctcatataat gtatttttagc aaactcagct cttccctatt gggaagagtt 1320
atgcaaatc tcctataagc aaaacaaagc atgtccttga gtaacaatga cctggaaata 1380
cccaaaattc caagttctcg atttcacatg ctttcaagac tgaacaccga ctaaggtttt 1440
catactatta gccaatgctg tagacagaag cattttgata ggaatagagc aaataagata 1500
atggccctga ggaatggcat gtcattatta aagatcatat ggggaaaatg aaaccctccc 1560
caaaatacaa gaagttctgg gaggagacat tgtcttcaga ctacaatgtc cagtttctcc 1620
cctagactca ggcttccttt ggagattaag gccctcaga gatcaacaga ccaacatttt 1680
tctcttcctc aagcaacact cctagggcct ggcttctgtc tgatcaaggc accacacaac 1740
ccagaaaagga gctgatgggg cagaatgaac ttttaagtat agaaaagttc agcccaagta 1800
aaataaaaac tcaatcacat tcaattccag agtagtttca agtttcacat cgtaaccatt 1860
ttcgcccgga attc
1874

```

<210> 14

<211> 155

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 14

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 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

```

<210> 15
 <211> 923
 <212> DNA
 <213> Геном человека

```

<400> 15
ggcttcagtt actagctagg ctactgagtt tagttctcag tttggcacct tgataccttt 60
aggtgtgagt gttcccatth ccaggtgagg aactgaggtg caaagagaag ccctgatccc 120
ataaaaggac aggaatgctg agttccgcca gaccatgcat ctcttgctag taggtgaggc 180
gagtctctaa ctgattgcag cgtcttctat tttccaggtc aagtacttgc tgctgtcgat 240
attggggcctt gcctttctga gtgaggcggc agctcggaaa atccccaaag taggacatac 300
ttttttccaa aagcctgaga gttgcccgcc tgtgccagga ggtagtatga agcttgacat 360
tggtcatcatc aatgaaaacc agcgcgtttc catgtcacgt aacatcgaga gccgctccac 420
ctccccctgg aattacactg tcaacttgga ccccaaccgg taccctcgg aagttgtaca 480
ggcccagtggt aggaacttgg gctgcatcaa tgctcaagga aaggaagaca tctccatgaa 540
ttcggttccc atccagcaag agaccctggt cgtccggagg aagcaccaag gctgctctgt 600
ttctttccag ttggagaagg tgctggtgac tggtggctgc acctgcgtca cccctgtcat 660
ccaccatgtg cagtaagagg tgcatacca ctcagctgaa gaagctgtag aaatgccact 720
ccttaccag tgctctgcaa caagtctgt ctgaccccca attccctcca cttcacagga 780
ctcttaataa gacctgcacg gatggaaaca taaaatattc acaatgtatg tgtgtatgta 840
ctacacttta tatttgatat ctaaaatgtt aggagaaaaa ttaatatatt cagtgtaat 900
ataataaagt attaataatg tta                                     923

```

<210> 16
 <211> 153
 <212> PRT
 <213> Геном человека

```

<400> 16
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 Pro Pro Val Pro Gly Gly Ser Met Lys Leu Asp
   35          40          45
Ile Gly Ile Ile Asn Glu Asn Gln Arg Val Ser Met Ser Arg Asn Ile
   50          55          60
Glu Ser Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro
  65          70          75          80
Asn Arg Tyr Pro Ser Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly
      85          90          95
Cys Ile Asn Ala Gln Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro
   100          105          110
Ile Gln Gln Glu Thr Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser
   115          120          125
Val Ser Phe Gln Leu Glu Lys Val Leu Val Thr Val Gly Cys Thr Cys
   130          135          140

```

Val Thr Pro Val Ile His His Val Gln
145 150

<210> 17

<211> 1172

<212> DNA

<213> Геном МЫШИ

<400> 17

```

gatccacctc acacgaggca caagtgcacc cagcaccagc tgatcaggac gcgcaaacat 60
gagtcacagg agagcttcat ctgtgtctct gatgctgttg ctgctgctga gcctggcggc 120
tacagtgaag gcagcagcga tcatccctca aagctcagcg tgtccaaaca ctgaggccaa 180
ggacttcctc cagaatgtga aggtcaacct caaagtcttt aactcccttg gcgcaaaaagt 240
gagctccaga aggccctcag actacctcaa ccgttccacg tcaccctgga ctctccaccg 300
caatgaagac cctgatagat atccctctgt gatctgggaa gctcagtgcc gccaccagcg 360
ctgtgtcaat gcggagggaa agctggacca ccacatgaat tctgttctca tccagcaaga 420
gatcctgggtc ctgaagaggg agcctgagag ctgccccctt actttcaggg tcgagaagat 480
gctgggtgggt gtgggctgca cctgcgtggc ctcgattgtc cgccaggcag cctaaacaga 540
gaccgcgggc tgaccctaa gaaaccccca cgtttctcag caaacttact tgcattttta 600
aaacagtctg tgctattgat tttcagcaag gaatgtggat tcagaggcag attcagaatt 660
gtctgccctc cacaatgaaa agaagggtga aaggggtccc aaactgcttc gtgtttgttt 720
ttctgtggac tttaaattat ttgtgtattt acaatatccc aagatagctt tgaagcgtaa 780
cttattttta tgaagtatct acattattat tatgtttctt tctgaagaag acaaaattca 840
agactcagaa attttattat ttaaaaggta aagcctatat ttatatgagc tatttatgaa 900
tctattttat tttcttcagt atttgaagta ttaagaacat gattttcaga tctacctagg 960
gaagtcctaa gtaagattaa atattaatgg aaatttcagc tttactattt gtttatttaa 1020
ggttctctcc tctgaatggg gtgaaaacca aacttagttt tatgtttaat aactttttta 1080
attattgaag attcaaaaaa ttggataatt tagctcccta ctctgtttta aaaaaaaatt 1140
gtaacaatat cactgtaata ataaagtttt gg 1172

```

<210> 18

<211> 158

<212> PRT

<213> Геном МЫШИ

<400> 18

```

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> 19

<211> 462

<212> DNA

<213> Геном МЫШИ

<400> 19

```

atggtcaagt ctttgctact gttgatgttg ggacttgcca ttctgagggg ggtagcagct 60
cggaagaacc ccaaagcagg ggttcctgcc ttgcagaagg ctgggaactg tcctcccctg 120
gaggataaca ctgtgagagt tgacattcga atcttcaacc aaaaccaggg catttctgtc 180
ccacgtgaat tccagaaccg ctccagttcc ccatggggatt acaacatcac tcgagacccc 240
caccggttcc cctcagagat cgctgaggcc cagtgcagac actcaggctg catcaatgcc 300
cagggtcagg aagacagcac catgaactcc gtcgccattc agcaagaaat cctggtcctt 360
cggaggggagc cccagggtcg ttctaattcc ttcagggttg agaagatgct cctaaaagtt 420
ggctgcacct gtgtcaagcc cattgtccac caagcggcct ga 462

```

<210> 20

<211> 153

<212> PRT

<213> Геном МЫШИ

<400> 20

```

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

```

<210> 21

<211> 320

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 21

```

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1          5          10          15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
          20          25          30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
          35          40          45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
          50          55          60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
65          70          75          80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
          85          90          95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
          100          105          110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
          115          120          125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
          130          135          140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145          150          155          160

```

```

Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
      165                      170                      175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
      180                      185                      190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
      195                      200                      205
Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp
      210                      215                      220
Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met
      225                      230                      235                      240
Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg
      245                      250                      255
Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn
      260                      265                      270
Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser
      275                      280                      285
Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro
      290                      295                      300
Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp
      305                      310                      315                      320

```

<210> 22

<211> 221

<212> PRT-

<213> Геном человека

<400> 22

```

Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu
  1      5      10      15
Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu
      20      25      30
Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro
      35      40      45
Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr
      50      55      60
Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala
      65      70      75      80
Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val
      85      90      95
Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe
      100     105     110
Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser
      115     120     125
Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro
      130     135     140
Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn
      145     150     155     160
Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser
      165     170     175
Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp
      180     185     190
Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala
      195     200     205
Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Arg
      210     215     220

```

<210> 23

<211> 2180

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 23

```

aactaccag  cacagcccc  tccgccccct  ctggaggctg  aagagggatt  ccagcccctg  60
ccaccacag  acacgggctg  actgggggtg  ctgccccct  tggggggggg  cagcacaggg  120
cctcaggcct  ggggtgccacc  tggcacctag  aagatgcctg  tgccttggtt  cttgctgtcc  180
ttggcactgg  gccgaagccc  agtggtcctt  tctctggaga  ggcttgtggg  gcctcaggac  240
gctacccact  gctctccggg  cctctcctgc  cgcctctggg  acagtacat  actctgcctg  300
cctggggaca  tcgtgcctgc  tccgggcccc  gtgctggcgc  ctacgcacct  gcagacagag  360
ctggtgctga  ggtgccagaa  ggagaccgac  tgtgacctct  gtctgcgtgt  ggctgtccac  420
ttggccgtgc  atgcctctct  ccaggcccaa  gtcgtgctct  ccttccaggc  ctaccctact  480
gcccgtgcg  tcctgctgga  ggtgcaagtg  cctgctgccc  ttgtgcagtt  tggtcagtct  540
gtgggctctg  tggatatga  ctgcttcgag  gctgccctag  ggagtggagt  acgaatctgg  600
tcctatactc  agcccaggta  cgagaaggaa  ctcaaccaca  cacagcagct  gcctgccctg  660
ccctggctca  acgtgtcagc  agatggtgac  aacgtgcata  tggttctgaa  tgtctctgag  720
gagcagcact  tcggcctctc  cctgtactgg  aatcagggtcc  agggccccc  aaaaccccg  780
tggcacaaaa  acctgactgg  accgcagatc  attaccttga  accacacaga  cctgggtccc  840
tgcctctgta  ttcagggtgt  gcctctggaa  cctgactccg  ttaggacgaa  catctgcccc  900
ttcagggagg  acccccgcgc  acaccagaac  ctctggcaag  ccgcccgact  gcgactgctg  960
accctgcaga  gctggctgct  ggacgcaccg  tgctgcgtgc  ccgcagaagc  ggactgtgc  1020
tggcggtctc  cgggtgggga  cccctggccg  cactgggtcc  caccgcttcc  ctgggagaa  1080
gtcactgtgg  acaaggttct  cgagttccca  ttgctgaaag  gccaccctaa  cctctgtgtt  1140
caggtgaaca  gctcggagaa  gctgcagctg  caggagtgt  tgtgggctga  ctccctgggg  1200
cctctcaaag  acgatgtgct  actgttggag  acacgaggcc  cccaggacaa  cagatccctc  1260
tgtgccttgg  aaccagtggt  ctgtacttca  ctaccagca  aagcctccac  gagggcagct  1320
cgccttggag  agtacttact  acaagacctg  cagtcaggcc  agtgtctgca  gctatgggac  1380
gatgacttgg  gagcgctatg  ggcctgcccc  atggacaaat  acatccacaa  gcgctgggac  1440
ctcgtgtggc  tggcctgcct  actcttggcc  gctgcgcttt  ccctcatcct  ccttctcaaa  1500
aaggatcacg  cgaaagcggc  cgccaggggc  cgcgcggctc  tgctcctcta  ctcagccgat  1560
gactcgggtt  tcgagcgctt  ggtgggcgct  ctggcgctcg  ccctgtgcca  gctgccgctg  1620
cgcgtggccg  tagacctgtg  gagccgtcgt  gaactgagcg  cgcaggggac  cgtggcttgg  1680
tttcacgcgc  agcggcgcca  gaccctgcag  gagggcggtg  tgggtggtct  gctcttctct  1740
cccgggtgcg  tggcgctgtg  cagcgagtgg  ctacaggatg  ggggtgtccg  gcccggggag  1800
cacggcccgc  acgacgcctt  ccgcgcctcg  ctgagctgcg  tgctgcccga  cttcttgacg  1860
ggccggggcg  ccggcagcta  cgtgggggac  tgcttcgaca  ggctgctcca  ccggagcgcc  1920
gtaccggccc  ttttcgcgac  cgtgcccgtc  ttcacactgc  cctcccaact  gccagacttc  1980
ctggggggccc  tgcagcagcc  tcgcgccccg  cgttccgggc  ggctccaaga  gagagcggag  2040
caagtgtccc  gggcccttca  gccagccctg  gatagctact  tccatcccc  ggggactccc  2100
gcgcggggac  gcgggggtgg  accaggggag  ggacctgggg  cgggggagcg  gacttaaata  2160
aaggcagacg  ctgtttttct  2180

```

<210> 24

<211> 667

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 24

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Ala Ser Leu
85          90          95
Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys
100         105         110
Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln
115         120         125
Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser
130         135         140
Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu
145         150         155         160

```

```

Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala
      165      170      175
Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His
      180      185      190
Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro
      195      200      205
Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His
      210      215      220
Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro
      225      230      235      240
Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala
      245      250      255
His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln
      260      265      270
Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu
      275      280      285
Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro
      290      295      300
Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu
      305      310      315      320
Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys
      325      330      335
Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys
      340      345      350
Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser
      355      360      365
Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala
      370      375      380
Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln
      385      390      395      400
Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp
      405      410      415
Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp
      420      425      430
Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Leu
      435      440      445
Lys Lys Asp His Ala Lys Ala Ala Ala Arg Gly Arg Ala Ala Leu Leu
      450      455      460
Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly Phe Glu Arg Leu Val Gly Ala Leu
      465      470      475      480
Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro Leu Arg Val Ala Val Asp Leu Trp
      485      490      495
Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln Gly Pro Val Ala Trp Phe His Ala
      500      505      510
Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu Gly Gly Val Val Val Leu Leu Phe
      515      520      525
Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys Ser Glu Trp Leu Gln Asp Gly Val
      530      535      540
Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro His Asp Ala Phe Arg Ala Ser Leu
      545      550      555      560
Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu Gln Gly Arg Ala Pro Gly Ser Tyr
      565      570      575
Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu Leu His Pro Asp Ala Val Pro Ala
      580      585      590
Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe Thr Leu Pro Ser Gln Leu Pro Asp
      595      600      605
Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro Arg Ala Pro Arg Ser Gly Arg Leu
      610      615      620
Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser Arg Ala Leu Gln Pro Ala Leu Asp
      625      630      635      640
Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr Pro Ala Pro Gly Arg Gly Val Gly
      645      650      655
Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly Asp Gly Thr
      660      665

```

<210> 25
 <211> 2269
 <212> DNA
 <213> Геном МЫШИ

<400> 25
 aaatcgaaag cactccagct gaaactgggc ctggagtcca ggctcactgg agtggggaag 60
 catggctgga gaggaattct agcccttgct ctctcccagg gacacggggc tgattgtcag 120
 caggggagag ggggtctgcc ccccttgggg gggcaggacg gggcctcagg cctgggtgct 180
 gtccggcacc tggaagatgc ctgtgtcctg gttcctgctg tccttggcac tggggccgaaa 240
 ccctgtgggtc gtctctctgg agagactgat ggagcctcag gacactgcac gctgctctct 300
 aggccctctcc tgccacctct gggatggtga cgtgctctgc ctgcctggaa gcctccagtc 360
 tgccccaggc cctgtgctag tgcctaccgc cctgcagacg gagctgggtg tgaggtgtcc 420
 acagaagaca gattgcgccc tctgtgtccg tgtggtgggt cacttggccg tgcattgggca 480
 ctgggcagag cctgaagaag ctggaaagtc tgattcagaa ctccaggagt ctaggaaagc 540
 ctctctccag gccaggtgg tgctctcctt ccaggcctac cccatcgccc gctgtgccct 600
 gctggaggtc caggtgcccg ctgacctggt gcagcctggt cagtcctggt gttctgcggt 660
 atttgactgt ttcgaggcta gtcttggggc tgaggtacag atctggctct acacgaagcc 720
 caggtaccag aaagagctca acctcacaca gcagctgect gtcctgccct ggctcaatgt 780
 gtctacagat ggtgacaatg tccttctgac actggatgtc tctgaggagc aggacttttag 840
 cttcttactg tacctgcgtc cagtcccggg tgctctcaaa tccttgtggt acaaaaaacct 900
 gactggacct cagaacatta ctttaaacca cacagacctg gttccctgcc tctgcattca 960
 ggtgtggtcg ctagagccag actctgagag ggtcgaattc tgccccttcc ggggaagatcc 1020
 cggtgcacac aggaacctct ggcacatagc caggctgcgg gtactgtccc caggggtatg 1080
 gcagctagat gcgccttgct gtctgccggg caaggtaaca ctgtgctggc aggcaccaga 1140
 ccagagtccc tgccagccac ttgtgccacc agtgccccag aagaacgcca ctgtgaatga 1200
 gccacaagat ttccagttgg tggcaggcca ccccaacctc tgtgtccagg tgagcacctg 1260
 ggagaaggtt cagctgcaag cgtgcttggt ggctgactcc ttggggccct tcaaggatga 1320
 tatgtgttta gtggagatga aaaccggcct caacaacaca tcagtctgtg ccttgggaacc 1380
 cagtggctgt acaccactgc ccagcatggc ctccacgaga gctgctcgcc tgggagagga 1440
 gttgtgcaa gacttccgat cacaccagtg tatgcagctg tggaacgatg acaacatggg 1500
 atcgctatgg gcctgccccca tggacaagta catccacagg cgctgggtcc tagtatggct 1560
 ggcctgccta ctcttggctg cggcgctttt cttcttcttc cttctaaaaa aggaccgcag 1620
 gaaagcgggc cgtggctccc gcacggcctt gctcctccac tccgcccagc gagcgggcta 1680
 cgagcgtctg gtgggagcac tggcgtccgc gttgagccag atgccactgc gcgtggccgt 1740
 ggacctgtgg agccgcccgc agctgagcgc gcacggagcc ctagcctggt tccaccacca 1800
 gcgacgccgt atcctgcagg aggggtggcg ggtaatcctt ctcttctcgc ccgcccgcgt 1860
 ggcgcagtgt cagcagtggc tgcagctcca gacagtggag cccggggcgc atgacgccct 1920
 cgccgcctgg ctacagctgc tgctaccgca tttcctgcaa ggccgggcca ccggccgcta 1980
 cgctgggggtc tacttcgacg ggctgctgca cccagactct gtgccctccc cgttccgcgt 2040
 cgccccgctc ttctccctgc cctcgagct gccggctttc ctggatgcac tgcagggagg 2100
 ctgctccact tccgcggggc gaccgcgga ccgggtggaa cgagtgacct aggcgctgcg 2160
 gtcgcgcctg gacagctgta cttctagctc ggaagcccca ggctgctgcg aggaatggga 2220
 cctgggacctc tgcactacac tagaataaaa gccgatacag tattcctaa 2269

<210> 26
 <211> 683
 <212> PRT
 <213> Геном МЫШИ

<400> 26
 Met Pro Val Ser Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Asn Pro
 1 5 10 15
 Val Val Val Ser Leu Glu Arg Leu Met Glu Pro Gln Asp Thr Ala Arg
 20 25 30
 Cys Ser Leu Gly Leu Ser Cys His Leu Trp Asp Gly Asp Val Leu Cys
 35 40 45
 Leu Pro Gly Ser Leu Gln Ser Ala Pro Gly Pro Val Leu Val Pro Thr
 50 55 60
 Arg Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Pro Gln Lys Thr Asp Cys
 65 70 75 80
 Ala Leu Cys Val Arg Val Val Val His Leu Ala Val His Gly His Trp

85					90					95					
Ala	Glu	Pro	Glu	Glu	Ala	Gly	Lys	Ser	Asp	Ser	Glu	Leu	Gln	Glu	Ser
100					105					110					
Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser	Phe	Gln	Ala	Tyr
115					120					125					
Pro	Ile	Ala	Arg	Cys	Ala	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val	Pro	Ala	Asp	Leu
130					135					140					
Val	Gln	Pro	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Ala	Val	Phe	Asp	Cys	Phe	Glu
145	150					155					160				
Ala	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Val	Gln	Ile	Trp	Ser	Tyr	Thr	Lys	Pro	Arg
165					170					175					
Tyr	Gln	Lys	Glu	Leu	Asn	Leu	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro	Val	Leu	Pro	Trp
180					185					190					
Leu	Asn	Val	Ser	Thr	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	Leu	Leu	Thr	Leu	Asp	Val
195					200					205					
Ser	Glu	Glu	Gln	Asp	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Tyr	Leu	Arg	Pro	Val	Pro
210					215					220					
Asp	Ala	Leu	Lys	Ser	Leu	Trp	Tyr	Lys	Asn	Leu	Thr	Gly	Pro	Gln	Asn
225	230					235					240				
Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	Cys	Ile	Gln	Val
245					250					255					
Trp	Ser	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Glu	Arg	Val	Glu	Phe	Cys	Pro	Phe	Arg
260					265					270					
Glu	Asp	Pro	Gly	Ala	His	Arg	Asn	Leu	Trp	His	Ile	Ala	Arg	Leu	Arg
275					280					285					
Val	Leu	Ser	Pro	Gly	Val	Trp	Gln	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys	Cys	Leu	Pro
290					295					300					
Gly	Lys	Val	Thr	Leu	Cys	Trp	Gln	Ala	Pro	Asp	Gln	Ser	Pro	Cys	Gln
305	310					315					320				
Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Val	Pro	Gln	Lys	Asn	Ala	Thr	Val	Asn	Glu	Pro
325					330					335					
Gln	Asp	Phe	Gln	Leu	Val	Ala	Gly	His	Pro	Asn	Leu	Cys	Val	Gln	Val
340					345					350					
Ser	Thr	Trp	Glu	Lys	Val	Gln	Leu	Gln	Ala	Cys	Leu	Trp	Ala	Asp	Ser
355					360					365					
Leu	Gly	Pro	Phe	Lys	Asp	Asp	Met	Leu	Leu	Val	Glu	Met	Lys	Thr	Gly
370					375					380					
Leu	Asn	Asn	Thr	Ser	Val	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	Cys	Thr	Pro
385	390					395					400				
Leu	Pro	Ser	Met	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	Glu	Glu	Leu
405					410					415					
Leu	Gln	Asp	Phe	Arg	Ser	His	Gln	Cys	Met	Gln	Leu	Trp	Asn	Asp	Asp
420					425					430					
Asn	Met	Gly	Ser	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	His	Arg
435					440					445					
Arg	Trp	Val	Leu	Val	Trp	Leu	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Leu
450					455					460					
Phe	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Lys	Lys	Asp	Arg	Arg	Lys	Ala	Ala	Arg	Gly
465	470					475					480				
Ser	Arg	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	His	Ser	Ala	Asp	Gly	Ala	Gly	Tyr	Glu
485					490					495					
Arg	Leu	Val	Gly	Ala	Leu	Ala	Ser	Ala	Leu	Ser	Gln	Met	Pro	Leu	Arg
500					505					510					
Val	Ala	Val	Asp	Leu	Trp	Ser	Arg	Arg	Glu	Leu	Ser	Ala	His	Gly	Ala
515					520					525					
Leu	Ala	Trp	Phe	His	His	Gln	Arg	Arg	Arg	Ile	Leu	Gln	Glu	Gly	Gly
530					535					540					
Val	Val	Ile													

```

      595              600              605
Val Pro Ser Pro Phe Arg Val Ala Pro Leu Phe Ser Leu Pro Ser Gln
      610              615              620
Leu Pro Ala Phe Leu Asp Ala Leu Gln Gly Gly Cys Ser Thr Ser Ala
625              630              635              640
Gly Arg Pro Ala Asp Arg Val Glu Arg Val Thr Gln Ala Leu Arg Ser
      645              650              655
Ala Leu Asp Ser Cys Thr Ser Ser Ser Glu Ala Pro Gly Cys Cys Glu
      660              665              670
Glu Trp Asp Leu Gly Pro Cys Thr Thr Leu Glu
      675              680

```

<210> 27
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Геном МЫШИ

```

<400> 27
Met Pro Val Ser Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Asn Pro
 1              5              10              15
Val Val Val Ser Leu Glu Arg Leu Met Glu Pro Gln Asp Thr Ala Arg
      20              25              30
Cys Ser Leu Gly Leu Ser Cys His Leu Trp Asp Gly Asp Val Leu Cys
      35              40              45
Leu Pro Gly Ser Leu Gln Ser Ala Pro Gly Pro Val Leu Val Pro Thr
      50              55              60
Arg Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Pro Gln Lys Thr Asp Cys
65              70              75              80
Ala Leu Cys Val Arg Val Val Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
      85              90              95
Ala Glu Pro Glu Glu Ala Gly Lys Ser Asp Ser Glu Leu Gln Glu Ser
      100              105              110
Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr
      115              120              125
Pro Ile Ala Arg Cys Ala Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Asp Leu
      130              135              140
Val Gln Pro Gly Gln Ser Val Gly Ser Ala Val Phe Asp Cys Phe Glu
145              150              155              160
Ala Ser Leu Gly Ala Glu Val Gln Ile Trp Ser Tyr Thr Lys Pro Arg
      165              170              175
Tyr Gln Lys Glu Leu Asn Leu Thr Gln Gln Leu Pro Val Leu Pro Trp
      180              185              190
Leu Asn Val Ser Thr Asp Gly Asp Asn Val Leu Leu Thr Leu Asp Val
      195              200              205
Ser Glu Glu Gln Asp Phe Ser Phe Leu Leu Tyr Leu Arg Pro Val Pro
      210              215              220
Asp Ala Leu Lys Ser Leu Trp Tyr Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Asn
225              230              235              240
Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val
      245              250              255
Trp Ser Leu Glu Pro Asp Ser Glu Arg Val Glu Phe Cys Pro Phe Arg
      260              265              270
Glu Asp Pro Gly Ala His Arg Asn Leu Trp His Ile Ala Arg Leu Arg
      275              280              285
Val Leu Ser Pro Gly Val Trp Gln Leu Asp Ala Pro Cys Cys Leu Pro
      290              295              300
Gly Lys Val Thr Leu Cys Trp Gln Ala Pro Asp Gln Ser Pro Cys Gln
305              310              315              320
Pro Leu Val Pro Pro Val Pro Gln Lys Asn Ala Thr Val Asn Glu Pro
      325              330              335
Gln Asp Phe Gln Leu Val Ala Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val
      340              345              350
Ser Thr Trp Glu Lys Val Gln Leu Gln Ala Cys Leu Trp Ala Asp Ser

```

```

      355              360              365
Leu Gly Pro Phe Lys Asp Asp Met Leu Leu Val Glu Met Lys Thr Gly
      370              375              380
Leu Asn Asn Thr Ser Val Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Pro
385              390              395              400
Leu Pro Ser Met Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Glu Leu
      405              410              415
Leu Gln Asp Phe Arg Ser His Gln Cys Met Gln Leu Trp Asn Asp Asp
      420              425              430
Asn Met Gly Ser Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Arg
      435              440              445
Arg

```

<210> 28
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Геном МЫШИ

```

<400> 28
Lys Ser Leu Trp Tyr Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Asn Ile Thr Leu
1              5              10              15
Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Ser Leu
      20              25              30
Glu Pro Asp Ser Glu Arg Val Glu Phe Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro
      35              40              45
Gly Ala His Arg Asn Leu Trp His Ile Ala Arg Leu Arg Val Leu Ser
      50              55              60
Pro Gly Val Trp Gln Leu Asp Ala Pro Cys Cys Leu Pro Gly Lys Val
65              70              75              80
Thr Leu Cys Trp Gln Ala Pro Asp Gln Ser Pro Cys Gln Pro Leu Val
      85              90              95
Pro Pro Val Pro Gln Lys Asn Ala Thr Val Asn Glu Pro Gln Asp Phe
      100             105             110
Gln Leu Val Ala Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Ser Thr Trp
      115             120             125
Glu Lys Val Gln Leu Gln Ala Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro
      130             135             140
Phe Lys Asp Asp Met Leu Leu Val Glu Met Lys Thr Gly Leu Asn Asn
145             150             155             160
Thr Ser Val Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Pro Leu Pro Ser
      165             170             175
Met Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Glu Leu Leu Gln Asp
      180             185             190
Phe Arg Ser His Gln Cys Met Gln Leu Trp Asn Asp Asp Asn Met Gly
      195             200             205
Ser Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Arg Arg
      210             215             220

```

<210> 29
 <211> 2287
 <212> DNA
 <213> Геном МЫШИ

```

<400> 29
aaatcgaaag cactccagct gaaactgggc ctggagtcca ggctcactgg agtggggaag 60
catggctgga gaggaattct agcccttgct ctctcccagg gacacggggc tgattgtcag 120
caggggagag gggctctgcc ccccttgggg gggcaggacg gggcctcagg cctgggtgct 180
gtccggcacc tggaagatgc ctgtgtctct gttcctgctg tccttggcac tgggccgaaa 240
ccctgtgggc gtctctctgg agagactgat ggagcctcag gacactgcac gctgtctct 300
aggcctctcc tgccacctct gggatgggtga cgtgctctgc ctgcctggaa gcctccagtc 360
tgccccaggc cctgtgctag tgctatcccg cctgcagacg gagctgggtg tgaggtgtcc 420

```

```

acagaagaca gattgcgccc tctgtgtccg tgtgggtggc cacttggccg tgcattgggca 480
ctgggcagag cctgaagaag ctggaaagtc tgattcagaa ctccaggagt ctaggaaacgc 540
ctctctccag gccaggtgg tgctctcctt ccaggcctac cccatcgccc gctgtgccct 600
gtgggaggtc caggtgcccg ctgacctggg gcagcctggg cagtccgtgg gttctgcccgt 660
atttgactgt ttcgaggcta gtcttggggc tgaggtacag atctggtcct acacgaagcc 720
caggtaccag aaagagctca acctcacaca gcagctgcct gactgcaggg gtcttgaagt 780
ccgggacagc atccagagct gctgggatgg tgacaatgtc cttctgacac tggatgtctc 840
tgaggagcag gacttttagct tcttactgta cctgcgtcca gtcccggatg ctctcaaadc 900
cttgtggtac aaaaacctga ctggacctca gaacattact ttaaaccaca cagacctggg 960
tccctgcctc tgcatcagag tgtggctcgt agagccagac tctgagaggg tcgaattctg 1020
ccccttccgg gaagatcccg gtgcacacag gaacctctgg cacatagcca ggctgcgggt 1080
actgtcccca ggggtatggc agctagatgc gccttgctgt ctgccgggca aggtaacact 1140
gtgctggcag gcaccagacc agagtccctg ccagccactt gtgccaccag tgccccagaa 1200
gaacgccact gtgaatgagc cacaagattt ccagttgggt gcaggccacc ccaacctctg 1260
tgtccagggt agcacctggg agaaggttca gctgcaagcg tgcttgggg ctgactcctt 1320
ggggcccttc aaggatgata tgctgttagt ggagatgaaa accggcctca acaacacatc 1380
agtctgtgcc ttggaacca gtggctgtac accactgccc agcatggcct ccacgagagc 1440
tgctcgccct ggagaggagt tgctgcaaga ctccgatca caccagtgtg tgcagctgtg 1500
gaacgatgac aacatgggat cgctatgggc ctgccccatg gacaagtaca tccacaggcg 1560
ctgggtccta gtatggctgg cctgcctact cttggctgcg gcgttttct tcttctcct 1620
tctaaaaaag gaccgcagga aagcggcccg tggtccccgc accgacctgc tctccactc 1680
cgccgacgga gcgggctacg agcgtctggg gggagcactg gcgtccgcgt tgagccagat 1740
gccactgcgc gtggccgtgg acctgtggag ccgccgcgag ctgagcgcgc accgagccct 1800
agcctgtgtc caccaccagc gacgccgtat cctgcaggag ggtggcgtgg taatccttct 1860
cttctcgccc gcggccgtgg cgagtgctca cagtggtctg cagctccaga cagtggagcc 1920
cgggccgcat gcgcacctcg ccgcctggct cagctgcgtg ctacctgatt tcttgaagg 1980
ccgggacgacc ggccgctacg tcggggctta cttcgacggg ctgctgcacc cagactctgt 2040
gccctccccg ttcgcgctcg ccccgctctt ctccctgccc tcgcagctgc cggctttcct 2100
ggatgcactg cagggaggct gctccacttc cgccggggcg cccgcggacc ggggtggaacg 2160
agtgaccag gcgctgcggg ccgccttgga cagctgtact tctagctcgg aagccccagg 2220
ctgctgcgag gaatgggacc tgggacctg cactacacta gaataaaagc cgatacagta 2280
ttcctaa

```

<210> 30

<211> 689

<212> PRT

<213> Геном МЫШИ

<400> 30

```

Met Pro Val Ser Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Asn Pro
1          5          10          15
Val Val Val Ser Leu Glu Arg Leu Met Glu Pro Gln Asp Thr Ala Arg
20          25          30
Cys Ser Leu Gly Leu Ser Cys His Leu Trp Asp Gly Asp Val Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Ser Leu Gln Ser Ala Pro Gly Pro Val Leu Val Pro Thr
50          55          60
Arg Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Pro Gln Lys Thr Asp Cys
65          70          75          80
Ala Leu Cys Val Arg Val Val Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Ala Glu Pro Glu Ala Gly Lys Ser Asp Ser Glu Leu Gln Glu Ser
100         105         110
Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr
115         120         125
Pro Ile Ala Arg Cys Ala Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Asp Leu
130         135         140
Val Gln Pro Gly Gln Ser Val Gly Ser Ala Val Phe Asp Cys Phe Glu
145         150         155         160
Ala Ser Leu Gly Ala Glu Val Gln Ile Trp Ser Tyr Thr Lys Pro Arg
165         170         175
Tyr Gln Lys Glu Leu Asn Leu Thr Gln Gln Leu Pro Asp Cys Arg Gly
180         185         190
Leu Glu Val Arg Asp Ser Ile Gln Ser Cys Trp Asp Gly Asp Asn Val

```

195	200	205
Leu Leu Thr Leu Asp Val Ser Glu Glu Gln Asp Phe Ser Phe Leu Leu		
210	215	220
Tyr Leu Arg Pro Val Pro Asp Ala Leu Lys Ser Leu Trp Tyr Lys Asn		
225	230	235
Leu Thr Gly Pro Gln Asn Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro		
245	250	255
Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Ser Leu Glu Pro Asp Ser Glu Arg Val		
260	265	270
Glu Phe Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Gly Ala His Arg Asn Leu Trp		
275	280	285
His Ile Ala Arg Leu Arg Val Leu Ser Pro Gly Val Trp Gln Leu Asp		
290	295	300
Ala Pro Cys Cys Leu Pro Gly Lys Val Thr Leu Cys Trp Gln Ala Pro		
305	310	315
Asp Gln Ser Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Val Pro Gln Lys Asn		
325	330	335
Ala Thr Val Asn Glu Pro Gln Asp Phe Gln Leu Val Ala Gly His Pro		
340	345	350
Asn Leu Cys Val Gln Val Ser Thr Trp Glu Lys Val Gln Leu Gln Ala		
355	360	365
Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Phe Lys Asp Asp Met Leu Leu		
370	375	380
Val Glu Met Lys Thr Gly Leu Asn Asn Thr Ser Val Cys Ala Leu Glu		
385	390	395
Pro Ser Gly Cys Thr Pro Leu Pro Ser Met Ala Ser Thr Arg Ala Ala		
405	410	415
Arg Leu Gly Glu Glu Leu Leu Gln Asp Phe Arg Ser His Gln Cys Met		
420	425	430
Gln Leu Trp Asn Asp Asp Asn Met Gly Ser Leu Trp Ala Cys Pro Met		
435	440	445
Asp Lys Tyr Ile His Arg Arg Trp Val Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu		
450	455	460
Leu Leu Ala Ala Ala Leu Phe Phe Phe Leu Leu Leu Lys Lys Asp Arg		
465	470	475
Arg Lys Ala Ala Arg Gly Ser Arg Thr Ala Leu Leu Leu His Ser Ala		
485	490	495
Asp Gly Ala Gly Tyr Glu Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu		
500	505	510
Ser Gln Met Pro Leu Arg Val Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu		
515	520	525
Leu Ser Ala His Gly Ala Leu Ala Trp Phe His His Gln Arg Arg Arg		
530	535	540
Ile Leu Gln Glu Gly Gly Val Val Ile Leu Leu Phe Ser Pro Ala Ala		
545	550	555
Val Ala Gln Cys Gln Gln Trp Leu Gln Leu Gln Thr Val Glu Pro Gly		
565	570	575
Pro His Asp Ala Leu Ala Ala Trp Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe		
580	585	590
Leu Gln Gly Arg Ala Thr Gly Arg Tyr Val Gly Val Tyr Phe Asp Gly		
595	600	605
Leu Leu His Pro Asp Ser Val Pro Ser Pro Phe Arg Val Ala Pro Leu		
610	615	620
Phe Ser Leu Pro Ser Gln Leu Pro Ala Phe Leu Asp Ala Leu Gln Gly		
625	630	635
Gly Cys Ser Thr Ser Ala Gly Arg Pro Ala Asp Arg Val Glu Arg Val		
645	650	655
Thr Gln Ala Leu Arg Ser Ala Leu Asp Ser Cys Thr Ser Ser Ser Glu		
660	665	670
Ala Pro Gly Cys Cys Glu Glu Trp Asp Leu Gly Pro Cys Thr Thr Leu		
675	680	685
Glu		

<210> 31
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 31
 tcccgctcccc cgssccaggt c 21

 <210> 32
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 32
 ctctccatcc ttatctttca tcaac 25

 <210> 33
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 33
 ctctctgctg gctaaacaaa acac 24

 <210> 34
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 34
 ctcatattgc tcaactgtgt gaaaag 26

 <210> 35
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 35
 tagaagccac ctgaacacaa atctg 25

 <210> 36
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 36
 atcttgcgtt gtatgttgaa aatcaatt 28

 <210> 37
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 37
 ttctccacca ggtaaacaag tctac 25

 <210> 38
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 38
 ctctccaggc ccaagtcgtg ctct 24

 <210> 39
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 39
 ttgtcctggg ggcctcgtgt ctcc 24

 <210> 40
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 40
 acgaagccca ggtaccagaa agag 24

 <210> 41
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

 <220>
 <223> Олигонуклеотидный праймер

 <400> 41
 aaaaagcgccg cagccaagag tagg 24

 <210> 42
 <211> 1293
 <212> DNA
 <213> Геном человека

 <400> 42

```

ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 60
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 120
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 180
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 240
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 300
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgctg cgtcctgctg 360
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 420
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 480
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgccc tgccttggtc caacgtgtca 540
gcagatgggtg acaacgtgca tctggttctg aatgtctctg aggagcagca cttcggcctc 600
tcctgttact ggaatcaggt ccaggggccc ccaaaacccc ggtggcaca aaacctgact 660
ggaccgcaga tcattacctt gaaccacaca gacctggttc cctgcctctg tattcaggtg 720
tggcctctgg aacctgactc cgttaggacg aacatctgcc ccttcaggga ggacccccgc 780
gcacaccaga acctctggca agccgcccga ctgcgactgc tgacctgca gagctggctg 840
ctggagcgac cgtgctcgct gcccgagaa gcggcactgt gctggcgggc tccgggtggg 900
gacctctgcc agccactggt cccaccgctt tccctgggaga acgtcactgt ggacaagggt 960
ctcgagttcc cattgctgaa aggccaccct aacctctgtg ttcaggtgaa cagctcggag 1020
aagctgcagc tgcaggagtg cttgtgggtg gactccctgg ggctctcaa agacgatgtg 1080
ctactgttgg agacacgagg cccccaggac aacagatccc tctgtgcctt ggaacccagt 1140
ggctgtactt cactacccag caaagcctcc acgagggcag ctgccttgg agagtactta 1200
ctacaagacc tgcagtcagg ccagtgtctg cagctatggg acgatgactt gggagcgcta 1260
tgggcctgcc ccatggacaa atacatccac aag 1293

```

<210> 43

<211> 431

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 43

```

Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys Ser Pro Gly
 1          5          10          15
Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu Pro Gly Asp
 20          25          30
Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His Leu Gln Thr
 35          40          45
Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp Leu Cys Leu
 50          55          60
Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu Glu Pro Glu
 65          70          75          80
Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val Glu Glu Pro
 85          90          95
Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr
 100         105         110
Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu
 115         120         125
Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu
 130         135         140
Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg
 145         150         155         160
Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala Leu Pro Trp
 165         170         175
Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val
 180         185         190
Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln
 195         200         205
Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile
 210         215         220
Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val
 225         230         235         240
Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg
 245         250         255
Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg
 260         265         270
Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro

```

```

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

```

<210> 44
 <211> 699
 <212> DNA
 <213> Геном человека

```

<400> 44
gagcccagag ggcccacaat caagccctgt cctccatgca aatgcccagc acctaacctc 60
ttgggtggac catccgtctt catcttcctt ccaaagatca aggatgtact catgatctcc 120
ctgagcccca tagtcacatg tgtggtggtg gatgtgagcg aggatgaccc agatgtccag 180
atcagctggt ttgtgaacaa cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag 240
gattacaaca gtactctccg ggtggtcagt gccctcccca tccagacca ggactggatg 300
agtggcaagg agttcaaagt caaggtcaac aacaaagacc tcccagcgcc catcgagaga 360
accatctcaa aacccaaagg gtcagtaaga gctccacagg tatatgtctt gcctccacca 420
gaagaagaga tgactaagaa acaggtcact ctgacctgca tggtcacaga cttcatgcct 480
gaagacattt acgtggagtg gaccaacaac gggaaaacag agctaaacta caagaacact 540
gaaccagtcc tggactctga tggttcttac ttcatgtaca gcaagctgag agtggaaaag 600
aagaactggg tggaagaaa tagctactcc tggtcagtg tccacgaggg tctgcacaat 660
caccacacga ctaagagctt ctcccggact ccgggtaaa 699

```

<210> 45
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Геном человека

```

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

```

```

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
145                150                155                160
Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
                165                170                175
Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
                180                185                190
Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser
                195                200                205
Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
                210                215                220
Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
225                230

```

```

<210> 46
<211> 69
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

```

```

<220>
<223> Олигонуклеотидный праймер

```

```

<400> 46
gtttcgctca gccaggaaat ccatgccgag ttgagacgct tccgtagact ggagaggctt 60
gtggggcct                                     69

```

```

<210> 47
<211> 36
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

```

```

<220>
<223> Олигонуклеотидный праймер

```

```

<400> 47
tgtggggcct ctgggctcct tgtggatgta tttgtc                                     36

```

```

<210> 48
<211> 36
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

```

```

<220>
<223> Олигонуклеотидный праймер

```

```

<400> 48
gacaaatata tccacaagga gcccagaggg cccaca                                     36

```

```

<210> 49
<211> 55
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

```

```

<220>
<223> Олигонуклеотидный праймер

```

```

<400> 49
caacccaga gctgttttaa ggcgcgcctc tagattattt acccgagtc cgga                                     55

```

```

<210> 50
<211> 76
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

```

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 50

caaccccaga gctgttttaa ggcgcgcctc tagattattc catgggcatg tattcttcct 60
 tgtggatgta ttgtgc 76

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> C-terminal his tag (C-терминал гистидиновый таг)

<400> 51

Gly Ser Gly Gly His His His His His His
 1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> C-terminal FLAG tag (C-терминал FLAG таг)

<400> 52

Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1 5 10

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Glu-Glu tag (Glu-Glu таг)

<400> 53

Glu Glu Tyr Met Pro Met Glu
 1 5

<210> 54

<211> 85

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 54

caaccccaga gctgttttaa ggcgcgcctc tagattagtg atggatgatgg tgatgtccac 60
 cagatccctt gtggatgtat ttgtc 85

<210> 55

<211> 85

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 55

caaccccaga gctgttttaa ggcgcgcctc tagattactt atcatcatca tccttataat 60
cggatccctt gtggatgtat ttgtc 85

<210> 56

<211> 24

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 56

acgaagccca ggtaccagaa agag 24

<210> 57

<211> 24

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 57

aaaagcgccg cagccaagag tagg 24

<210> 58

<211> 20

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 58

cgtaagcggt ggcggttttc 20

<210> 59

<211> 20

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 59

tgggcagggc acagtcacag 20

<210> 60

<211> 24

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 60

acttgccatt ctgagggagg tagc 24

<210> 61

<211> 24

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 61

cacaggtgca gccaaactttt agga

24

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 62

gtgggccgct ctaggcacca

20

<210> 63

<211> 25

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Олигонуклеотидный праймер

<400> 63

cggttggcct tagggttcag ggggg

25

<210> 64

<211> 2127

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 64

```

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcgtt 60
tcgctcagcc aggaaatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagactgga gaggcttgtg 120
gggcctcagg acgctaccca ctgctctccg ggcctctcct gccgcctctg ggacagtgcac 180
atactctgcc tgccctggga catcgtgcct gctccgggcc ccgtgctggc gcctacgcac 240
ctgcagacag agctgggtgct gaggtgccag aaggagaccg actgtgacct ctgtctgcgt 300
gtggctgtcc acttggccgt gcatgggcac tgggaagagc ctgaagatga ggaaaagtgt 360
ggaggagcag ctgactcagg ggtggaggag cctaggaatg cctctctcca ggcccaagtc 420
gtgctctcct tccaggccta ccctactgcc cgctgcgtcc tgctggaggt gcaagtgcct 480
gctgcccttg tgcagtttg tcagtctgtg ggctctgtgg tataatgactg cttcgaggct 540
gccctaggga gtgaggtacg aatctggtcc tatactcagc ccaggtagca gaaggaaactc 600
aaccacacac agcagctgcc tgccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaa accccggtgg cacaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttcctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc ccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cccgactgcg actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccc ctgccagcca 1020
ctggctccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 1080
ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
gagtgtctgt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
cgaggccccc aggacaacag atccctctgt gccttggaac ccagtggctg tacttacta 1260
cccagcaaaag cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1320
tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1380
gacaaatata tccacaaggg aggaagtggc ggaggaaacg gaagtttggg ccctcgtgga 1440
agcgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1500
gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgga cctgaggtc 1560
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1620
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1680

```

```

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1740
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaacccat ctccaaagcc 1800
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1860
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1920
gagtggggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1980
tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 2040
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcagaag 2100
agcctctccc tgtctccggg taaataa 2127

```

<210> 65

<211> 708

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 65

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1      5      10      15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
20     25     30
Phe Arg Arg Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys
35     40     45
Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu
50     55     60
Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His
65     70     75     80
Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp
85     90     95
Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu
100    105    110
Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val
115    120    125
Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe
130    135    140
Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro
145    150    155    160
Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp
165    170    175
Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr
180    185    190
Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala
195    200    205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210    215    220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225    230    235    240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245    250    255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260    265    270
Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
275    280    285
Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
290    295    300
Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
305    310    315    320
Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp
325    330    335
Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val
340    345    350
Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys
355    360    365
Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp
370    375    380
Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr

```

```

385          390          395          400
Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly
          405          410          415
Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly
          420          425          430
Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp
          435          440          445
Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile
          450          455          460
His Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Thr Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly
465          470          475          480
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
          485          490          495
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
          500          505          510
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
          515          520          525
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
530          535          540
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
545          550          555          560
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
          565          570          575
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
          580          585          590
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
          595          600          605
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
          610          615          620
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
625          630          635          640
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
          645          650          655
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
          660          665          670
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
          675          680          685
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
          690          695          700
Ser Pro Gly Lys
705

```

<210> 66

<211> 1416

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Синтетическая вставка

<400> 66

```

agccaggaaa tccatgccga gttgagacgc ttccgtagac tggagaggct tgtggggcct 60
caggacgcta cccactgctc tccgggcctc tcccgccgcc tctgggacag tgacatactc 120
tgctgacctg gggacatcgt gcctgctccg ggccccgtgc tggcgccctac gcacctgcag 180
acagagctgg tgctgaggtg ccagaaggag accgactgtg acctctgtct gcgtgtggct 240
gtccacttgg ccgtgcatgg gcaactggga gagcctgaag atgaggaaaa gtttggagga 300
gcagctgact caggggtgga ggagcctagg aatgcctctc tccaggccca agtcgtgctc 360
tccttcagg cctaccctac tgcccgctgc gtccgtgctg aggtgcaaag gcctgtgcc 420
cttgtgcagt ttggtcagtc tgtgggctct gtggtatatg actgcttcga ggctgccta 480
gggagtgagg tacgaatctg gtcctatact cagcccaggt acgagaagga actcaaccac 540
acacagcagc tgctgacct gccctggctc aacgtgtcag cagatggtga caacgtgcat 600
ctggttctga atgtctctga ggagcagcac ttcggcctct ccctgtactg gaatcaggctc 660
caggggcccc caaaaccccg gtggcacaaa aacctgactg gaccgcagat cattaccttg 720

```

```

aaccacacag acctggttcc ctgcctctgt attcaggtgt ggccctctgga acctgactcc 780
gttaggacga acatctgccc cttcaggagag gacccccgag cacaccagaa cctctggcaa 840
gccgcccagc tgcgactgct gacctgagag agctggctgc tggacgcacc gtgctcgctg 900
cccgcagaag cggcactgtg ctggcgggct ccgggtgggg acccctgccca gccactgggtc 960
ccaccgcttt cctgggagaa cgtcactgtg gacaagggtc tcgagttccc attgtgaaa 1020
ggccacccta acctctgtgt tcaggtgaac agctcggaga agctgcagct gcaggagtgc 1080
ttgtgggctg actccctggg gcctctcaaa gacgatgtgc tactgttggg gacacgagggc 1140
ccccaggaca acagatccct ctgtgccttg gaaccagtg gctgtacttc actaccagc 1200
aaagcctcca cgagggcagc tcgccttggg gagtacttac tacaagacct gcagtcaggc 1260
cagtgtctgc agctatggga cgatgacttg ggagcgctat gggcctgccc catggacaaa 1320
tacatccaca agggaggaag tggcgagga acaggaagtt tggtcctcgc tggaaagcgac 1380
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaa 1416

```

<210> 67

<211> 2154

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 67

```

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcggt 60
tcgtcagccc aggaatatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagactgga gaggttctgt 120
gggctcaggg acgctaccca ctgctctccg ggctctccct gccgcctctg ggacagtgc 180
atactctgcc tgccctggga catcgtgctt gctccggggc ccgtgctggc gcctacgcac 240
ctgcagacag agctggtgct gaggtgccag aaggagaccg actgtgacct ctgtctcgct 300
gtggctgtcc acttggccgt gcatgggcac tgggaagagc ctgaagatga ggaaaagttt 360
ggaggagcag ctgactcagg ggtggaggag cctaggaatg cctctctcca ggcccaagtc 420
gtgctctcct tccaggccta ccctactgcc cgctgcgtcc tgctggaggt gcaagtgcct 480
gctgcccttg tgcagtttgg tcagtctgtg ggctctgtgg tataatgactg cttcgagggt 540
gccctagggg gtgaggtacg aatctggtcc tatactcagc ccaggtacga gaaggaaactc 600
aaccacacac agcagctgcc tgccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcc gcctctccct gtactggaat 720
caggctccagg gcccccaaaa accccggtgg caaaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
acctgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cctcagtcgc atgctgacct ctgcagagct ggctgctgga cgaccggtgc 960
tcgtgccccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccc ctgccagcca 1020
ctgggtccac cgcttctctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 1080
ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
gagtgccttg gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
cgaggccccc aggacaacag atccctctgt gccttggaa cagtggtgctg tacttacta 1260
cccagcaaag cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1320
tcagggcagt gctcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1380
gacaaataca tccacaaggg aggtgggggc tccggcgggg gtggaagcgg tggaggcggg 1440
tcggggggcg gaggtagtga gcccaaatct tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1500
ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttctct tcccccaaaa acccaaggac 1560
accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 1620
gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1680
aagccgcggg aggagcagta caacagcag taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1740
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctccca 1800
gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1860
accctgcccc catccgggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgctgggtc 1920
aaaggcttct atccacgca catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaa 1980
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 2040
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaaacgtc tctcatgtct cgtgatgcac 2100
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 2154

```

<210> 68

<211> 718

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 68

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1           5           10           15

```

Ala	Val	Phe	Val	Ser	Leu	Ser	Gln	Glu	Ile	His	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg	
			20					25					30			
Phe	Arg	Arg	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His	Cys	
		35					40					45				
Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys	Leu	
	50					55					60					
Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr	His	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys	Asp	
			85						90					95		
Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp	Glu	
			100					105					110			
Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly	Val	
	115						120					125				
Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser	Phe	
	130					135					140					
Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val	Pro	
145					150					155					160	
Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr	Asp	
				165					170					175		
Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr	Thr	
		180					185						190			
Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro	Ala	
	195					200						205				
Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	Val	
	210					215					220					
Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	Asn	
225				230						235					240	
Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	Gly	
			245						250					255		
Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	Cys	
		260					265						270			
Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	Cys	
	275					280						285				
Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	Ala	
	290					295					300					
Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys	
305				310						315					320	
Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp	
			325						330				335			
Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val	
		340					345						350			
Asp	Lys	Val	Leu	Glu	Phe	Pro	Leu	Leu	Lys	Gly	His	Pro	Asn	Leu	Cys	
	355					360					365					
Val	Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu	Trp	
	370					375					380					
Ala	Asp	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr	
385				390						395					400	
Arg	Gly	Pro	Gln	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	
			405						410					415		
Cys	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	
		420					425						430			
Glu	Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp	
	435					440						445				
Asp	Asp	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	
	450					455					460					
His	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
465				470						475					480	
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
				485					490					495		
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
		500					505					510				
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
	515						520					525				

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 530 535 540
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 545 550 555 560
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 565 570 575
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 580 585 590
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 595 600 605
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 610 615 620
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 625 630 635 640
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 645 650 655
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 660 665 670
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 675 680 685
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 690 695 700
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 705 710 715

<210> 69

<211> 2052

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 69

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgtccgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgtctc gggcccccgtg 180
 ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
 gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
 ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
 gaggtgcaag tgcctgtgct ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
 gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
 tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgccc tgccctggct caacgtgtca 600
 gcagatgggtg acaacgtgca tctggttctg aatgtctctg aggagcagca cttcgccctc 660
 tcctgttact ggaatcaggt ccaggggcccc ccaaaacccc ggtggcacaa aaacctgact 720
 ggaccgcaga tcattacctt gaaccacaca gacctggttc cctgcctctg tattcagggtg 780
 tggctctctg aacctgactc cgtaggagc aacatctgcc ccttcaggga ggacccccgc 840
 gcacaccaga acctctggca agccgcccga ctgcgactgc tgacctgca gagctggctg 900
 ctggacgcac cgtgctcgct gcccgcagaa ggggcactgt gctggcgggc tccgggtggg 960
 gaccctgccc agccactggt cccaccgctt tcctgggaga acgtcactgt ggacaagggt 1020
 ctcgagttcc cattgctgaa aggccaccct aacctctgtg ttcaggtgaa cagctcgag 1080
 aagctgcagc tgcaggagtg cttgtgggct gactccctgg ggcctctcaa agacgatgtg 1140
 ctactgttgg agacacgagg cccccaggac aacagatccc tctgtgcctt ggaaccaggt 1200
 ggctgtactt cactaccag caaagcctcc acgagggcag ctgccttg agagtactta 1260
 ctacaagacc tgcagtcagg ccagtgctctg cagctatggg acgatgactt gggagcgcta 1320
 tgggcctgcc ccatggacaa atacatccac aaggagccca aatcttcaga caaaactcac 1380
 acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gagggggcac cgtcagctct cctcttcccc 1440
 ccaaaaccca aggaacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtgggtggg 1500
 gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg 1560
 cataatgcca agacaaagcc gggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1620
 gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc 1680
 aacaaagccc tcccatctc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1740
 gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1800
 ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat 1860
 gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1920

```
ttctctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1980
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 2040
ccgggtaaat aa                                     2052
```

```
<210> 70
<211> 683
<212> PRT
<213> Геном человека
```

<400>	70															
Met	Pro	Val	Pro	Trp	Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu	Gly	Arg	Ser	Pro	
1				5				10						15		
Val	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His	
			20					25					30			
Cys	Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys	
		35					40					45				
Leu	Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr	
	50					55				60						
His	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys	
65					70					75					80	
Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp	
				85					90					95		
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly	
		100						105					110			
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser	
		115					120					125				
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val	
	130					135					140					
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr	
145					150					155					160	
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr	
			165						170					175		
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro	
		180					185							190		
Ala	Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	
		195					200					205				
Val	Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	
	210					215					220					
Asn	Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	
225					230					235					240	
Gly	Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	
			245						250					255		
Cys	Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	
		260						265					270			
Cys	Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	
		275					280					285				
Ala	Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	
	290					295					300					
Cys	Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	
305					310					315					320	
Asp	Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	
			325													

Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr
 435 440 445
 Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 450 455 460
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 465 470 475 480
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 485 490 495
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 500 505 510
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 515 520 525
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 530 535 540
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 545 550 555 560
 Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 565 570 575
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 580 585 590
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 595 600 605
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 610 615 620
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 625 630 635 640
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 645 650 655
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 660 665 670
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 675 680

<210> 71

<211> 2130

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид мышцы и экзоны 1-6 мышечного

 IL-17RA, экзоны 8-16 человеческого IL-17RC, линкер и
 Fc10

<400> 71

atggcgattc ggcgctgctg gccacgggtc gtccccgggc ccgcgctggg atggctgctt 60
 ctgctgctga acgttctggc cccgggcccgc gcctccccgc gcctcctcga cttcccggt 120
 ccggtctgcg cgcaggagg gctgagctgc agagtcaaga atagtacttg tctggatgac 180
 agctggatcc acccaaaaaa cctgaccccg tcttcccaa aaaacatcta tatcaatctt 240
 agtgtttcct ctaccagca cggagaatta gtccctgtgt tgcattgtga gtggaccctg 300
 cagacagatg ccagcatcct gtacctcgag ggtgcagagc tgtccgtcct gcagctgaac 360
 accaatgagc ggctgtgtgt caagttccag tttctgtcca tgctgcagca tcaccgtaag 420
 cgggtggcgg tttccttcag ccactttgtg gtagatcctg gccaggagta tgaagtgact 480
 gttcaccacc tgccgaagcc catcctgat ggggaccaa accacaaatc caagatcatc 540
 tttgtgcctg actgtgagga cagcaagatg aagatgacta cctcatgcgt gagctcagcc 600
 ctgccctggc tcaacgtgtc agcagatggt gacaacgtgc atctggttct gaatgtctct 660
 gaggagcagc acttcggcct ctccctgtac tggaatcagg tccaggggccc cccaaaacc 720
 cgggtggcaca aaaacctgac tggaccgag atcattacct tgaaccacac agacctgggt 780
 ccctgcctct gtattcaggt gtggcctctg gaacctgact ccgttaggac gaacatctgc 840
 cccttcaggg aggacccccg cgcacaccag aacctctggc aagccgcccg actgcgactg 900
 ctgacctgcg agagctggct gctggacgca ccgtgctcgc tgcccgaga agcggcactg 960
 tgctggcggg ctccgggtgg ggaccctgc cagccactgg tcccaccgct ttccctgggag 1020
 aacgtcactg tggacaaggt tctcgagttc ccattgctga aaggccacce taacctctgt 1080
 gttcaggtga acagctcgga gaagctgcag ctgcaggagt gcttgtgggc tgactccctg 1140

```

gggcctctca aagacgatgt gctactgttg gagacacgag gccccagga caacagatcc 1200
ctctgtgcct tggaacccag tggtgtact tcactaccca gcaaagcctc cacgagggca 1260
gctcgccttg gagagtactt actacaagac ctgcagtcag gccagtgtct gcagctatgg 1320
gacgatgact tgggagcgct atgggcctgc cccatggaca aatacatcca caagggaggt 1380
gggggctccg gcgggggttg aagcggtgga ggcgggtcgg gggcgaggag tagtgagccc 1440
aaatcttcag aaaaaactca cacatgccc cctgcccag cacctgaact cctgggggga 1500
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcatgatctc cgggaccct 1560
gaggtcacat gcgtgggttg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 1620
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1680
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1740
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc 1800
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 1860
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1920
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1980
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 2040
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 2100
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2130

```

<210> 72

<211> 710

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид мыши и экзоны 1-6 мышиноного
IL-17RA, экзоны 8-16 человеческого IL-17RC, линкер и
Fc10

<400> 72

```

Met Ala Ile Arg Arg Cys Trp Pro Arg Val Val Pro Gly Pro Ala Leu
 1           5           10           15
Gly Trp Leu Leu Leu Leu Leu Asn Val Leu Ala Pro Gly Arg Ala Ser
          20           25           30
Pro Arg Leu Leu Asp Phe Pro Ala Pro Val Cys Ala Gln Glu Gly Leu
          35           40           45
Ser Cys Arg Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
          50           55           60
Pro Lys Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asn Ile Tyr Ile Asn Leu
          65           70           75           80
Ser Val Ser Ser Thr Gln His Gly Glu Leu Val Pro Val Leu His Val
          85           90           95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
          100          105          110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Lys
          115          120          125
Phe Gln Phe Leu Ser Met Leu Gln His His Arg Lys Arg Trp Arg Phe
          130          135          140
Ser Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Val Thr
          145          150          155          160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Lys
          165          170          175
Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
          180          185          190
Thr Thr Ser Cys Val Ser Ser Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala
          195          200          205
Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His
          210          215          220
Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro
          225          230          235          240
Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His
          245          250          255
Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro
          260          265          270
Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala

```

	275		280		285	
His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala
	290				295	
Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro
305				310		
Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly
			325			
Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr
			340			
Leu	Lys	Gly	His	Pro	Asn	Leu
			355			
Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu
370						
Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu
385						
Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser
			405			
Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu
			420			
Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu
			435			
Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr
450						
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
465						
Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His
			485			
Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
			500			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
			515			
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
530						
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
545						
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Ser	Val
			565			
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
			580			
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			595			
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
610						
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
625						
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
			645			
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
			660			
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
			675			
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
690						
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
705						

<210> 73

<211> 1638

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> отРА (оптимизированный плазминогенный активатор ткани)

Сигнальный пептид и экзоны 8-16 человеческого IL-17RC,
линкер и Fc10

<400> 73

```

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcgtt 60
tcgctcagcc aggaatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagagccct gccctggctc 120
aacgtgtcag cagatgggtga caacgtgcat ctgggttctga atgtctctga ggagcagcac 180
ttcggcctct ccctgtactg gaatcaggtc caggggcccc caaaaccccg gtggcacaaa 240
aacctgactg gaccgcagat cattaccttg aaccacacag acctgggtcc ctgcctctgt 300
attcaggtgt ggcctctgga acctgactcc gttaggacga acatctgccc cttcagggag 360
gacccccgcg cacaccagaa cctctggcaa gccgcccgcg tgcgactgct gaccctgcag 420
agctggctgc tggacgcacc gtgctcgtcg cccgcagaag cggcactgtg ctggcgggct 480
ccgggtgggg acccttgcca gccactggtc ccaccgcttt cctgggagaa cgtcactgtg 540
gacaaggttc tcgagttccc attgctgaaa ggccacccta acctctgtgt tcaggtgaac 600
agctcggaga agctgcagct gcaggagtgc ttgtgggctg actccctggg gcctctcaaa 660
gacgatgtgc tactgttgga gacacgaggc ccccaggaca acagatccct ctgtgccttg 720
gaacccagtg gctgtacttc actaccagc aaagcctcca cgagggcagc tcgccttgga 780
gagtacttac tacaagacct gcagtcaggc cagtgtctgc agctatggga cgatgacttg 840
ggagcgctat gggcctgccc catggacaaa tacatccaca agggaggtgg gggctccggc 900
gggggtggaa gcggtggagg cgggtcgggg ggcggaggta gtgagcccaa atcttcagac 960
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 1020
ctcttcccc caaaaccca ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 1080
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 1140
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cagtagccgt 1200
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1260
aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1320
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1380
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1440
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1500
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1560
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1620
tccctgtctc cgggtaaa 1638

```

<210> 74

<211> 546

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> отРА (оптимизированный плазминогенный активатор ткани)
Сигнальный пептид и экзоны 8-16 человеческого IL-17RC,
линкер и Fc10

<400> 74

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1      5      10      15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
20      25      30
Phe Arg Arg Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn
35      40      45
Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser
50      55      60
Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys
65      70      75      80
Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val
85      90      95
Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg
100     105     110
Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu
115     120     125
Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu
130     135     140
Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala
145     150     155     160

```

Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu
 165 170 175
 Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His
 180 185 190
 Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln
 195 200 205
 Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu
 210 215 220
 Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu
 225 230 235 240
 Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala
 245 250 255
 Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys
 260 265 270
 Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met
 275 280 285
 Asp Lys Tyr Ile His Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 290 295 300
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 305 310 315 320
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 325 330 335
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 340 345 350
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 355 360 365
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 370 375 380
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 385 390 395 400
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 405 410 415
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 420 425 430
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 435 440 445
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 450 455 460
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 465 470 475 480
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 485 490 495
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 500 505 510
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 515 520 525
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 530 535 540
 Gly Lys
 545

<210> 75

<211> 622

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 75

atgctgtgct cctgggttctt gctgtccttg gcactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
 ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
 gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360

```
ctccaggccc aagtcgtgct ctccttccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggctctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg gg 622
```

<210> 76

<211> 207

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 76

```
Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1 5 10 15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20 25 30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35 40 45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50 55 60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65 70 75 80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85 90 95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100 105 110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115 120 125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130 135 140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145 150 155 160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165 170 175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180 185 190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp
195 200 205
```

<210> 77

<211> 1318

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-7 человеческого
IL-17RC, и Fc5

<400> 77

```
atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccttccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggctctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg gggagcccaa atcttcagac aaaactcaca catgcccacc 660
gtgccagca cctgaagccg agggggcacc gtcagtcttc ctcttcccc caaaacccaa 720
ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc gtggtggtgg acgtgagcca 780
cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc gtggagggtg ataatgccaa 840
```

gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt gtggtcagcg tcctcaccgt 900
 cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct 960
 cccatcctcc atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt 1020
 gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac caggtcagcc tgacctgcct 1080
 ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga 1140
 gaacaactac aagaccacgc ctcccggtgt ggactccgac ggctccttct tcctctacag 1200
 caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac gtcttctcat gctccgtgat 1260
 gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cgggtaaa 1318

<210> 78

<211> 439

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-7 человеческого
 IL-17RC, и Fc5

<400> 78

Met	Pro	Val	Pro	Trp	Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu	Gly	Arg	Ser	Pro
1				5					10					15	
Val	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His
			20					25					30		
Cys	Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys
		35				40					45				
Leu	Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr
	50					55					60				
His	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys
65					70					75				80	
Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp
				85				90					95		
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly
			100					105					110		
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser
		115				120					125				
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val
		130				135					140				
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr
145					150					155				160	
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr
				165				170					175		
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro
		180					185					190			
Asp	Cys	Arg	Gly	Leu	Glu	Val	Trp	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Cys	Trp	Glu
		195					200				205				
Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
	210				215					220					
Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
225					230					235				240	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
			245						250				255		
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
		260					265					270			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr
		275				280					285				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
	290				295						300				
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
305					310					315				320	
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
				325					330				335		
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys
			340						345			350			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp

```

      355              360              365
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      370              375              380
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385              390              395              400
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
      405              410              415
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      420              425              430
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      435

```

<210> 79
 <211> 762
 <212> DNA
 <213> Геном человека

```

<400> 79
atgctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagc ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgctgtctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaag agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttgtgcag tttgggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgcctc agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg cacaaaaacc tg 762

```

<210> 80
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Геном человека

```

<400> 80
Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1      5      10      15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
      20      25      30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
      35      40      45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
      50      55      60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65      70      75      80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
      85      90      95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
      100      105      110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
      115      120      125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
      130      135      140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145      150      155      160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
      165      170      175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
      180      185      190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala

```

```

      195              200              205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
  210              215              220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
  225              230              235              240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu
      245              250

```

<210> 81

<211> 1458

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-8 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 81

```

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcactggggc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagaggg ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggctt ctcttgccgc 120
ctctggggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgagggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctcttccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttggtgag tttgggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgcctt agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tgggtacaac 660
gtgcatcttg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaa accccggtgg caaaaaacc tggagcccaa atcttcagac 780
aaaactcaca catgcccacc gtgccagca cctgaagccg agggggcacc gtcagtcttc 840
ctcttcccc caaaaaccaa ggacacctc atgactctcc ggacctga ggtcacatgc 900
gtgggtggtg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 960
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1020
gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1080
aaggtctcca acaaaacct cccatcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1140
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1200
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg 1260
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1320
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1380
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1440
tcctgtctc cgggtaaa

```

<210> 82

<211> 486

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-8 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 82

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
  1              5              10              15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
      20              25              30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
      35              40              45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
      50              55              60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys

```

65					70					75				80	
Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp
				85					90					95	
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly
			100					105					110		
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser
			115					120					125		
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val
			130			135					140				
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr
145					150					155					160
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr
				165				170						175	
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro
			180					185					190		
Asp	Cys	Arg	Gly	Leu	Glu	Val	Trp	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Cys	Trp	Ala
			195				200					205			
Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	Val
			210			215					220				
Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	Asn
225					230					235					240
Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Glu	Pro
				245				250					255		
Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
			260				265						270		
Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
			275				280					285			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
			290			295					300				
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
305					310					315					320
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn
				325				330					335		
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
			340					345					350		
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro
			355				360					365			
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
			370			375					380				
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn
385					390					395					400
Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
				405					410					415	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
			420					425					430		
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
			435				440					445			
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
			450			455					460				
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
465					470					475					480
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
				485											

<210> 83

<211> 822

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 83

```

atgcctgtgc cctgggtctt gctgtccttg gcactggggc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct accactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgctgcct ggggacatcg tgctgtctcc gggccccgtg 180

```

```

ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctcttccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttggtcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtgttatat 480
gactgcttcg aggtgcccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg cacaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc ag 822

```

<210> 84

<211> 274

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 84

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130          135          140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145          150          155          160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165          170          175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180          185          190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
195          200          205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210          215          220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225          230          235          240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245          250          255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260          265          270
Ile Gln

```

<210> 85

<211> 1518

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-9 человеческого
IL-17RC, и Fc5

<400> 85

```

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagc ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggccc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctgggaaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggcccctgt 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctcttccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgcccet agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggcctgccc tggctcaacy tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg caaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggagcccaa atcttcagac 840
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagccg agggggcacc gtcagtcttc 900
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 960
gtggtgggtg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtc cgtggacggc 1020
gtggaggtg ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1080
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1140
aaggtctcca acaaagccct cccatcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1200
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1260
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1320
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1380
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggga gcaggggaac 1440
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1500
tcctgtctc cgggtaaa 1518

```

<210> 86

<211> 506

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-9 человеческого
IL-17RC, и Fc5

<400> 86

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1           5           10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130         135         140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145         150         155         160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165         170         175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180         185         190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala

```

```

195          200          205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210          215          220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225          230          235          240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245          250          255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260          265          270
Ile Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
275          280          285
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
290          295          300
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
305          310          315          320
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
325          330          335
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
340          345          350
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
355          360          365
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
370          375          380
Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
385          390          395          400
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
405          410          415
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
420          425          430
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
435          440          445
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
450          455          460
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
465          470          475          480
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
485          490          495
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
500          505

```

<210> 87

<211> 873

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 87

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctcttgccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcagggggtg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtctgc ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgcctt agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccacaa accccgggtg cacaacaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggtccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agg 873

```

<210> 88

<211> 291
 <212> PRT
 <213> Геном человека

<400> 88

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130         135         140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145         150         155         160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165         170         175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180         185         190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
195         200         205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210         215         220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225         230         235         240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245         250         255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260         265         270
Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
275         280         285
Pro Phe Arg
290

```

<210> 89
 <211> 1569
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-10 человеческого
 IL-17RC, и Fc5

<400> 89

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctccctgccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgccctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgccctgctgc ccttggtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540

```

```

tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtcttg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgcc tggtcaacg tgtcagcaga tgggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaa accccggtgg caaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggagccca aatcttcaga caaaactcac 900
acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gagggggcac cgtcagtctt cctcttcccc 960
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtgggtggtg 1020
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg 1080
cataatgcca agacaaagcc ggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1140
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1200
aaciaaagccc tcccatcctc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1260
gaaccacagg tgtacaccct gcccctatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1320
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1380
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1440
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1500
tgctccgtga tgcagaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1560
ccgggtaaa 1569

```

<210> 90

<211> 523

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-10 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 90

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130          135          140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145          150          155          160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165          170          175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180          185          190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
195          200          205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210          215          220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225          230          235          240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245          250          255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260          265          270
Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys

```

275	280	285
Pro Phe Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
290	295	300
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
305	310	315
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
325	330	335
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
340	345	350
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
355	360	365
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
370	375	380
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
385	390	395
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
405	410	415
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
420	425	430
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
435	440	445
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
450	455	460
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
465	470	475
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
485	490	495
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
500	505	510
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
515	520	

<210> 91

<211> 1059

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 91

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcactggggc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtgctg ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcaggggggt cgaagtcttg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg cacaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
acctgaacc acacagacct gggtccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cccgactgcg actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtgggggacc ctgccagcca 1020
ctggtcccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggac 1059

```

<210> 92

<211> 353

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 92

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130         135         140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145         150         155         160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165         170         175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180         185         190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
195         200         205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210         215         220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225         230         235         240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245         250         255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260         265         270
Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
275         280         285
Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
290         295         300
Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
305         310         315         320
Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp
325         330         335
Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val
340         345         350
Asp

```

<210> 93

<211> 1755

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-11 человеческого
IL-17RC, и Fc5

<400> 93

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggcc gaagcccagt ggctctttct 60
ctggagagggc ttgtggggcc tcaggacgct acccaactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcaactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360

```

```

ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttggtcag tttgggtcag ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggcctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaa accccggtgg caaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttccttgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc ccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cccgactgcg actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgctgcccc cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccc ctgccagcca 1020
ctggtcccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggacg agcccaaatac ttcagacaaa 1080
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaagccgagg gggcaccgtc agtcttcctc 1140
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 1200
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaaagttca actggtacgt ggacggcgtg 1260
gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1320
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcagg 1380
gtctccaaca aagccctccc atcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1440
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccattcccgg atgagctgac caagaaccag 1500
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1560
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1620
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1680
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1740
ctgtctccgg gtaaa 1755

```

<210> 94

<211> 585

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-11 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 94

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1           5           10           15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
      20           25           30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
      35           40           45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
      50           55           60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
      65           70           75           80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
      85           90           95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
      100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
      115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
      130          135          140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
      145          150          155          160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
      165          170          175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
      180          185          190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
      195          200          205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
      210          215          220
Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn

```

225					230					235				240	
Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	Gly
				245					250					255	
Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	Cys
			260					265					270		
Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	Cys
		275						280					285		
Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	Ala
	290					295					300				
Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys
305					310					315				320	
Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp
			325						330					335	
Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val
			340					345					350		
Asp	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
	355					360						365			
Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
	370				375						380				
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
385					390					395					400
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
			405					410					415		
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
		420						425					430		
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
	435					440						445			
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
	450				455					460					
Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
465					470				475						480
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu
			485					490					495		
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
		500						505					510		
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
	515						520					525			
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
	530					535					540				
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
545					550					555					560
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
			565					570					575		
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
		580					585								

<210> 95

<211> 303

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 95

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
gactccctgg ggctctctaa agacgatgtg ctactgttgg agacacgagg ccccaggac 120
aacagatccc tctgtgcctt ggaacccagt ggctgtactt cactaccag caaagcctcc 180
acgagggcag ctgccttg agagtactta ctacaagacc tgcagtcagg ccagtgtctg 240
cagctatggg acgatgactt gggagcgcta tgggcctgcc ccatggacaa atacatccac 300
aag

```

<210> 96

<211> 101

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 96

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1           5           10           15
Val Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu
      20           25           30
Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu
      35           40           45
Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala
      50           55           60
Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu
65           70           75           80
Gln Leu Trp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp
      85           90           95
Lys Tyr Ile His Lys
      100

```

<210> 97

<211> 999

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 14-16 человеческого
IL-17RC, и Fc5

<400> 97

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagtg ggtcctttct 60
gactccctgg ggcctctcaa agacgatgtg ctactgttgg agacacgagg cccccaggac 120
aacagatccc tctgtgcctt ggaaccocagt ggctgtactt cactacccag caaagcctcc 180
acgagggcag ctgccttgg agagtactta ctacaagacc tgcagtcagg ccagtgtctg 240
cagctatggg acgatgactt gggagcgcta tgggcctgcc ccatggacaa atacatccac 300
aaggagccca aatcttcaga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 360
gagggggcac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 420
cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 480
ttcaactggg acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 540
cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 600
aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccatctc catcgagaaa 660
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccaccc 720
cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg ctcttatccc 780
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 840
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctcttaca gcaagctcac cgtggacaag 900
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcagtaggc tctgcacaac 960
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 999

```

<210> 98

<211> 333

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 14-16 человеческого
IL-17RC, и Fc5

<400> 98

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1           5           10           15
Val Val Leu Ser Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu
      20           25           30
Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu
      35           40           45
Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala
      50           55           60

```

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

<210> 99

<211> 585

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 99

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
 gaggaccccc gcgcacacca gaacctcttg caagccgccc gactgcgact gctgacctg 120
 cagagctggc tgctggacgc accgtgctcg ctgcccgcag aagcggcact gtgctggcgg 180
 gctccgggtg gggacccttg ccagccactg gtcccaccgc tttcctggga gaacgtcact 240
 gtggacaagg ttctcgagtt ccattgctg aaaggccacc ctaacctctg tggtcaggtg 300
 aacagctcgg agaagctgca gctgcaggag tgcttggtgg ctgactccct ggggcctctc 360
 aaagacgatg tgctactgtt ggagacacga ggcccccagg acaacagatc cctctgtgcc 420
 ttggaacca gtggctgtac ttactaccc agcaaagcct ccacgagggc agctcgcctt 480
 ggagagtact tactacaaga cctgcagtca ggccagtgtc tgcagctatg ggacgatgac 540
 ttgggagcgc tatgggcctg ccccatggac aaatacatcc acaag 585

<210> 100

<211> 195

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 100

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1 5 10 15
 Val Val Leu Ser Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala
 20 25 30
 Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro

[illegible]

<210> 101
<211> 1281
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

<220>
<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 11-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400>	101						
atgcctgtgc	cctggttctt	gctgtccttg	gcaactgggc	gaagcccagt	ggtcctttct	60	
gaggacccc	gcgcacacca	gaacctctgg	caagccgccc	gactgcgact	gctgacctg	120	
cagagctggc	tgctggacgc	accgtgctcg	ctgcccgcag	aagcggcact	gtgctggcgg	180	
gctccgggtg	gggaccctcg	ccagccactg	gtcccaccgc	tttctctggga	gaacgtcact	240	
gtggacaagg	ttctcgagtt	cccattgctg	aaaggccacc	ctaacctctg	tgttcagggtg	300	
aacagctcgg	agaagctgca	gctgcaggag	tgcttgtggg	ctgactccct	ggggcctctc	360	
aaagacgatg	tgctactgtt	ggagacacga	ggccccagg	acaacagatc	cctctgtgcc	420	
ttggaaccca	gtggctgtac	ttcactaccc	agcaaagcct	ccacgagggc	agctcgctt	480	
ggagagtact	tactacaaga	cctgcagtca	ggccagtgtc	tgcagctatg	ggacgatgac	540	
ttgggagcgc	tatgggcctg	cccctatggc	aaatacatcc	acaaggagcc	caaactctca	600	
gacaaaactc	acacatgccc	accgtgcccc	gcacctgaag	ccgagggggc	accgtcagtc	660	
ttcctcttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcaca	720	
tgcgtgggtg	tggcagtgag	ccacgaagac	cctgagggtc	agttcaactg	gtacgtggac	780	
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaagg	ccgcgggagg	agcagtacaa	cagcagtcac	840	
cgtgtgggtc	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaatggcaa	ggagtacaa	900	
tgcaaggctc	ccaacaaagc	cctcccatcc	tccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	960	
gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccgggatga	gctgaccaag	1020	
aaccagggtc	gcctgacctg	cctgggtcaaa	ggcttctatc	ccagcgacat	cgccgtggag	1080	
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgctctccgt	gctggactcc	1140	
gacggctcct	tcttctctca	cagcaagctc	accgtggaca	agagcagggt	gcagcagggg	1200	
aactgtctct	cctgctccgt	gtgcatgag	gctctgcaca	accactaac	gcagaagagc	1260	
ctctccctgt	ctccgggtaa	a				1281	

<210> 102
<211> 427
<212> PRT
<213> Синтетическая последовательность

<220>
<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 11-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 102

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1          5          10          15
Val Val Leu Ser Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala
 20          25          30
Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro
 35          40          45
Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly
 50          55          60
Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr
 65          70          75          80
Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu
 85          90          95
Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu
 100          105          110
Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu
 115          120          125
Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser
 130          135          140
Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu
 145          150          155          160
Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu
 165          170          175
Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr
 180          185          190
Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 195          200          205
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 210          215          220
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 225          230          235          240
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 245          250          255
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 260          265          270
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 275          280          285
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 290          295          300
Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 305          310          315          320
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 325          330          335
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 340          345          350
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 355          360          365
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 370          375          380
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 385          390          395          400
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 405          410          415
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 420          425

```

<210> 103

<211> 882

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 103

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gactggggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
gactgcaggg ggctcgaagt ctggaacagc atcccagagct gctggggcct gccctggctc 120
aacgtgtcag cagatgggtga caacgtgcat ctggttctga atgtctctga ggagcagcac 180
ttcggcctct ccctgtactg gaatcaggtc cagggccccc caaaaccccg gtggcacaaa 240
aacctgactg gaccgcagat cattaccttg aaccacacag acctggttcc ctgcctctgt 300
attcaggtgt ggctcttgga acctgactcc gttaggacga acatctgccc cttcagggag 360
gacccccgcg cacaccagaa cctctggcaa gccgcccgcac tgcgactgct gaccctgcag 420
agctggctgc tggacgcacc gtgctcgctg cccgcagaag cggcactgtg ctggcgggct 480
ccgggtgggg acccctgcc a gccactggtc ccaccgcttt cctgggagaa cgtcactgtg 540
gacaagggttc tcgagttccc attgctgaaa ggccacccta acctctgtgt tcaggtgaac 600
agctcggaga agctgcagct gcaggagtgc ttgtgggctg actccctggg gcctctcaaa 660
gacgatgtgc tactgttgga gacacgaggg ccccaggaca acagatccct ctgtgccttg 720
gaacccagtg gctgtacttc actaccagc aaagcctcca cgagggcagc tcgccttgga 780
gagtacttac tacaagacct gcagtcaggc cagtgtctgc agctatggga cgatgacttg 840
ggagcgctat gggcctgccc catggacaaa tacatccaca ag 882

```

<210> 104

<211> 294

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 104

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro
20          25          30
Ser Cys Trp Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn
35          40          45
Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser
50          55          60
Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys
65          70          75          80
Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val
85          90          95
Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg
100          105          110
Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu
115          120          125
Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu
130          135          140
Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala
145          150          155          160
Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu
165          170          175
Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His
180          185          190
Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln
195          200          205
Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu
210          215          220
Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu
225          230          235          240
Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala
245          250          255
Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys
260          265          270
Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met
275          280          285
Asp Lys Tyr Ile His Lys
290

```

<210> 105

<211> 1578

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 7-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 105

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
gactgcaggg ggctcgaagt ctggaacagc atcccagagct gctggggccct gccctggctc 120
aacgtgtcag cagatgggtga caacgtgcat ctggttctga atgtctctga ggagcagcac 180
ttcggcctct ccctgtactg gaatcaggtc cagggccccc caaaaccccg gtggcacaaa 240
aacctgactg gaccgcagat cattaccttg aaccacacag acctggttcc ctgcctctgt 300
attcaggtgt ggctcttgga acctgactcc gttaggacga acatctgccc cttcagggag 360
gacccccgcg cacaccagaa cctctggcaa gccgcccagc tgcgactgct gacctgcag 420
agctggctgc tggacgcacc gtgctcgctg cccgcagaag cggcactgtg ctggcgggct 480
ccgggtgggg accctgcca gccactggtc ccaccgcttt cctgggagaa cgtcactgtg 540
gacaagggtt tcgagttccc attgctgaaa ggccacccta acctctgtgt tcaggtgaac 600
agctcggaga agctgcagct gcaggagtgc ttgtgggctg actccctggg gcctctcaaa 660
gacgatgtgc tactgttgga gacacgaggc ccccaggaca acagatccct ctgtgccttg 720
gaacccagtg gctgtacttc actaccagc aaagcctcca cgagggcagc tcgccttgga 780
gagtaacttac tacaagacct gcagtcaggc cagtgtctgc agctatggga cgatgacttg 840
ggagcgctat gggcctgccc catggacaaa tacatccaca aggagcccaa atcttcagac 900
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaagccg agggggcacc gtcagtcttc 960
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 1020
gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 1080
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1140
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1200
aaggtctcca acaaagccct cccatctccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1260
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1320
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1380
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1440
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1500
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1560
tcctgtctc cgggtaaa 1578

```

<210> 106

<211> 526

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 7-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 106

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1           5           10           15
Val Val Leu Ser Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro
20           25           30
Ser Cys Trp Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn
35           40           45
Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser
50           55           60
Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys
65           70           75           80
Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val
85           90           95
Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg
100          105          110
Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu
115          120          125
Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu
130          135          140

```

Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala
 145 150 155 160
 Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu
 165 170 175
 Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His
 180 185 190
 Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln
 195 200 205
 Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu
 210 215 220
 Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu
 225 230 235 240
 Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala
 245 250 255
 Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys
 260 265 270
 Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met
 275 280 285
 Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
 290 295 300
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe
 305 310 315 320
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 325 330 335
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 340 345 350
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 355 360 365
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 370 375 380
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 385 390 395 400
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 405 410 415
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 420 425 430
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 435 440 445
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 450 455 460
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 465 470 475 480
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 485 490 495
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 500 505 510
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 515 520 525

<210> 107

<211> 864

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 107

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgccgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgccctgctcc gggccccctg 180
 ctggcgccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
 gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
 ctccaggccc aagtcgtgct ctcttccag gctacccta ctgccgctg cgctctgctg 420
 gaggtgcaag tgctgtctgc cttgtgacag tttgggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480

gactgcttcg aggetgcctt agggagtggg gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
 tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtcttg 600
 aacagcatcc cgagctgctg ggactccctg gggcctctca aagacgatgt gctactgttg 660
 gagacacgag gccccagga caacagatcc ctctgtgcct tggaaaccag tggctgtact 720
 tcaactacca gcaaagcctc cacgagggca gctcgccttg gagagtactt actacaagac 780
 ctgcagtcag gccagtgtct gcagctatgg gacgatgact tgggagcgct atgggcctgc 840
 cccatggaca aatacatcca caag 864

<210> 108

<211> 288

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 108

Met	Pro	Val	Pro	Trp	Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu	Gly	Arg	Ser	Pro
1				5					10					15	
Val	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His
			20					25					30		
Cys	Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys
		35					40					45			
Leu	Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr
	50					55					60				
His	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys
65					70					75					80
Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp
				85				90						95	
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly
			100					105					110		
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser
	115						120					125			
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val
	130					135					140				
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr
145					150					155					160
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr
				165				170						175	
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro
		180					185						190		
Asp	Cys	Arg	Gly	Leu	Glu	Val	Trp	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Cys	Trp	Asp
	195						200					205			
Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr	Arg	Gly
	210					215					220				
Pro	Gln	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	Cys	Thr
225					230					235					240
Ser	Leu	Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	Glu	Tyr
				245				250						255	
Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp	Asp	Asp
		260					265					270			
Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	His	Lys
	275						280					285			

<210> 109

<211> 1560

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-7 и 14-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 109

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagagggc ttgtggggccc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120

```

ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggccactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgctg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgctgc ccttgtgcag tttgggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtcttg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggactccctg gggcctctca aagacgatgt gctactgttg 660
gagacacgag gccccagga caacagatcc ctctgtgcct tggaaccagc tggctgtact 720
tactaccca gcaaagcctc cacgagggca gctgccttg gagagtactt actacaagac 780
ctgcagtcag gccagtgtct gcagctatgg gacgatgact tgggagcgct atgggcctgc 840
cccattggaca aatacatcca caaggagccc aaatcttcag acaaaactca cacatgcca 900
ccgtgcccag cacctgaagc cgagggggca ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 960
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc 1020
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc 1080
aagacaaaag ccgaggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1140
gtcctgcacc aggtctgct gaattggcag gactacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1200
ctccatcctt ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1260
gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1320
ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1380
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1440
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1500
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1560

```

<210> 110

<211> 520

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-7 и 14-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 110

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130         135         140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145         150         155         160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165         170         175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180         185         190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Asp
195         200         205
Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly
210         215         220

```

```

Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr
225                230                235                240
Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr
                245                250                255
Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp
                260                265                270
Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys
                275                280                285
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                290                295                300
Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
305                310                315                320
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                325                330                335
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
                340                345                350
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                355                360                365
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                370                375                380
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
385                390                395                400
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                405                410                415
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
                420                425                430
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
                435                440                445
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                450                455                460
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
465                470                475                480
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
                485                490                495
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
                500                505                510
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                515                520

```

<210> 111

<211> 1146

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 111

```

atgctgtgctg cctgggttctt gctgtccttg gcactggggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagagggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120
ctctggggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcagggttgagg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtgctg ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgcccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggaggacccc cgcgcacacc agaacctctg gcaagccgcc 660
cgactgcgac tgcgtgacct gcagagctgg ctgctggacg caccgtgctc gctgcccgca 720
gaagcggcac tgtgtggcg ggctccgggt ggggaccctt gccagccact ggtcccaccg 780
ctttcctggg agaacgtcac tgtggaacag gttctcgagt tcccattgct gaaaggccac 840
cctaacctct gtgttcagg gaacagctcg gagaagctgc agctgcagga gtgcttgg 900
gctgactccc tggggcctct caaagacgat gtgctactgt tggagacacg agggccccag 960
gacaacagat ccctctgtgc cttggaacce agtggctgta cttcactacc cagcaaagcc 1020
tccacgaggg cagctgcct tggagagtag ttactacaag acctgcagtc agggcagtg 1080

```

ctgcagctat gggacgatga cttgggagcg ctatgggcct gccccatgga caaatacatc 1140
 cacaag 1146

<210> 112

<211> 382

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 112

Met	Pro	Val	Pro	Trp	Phe	Leu	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu	Gly	Arg	Ser	Pro
1				5					10					15	
Val	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His
		20						25					30		
Cys	Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys
		35					40					45			
Leu	Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr
		50				55					60				
His	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys
65					70					75				80	
Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp
				85				90					95		
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly
			100					105					110		
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser
		115					120					125			
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val
		130				135						140			
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr
145					150					155				160	
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr
			165					170					175		
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro
		180					185						190		
Asp	Cys	Arg	Gly	Leu	Glu	Val	Trp	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Cys	Trp	Glu
		195					200					205			
Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	Ala	Arg	Leu	Arg	Leu
	210				215					220					
Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys	Ser	Leu	Pro	Ala
225				230						235				240	
Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp	Pro	Cys	Gln	Pro
			245						250				255		
Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val	Asp	Lys	Val	Leu
		260					265						270		
Glu	Phe	Pro	Leu	Leu	Lys	Gly	His	Pro	Asn	Leu	Cys	Val	Gln	Val	Asn
	275					280						285			
Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Glu	Cys	Leu	Trp	Ala	Asp	Ser	Ser	Leu
	290				295					300					
Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr	Arg	Gly	Pro	Gln
305					310					315				320	
Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	Cys	Thr	Ser	Leu
			325						330				335		
Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly	Glu	Tyr	Leu	Leu
		340					345						350		
Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp	Asp	Asp	Asp	Leu
	355					360						365			
Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	His	Lys		
	370					375					380				

<210> 113

<211> 1842

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-7 и 11-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 113

```

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagtg ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggect ctccctgccgc 120
ctctggggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgccctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgctgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcaactgga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg ctgctctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtgctg ccttgtgtag ttgtgtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgtccct agggagtgag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggaggacccc cgcgcacacc agaactctg gcaagccgcc 660
cgactgcgac tgctgacctc gcagagctgg ctgctggacg caccgtgctc gctgcccgca 720
gaagcggcac tgtgctggcg ggctccgggt ggggaccccct gccagccact ggtcccaccg 780
ctttcctggg agaacgtcac tgtggacaag gttctcagtg tccattgct gaaaggccac 840
cctaaccctct gtgttcagggt gaacagctcg gagaagctgc agctgcagga gtgcttggg 900
gctgactccc tggggcctct caaagacgat gtgctactgt tggagacag agggccccag 960
gacaacagat ccctctgtgc cttggaaccc agtggctgta cttactacc cagcaaagcc 1020
tccacgaggg cagctcgcct tggagagtag ttactacaag acctgcagtc aggccagtgt 1080
ctgcagctat gggacgatga cttgggagcg ctatgggctt gccccatgga caaatacatc 1140
cacaaggagc ccaaatcttc agacaaaact cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa 1200
gccgaggggg caccgtcagt cttcctcttc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgatc 1260
tcccggaccc ctgaggtcac atgctgtgtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 1320
aagttaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgctggag 1380
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtgtgt agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1440
ctgaatggga aggagtacaa gtgcaaggct tccaacaaaag ccctcccatc ctccatcgag 1500
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1560
tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggct agcctgacct gcctgggtcaa aggtctctat 1620
cccagcgaca tcgcccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1680
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac 1740
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggtctctgac 1800
aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa 1842

```

<210> 114

<211> 614

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-7 и 11-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 114

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val

```

```

      130              135              140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145              150              155              160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
      165              170              175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
      180              185              190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Glu
      195              200              205
Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu
      210              215              220
Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala
      225              230              235              240
Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro
      245              250              255
Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu
      260              265              270
Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn
      275              280              285
Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu
      290              295              300
Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln
      305              310              315              320
Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu
      325              330              335
Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu
      340              345              350
Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Leu
      355              360              365
Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro
      370              375              380
Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
      385              390              395              400
Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
      405              410              415
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
      420              425              430
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
      435              440              445
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
      450              455              460
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
      465              470              475              480
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
      485              490              495
Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
      500              505              510
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
      515              520              525
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
      530              535              540
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
      545              550              555              560
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
      565              570              575
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
      580              585              590
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
      595              600              605
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      610

```

<210> 115

<211> 1524

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-13 человеческого IL-17RC, и экзоны 7-9 человеческого IL-17RA

<400> 115

```

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagc ggtcctttct 60
ctggagaggc ttgtggggccc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctccctgcgc 120
ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcagggggtg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgctg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgcctgtgct ccttgtgtag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg cacaanaacc tgactggacc gcagatcatt 780
acctgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgcccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cccgactgct actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccc ctgccagcca 1020
ctgggtccac cgctttcttg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 1080
ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
gagtgtctgt gggctggcag cctttgggat cccaacatca ctgtggagac cttggacaca 1200
cagcatctgc gactggactt caccctgtgg aatgaatcca cccctacca ggtcctgctg 1260
gaaagtcttc ccgactcaga gaaccacagc tgctttgatg tcgttaaaca aatatttgcg 1320
cccaggcaag aagaattcca tcagcgagct aatgtcacat tcaacttaag caagtttcac 1380
tggtgctgcc atcaccacgt gcaggtccag cccttcttca gcagctgcct aaatgactgt 1440
ttgagacacg ctgtgactgt gccctgccc gtaatctcaa ataccacagt tcccaagcca 1500
gttcgagact acattcccct gtgg 1524

```

<210> 116

<211> 508

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-13 человеческого IL-17RC, и экзоны 7-9 человеческого IL-17RA

<400> 116

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1           5           10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
      20           25           30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
      35           40           45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
      50           55           60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
      65           70           75           80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
      85           90           95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
      100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
      115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
      130          135          140

```

Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
 145 150 155 160
 Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
 165 170 175
 Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
 180 185 190
 Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
 195 200 205
 Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
 210 215 220
 Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Gln Gly Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
 245 250 255
 Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
 260 265 270
 Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
 275 280 285
 Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
 290 295 300
 Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
 305 310 315 320
 Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp
 325 330 335
 Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val
 340 345 350
 Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys
 355 360 365
 Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp
 370 375 380
 Ala Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr Val Glu Thr Leu Asp Thr
 385 390 395 400
 Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr Leu Trp Asn Glu Ser Thr Pro Tyr
 405 410 415
 Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser Glu Asn His Ser Cys Phe
 420 425 430
 Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg Gln Glu Glu Phe His Gln
 435 440 445
 Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys Phe His Trp Cys Cys His
 450 455 460
 His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser Ser Cys Leu Asn Asp Cys
 465 470 475 480
 Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro Val Ile Ser Asn Thr Thr
 485 490 495
 Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro Leu Trp
 500 505

<210> 117

<211> 2220

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-13 человеческого IL-17RC, и экзоны 7-9 человеческого IL-17RA, и Fc5

<400> 117

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcaactgggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagaggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctccctgccgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgccctgctcc gggccccgtg 180
 ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
 gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360

```

ctccaggccc aagtcgtgct ctcttccag gcctacccta ctgccgctg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtgctg ccttgtgcag tttgggtcagt ctgtgggctc tgtgggtatat 480
gactgcttcg aggtgtccct agggagtgcg gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcaggggggct cgaagtcttg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg ccaaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cccgactgcg actgtgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggtcccg gtggggaccc ctgccagcca 1020
ctgggtccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttccattg 1080
ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
gagtgtctgt gggctggcag cctttgggat cccaacatca ctgtggagac cttggacaca 1200
cagcatctgc gagtggactt caccctgtgg aatgaatcca cccctacca ggtcctgctg 1260
gaaagtttct ccgactcaga gaaccacagc tgctttgatg tcgttaaaca aatatttgcg 1320
cccaggcaag aagaattcca tcagcgagct aatgtcacat tactctaaag caagtttcac 1380
tgggtgctgcc atcaccacgt gcaggtccag ccttcttcca gcagctgcct aaatgactgt 1440
ttgagacacg ctgtgactgt gccctgcccc gtaatctcaa ataccacagt tcccaagcca 1500
gttgacagct acattcccct gtgggagccc aaatcttcag acaaaactca cacatgcccc 1560
ccgtgcccag cacctgaagc cgagggggca ccgtcagtct tcctcttccc ccaaaaaccc 1620
aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc 1680
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1740
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 1800
gtcctgcacc aggtctgggt gaattggcaag gattacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1860
ctcccatact ccatacgagaa aaccatctcc aaagccaaaag ggcagccccg agaaccacag 1920
gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1980
ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 2040
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 2100
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 2160
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2220

```

<210> 118

<211> 740

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-13 человеческого
IL-17RC, и экзоны 7-9 человеческого IL-17RA, и Fc5

<400> 118

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
  1           5           10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
      20           25           30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
      35           40           45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
      50           55           60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
      65           70           75           80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
      85           90           95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
      100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
      115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
      130          135          140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
      145          150          155          160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr

```

					165					170					175
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro
			180					185					190		
Asp	Cys	Arg	Gly	Leu	Glu	Val	Trp	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Cys	Trp	Ala
		195					200					205			
Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	Val
	210					215					220				
Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	Asn
225				230					235						240
Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	Gly
			245						250					255	
Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	Cys
		260						265					270		
Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	Cys
	275						280					285			
Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	Ala
	290					295					300				
Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys
305				310						315					320
Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp
			325						330					335	
Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val
		340						345					350		
Asp	Lys	Val	Leu	Glu	Phe	Pro	Leu	Leu	Lys	Gly	His	Pro	Asn	Leu	Cys
	355					360						365			
Val	Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu	Trp
	370					375					380				
Ala	Gly	Ser	Leu	Trp	Asp	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Glu	Thr	Leu	Asp	Thr
385				390						395					400
Gln	His	Leu	Arg	Val	Asp	Phe	Thr	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Pro	Tyr
			405						410					415	
Gln	Val	Leu	Leu	Glu	Ser	Phe	Ser	Asp	Ser	Glu	Asn	His	Ser	Cys	Phe
		420						425					430		
Asp	Val	Val	Lys	Gln	Ile	Phe	Ala	Pro	Arg	Gln	Glu	Glu	Phe	His	Gln
	435					440						445			
Arg	Ala	Asn	Val	Thr	Phe	Thr	Leu	Ser	Lys	Phe	His	Trp	Cys	Cys	His
	450					455					460				
His	His	Val	Gln	Val	Gln	Pro	Phe	Phe	Ser	Ser	Cys	Leu	Asn	Asp	Cys
465				470					475					480	
Leu	Arg	His	Ala	Val	Thr	Val	Pro	Cys	Pro	Val	Ile	Ser	Asn	Thr	Thr
			485						490					495	
Val	Pro	Lys	Pro	Val	Ala	Asp	Tyr	Ile	Pro	Leu	Trp	Glu	Pro	Lys	Ser
		500						505					510		
Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu

```

        675              680              685
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
    690              695              700
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
705              710              715              720
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        725              730              735
Ser Pro Gly Lys
        740

```

<210> 119
 <211> 1500
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Сигнальный пептид мышиноного IL-17RA и экзоны 1-6
 мышиноного IL-17RA, экзоны 8-13 человеческого IL-17RC, и
 экзоны 7-9 мышиноного IL-17RA

```

<400> 119
atggcgattc ggcgctgctg gccacgggtc gtccccgggc ccgcgctggg atggctgctt 60
ctgctgctga acgttctggc cccggggccgc gcctccccgc gcctcctcga cttccccggt 120
ccggtctcgcg cgcaggaggg gctgagctgc agagtcaaga atagtacttg tctggatgac 180
agctggatcc acccaaaaaa cctgaccccg tcttcccca aaacatcta tatcaatctt 240
agtgtttcct ctaccagca cggagaatta gtccctgtgt tgcattgtta gtggaccctg 300
cagacagatg ccagcatcct gtacctcgag ggtgcagagc tgtccgtcct gcagctgaac 360
accaatgagc ggctgtgtgt caagttccag tttctgtcca tgctgcagca tcaccgtaag 420
cgggtggcggg tttccttcag ccactttgtg gtagatcctg gccaggagta tgaagtgact 480
gttcaccacc tgccgaagcc catccctgat ggggacccaa accacaaatc caagatcatc 540
tttgtgcctg actgtgagga cagcaagatg aagatgacta cctcatgcgt gagctcagcc 600
ctgccctggc tcaacgtgtc agcagatggg gacaacgtgc atctggttct gaatgtctct 660
gaggagcagc acttcggcct ctccctgtac tggaatcagg tccagggccc cccaaaaccc 720
cgggtggcaca aaaacctgac tggaccgcag atcattacct tgaaccacac agacctggtt 780
ccctgcctct gtattcaggt gtggcctctg gaacctgact ccgttaggac gaacatctgc 840
cccttcaggg aggacccccg cgcacaccag aacctctggc aagccgcccg actgcgactg 900
ctgacctctg agagctggct gctggacgca ccgtgctcgc tgcccgcaga agcggcactg 960
tgctggcggg ctccgggttg ggacccctgc cagccactgg tcccaccgct ttccctgggag 1020
aacgtcactg tggacaaggt tctcgagttc ccattgctga aaggccaccc taacctctgt 1080
gttcaggtga acagctcgga gaagctgcag ctgcaggagt gcttggtggg tggcagcctt 1140
tggtatccca acatcactgt ggagaccttg gacacacagc atctgcgagt ggacttcacc 1200
ctgtggaatg aatccacccc ctaccaggtc ctgctggaat gtttctccga ctacagagaac 1260
cacagctgct ttgatgtcgt taaacaaata tttgcgcccc ggcaagaaga attccatcag 1320
cgagctaatt tcacattcac tctaagcaag tttcactggt gctgccatca ccacgtgcag 1380
gtccagccct tcttcagcag ctgcctaaat gactgtttga gacacgctgt gactgtgccc 1440
tgcccagtaa tctcaaatc cacagttccc aagccagttg cagactacat tcccctgtgg 1500

```

<210> 120
 <211> 500
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Сигнальный пептид мышиноного IL-17RA и экзоны 1-6
 мышиноного IL-17RA, экзоны 8-13 человеческого IL-17RC, и
 экзоны 7-9 мышиноного IL-17RA

```

<400> 120
Met Ala Ile Arg Arg Cys Trp Pro Arg Val Val Pro Gly Pro Ala Leu
  1              5              10              15
Gly Trp Leu Leu Leu Leu Asn Val Leu Ala Pro Gly Arg Ala Ser
        20              25              30

```

Pro Arg Leu Leu Asp Phe Pro Ala Pro Val Cys Ala Gln Glu Gly Leu
 35 40 45
 Ser Cys Arg Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50 55 60
 Pro Lys Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asn Ile Tyr Ile Asn Leu
 65 70 75 80
 Ser Val Ser Ser Thr Gln His Gly Glu Leu Val Pro Val Leu His Val
 85 90 95
 Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Lys
 115 120 125
 Phe Gln Phe Leu Ser Met Leu Gln His His Arg Lys Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Ser Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Gly Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Lys
 165 170 175
 Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
 180 185 190
 Thr Thr Ser Cys Val Ser Ser Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala
 195 200 205
 Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His
 210 215 220
 Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His
 245 250 255
 Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro
 260 265 270
 Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala
 275 280 285
 His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln
 290 295 300
 Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu
 305 310 315 320
 Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro
 325 330 335
 Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu
 340 345 350
 Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys
 355 360 365
 Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn
 370 375 380
 Ile Thr Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp Phe Thr
 385 390 395 400
 Leu Trp Asn Glu Ser Thr Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser
 405 410 415
 Asp Ser Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala
 420 425 430
 Pro Arg Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu
 435 440 445
 Ser Lys Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe
 450 455 460
 Phe Ser Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro
 465 470 475 480
 Cys Pro Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr
 485 490 495
 Ile Pro Leu Trp
 500

<210> 121

<211> 2196

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид мышинного IL-17RA и экзоны 1-6

мышинного IL-17RA, экзоны 8-13 человеческого IL-17RC, и
экзоны 7-9 мышинного IL-17RA и Fc5

<400> 121

```

atggcgattc ggcgctgctg gccacgggtc gtccccgggc ccgcgctggg atggctgctt 60
ctgctgctga acgttctggc cccggggccgc gcctccccgc gcctcctcga cttccccggc 120
ccggtctgcg cgcaggaggg gctgagctgc agagtcaaga atagtacttg tctggatgac 180
agctggatcc accccaaaaa cctgaccccg tcttcccaaa aaaacatcta tatcaatctt 240
agtgtttcct ctaccagca cggagaatta gtccctgtgt tgcattgtga gtggaccctg 300
cagacagatg ccagcatcct gtacctcgag ggtgcagagc tgtccgtcct gcagctgaac 360
accaatgagc ggctgtgtgt caagttccag tttctgtcca tgctgcagca tcaccgtaag 420
cggtggcggt tttccttcag ccactttgtg gtagatcctg gccaggagta tgaagtgact 480
gttcaccacc tgccgaagcc catccctgat ggggacccaa accacaaatc caagatcatc 540
tttgtgcctg actgtgagga cagcaagatg aagatgacta cctcatgcgt gagctcagcc 600
ctgccctggc tcaacgtgtc agcagatggt gacaacgtgc atctggttct gaatgtctct 660
gaggagcagc acttcggcct ctccctgtac tggaatcagg tccaggggcc cccaaaaccc 720
cggtggcaca aaaacctgac tggaccgcag atcattacct tgaaccacac agacctgggt 780
ccctgcctct gtattcaggt gtggcctctg gaacctgact ccgttaggac gaacatctgc 840
cccttcaggg aggacccccc cgcacaccag aacctctggc aagccgcccg actgcgactg 900
ctgaccctgc agagctggct gctggacgca ccgtgctcgc tgcccgcaga agcggcactg 960
tgctggcggg ctccgggtgg ggacccctgc cagccactgg tcccaccgct ttcctgggag 1020
aacgtcactg tggacaaggt tctcgagttc ccattgctga aaggccaccc taacctctgt 1080
gttcagggtg acagctcgga gaagctgcag ctgcaggagt gcttgtgggc tggcagcctt 1140
tgggatccca acatcactgt ggagaccttg gacacacagc atctgcgagt ggacttcacc 1200
ctgtggaatg aatccacccc ctaccaggtc ctgctggaag gtttctccga ctcagagaac 1260
cacagctgct ttgatgtcgt taaacaaata tttgcgcccga ggcaagaaga attccatcag 1320
cgagctaatt tcacattcac tctaagcaag tttcactggt gctgccatca ccacgtgcag 1380
gtccagccct tcttcagcag ctgcctaaat gactgtttga gacacgctgt gactgtgccc 1440
tgcccagtaa tctcaaatac cacagttccc aagccagttg cagactacat tcccctgtgg 1500
gagcccaaat cttcagacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccgacacc tgaagccgag 1560
ggggcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 1620
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 1680
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagcccg gaggagcag 1740
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1800
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc catcctccat cgagaaaacc 1860
atctccaaag ccaaagggca gcccagagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1920
gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1980
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2040
cccgtgctgg actccgacgg ctcttctctc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2100
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 2160
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2196

```

<210> 122

<211> 2196

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид мышинного IL-17RA и экзоны 1-6

мышинного IL-17RA, экзоны 8-13 человеческого IL-17RC, и
экзоны 7-9 мышинного IL-17RA и Fc5

<400> 122

```

Ala Thr Gly Gly Cys Gly Ala Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Cys Thr
 1           5           10           15
Gly Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Gly Gly Thr Cys Gly Thr
      20           25           30
Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly
      35           40           45

```

Gly Gly Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys
 50 55 60
 Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Thr Cys Thr Gly Gly Cys
 65 70 75 80
 Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys
 85 90 95
 Cys Cys Gly Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Gly Ala Cys Thr
 100 105 110
 Thr Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Thr Cys Thr Gly
 115 120 125
 Cys Gly Cys Gly Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Gly
 130 135 140
 Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Ala Gly Ala
 145 150 155 160
 Ala Thr Ala Gly Thr Ala Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala
 165 170 175
 Thr Gly Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys Cys Ala Cys
 180 185 190
 Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys
 195 200 205
 Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Ala
 210 215 220
 Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr Ala Thr Cys Ala Ala Thr Cys Thr Thr
 225 230 235 240
 Ala Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys
 245 250 255
 Ala Gly Cys Ala Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Gly Thr
 260 265 270
 Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Cys Ala Thr Gly Thr Thr
 275 280 285
 Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala
 290 295 300
 Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys Cys Thr
 305 310 315 320
 Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Gly Ala Gly Gly Gly Thr Gly Cys Ala
 325 330 335
 Gly Ala Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys
 340 345 350
 Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Gly Ala
 355 360 365
 Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Cys Ala Ala Gly
 370 375 380
 Thr Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala
 385 390 395 400
 Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Gly
 405 410 415
 Thr Ala Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr
 420 425 430
 Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Thr Thr Thr Gly
 435 440 445
 Thr Gly Gly Thr Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala
 450 455 460
 Gly Gly Ala Gly Thr Ala Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr
 465 470 475 480
 Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Ala
 485 490 495
 Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Gly
 500 505 510
 Gly Gly Ala Cys Cys Cys Ala Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Ala
 515 520 525
 Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Thr Thr Thr Gly
 530 535 540
 Thr Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Gly Ala
 545 550 555 560

Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly
 565 570 575
 Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Cys Gly Thr Gly Ala
 580 585 590
 Gly Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly
 595 600 605
 Gly Cys Thr Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala
 610 615 620
 Gly Ala Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Cys
 625 630 635 640
 Ala Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr
 645 650 655
 Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys
 660 665 670
 Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr
 675 680 685
 Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala
 690 695 700
 Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Cys Cys Cys
 705 710 715 720
 Cys Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys
 725 730 735
 Thr Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Gly Cys Ala Gly Ala Thr
 740 745 750
 Cys Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys
 755 760 765
 Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Cys Cys Thr
 770 775 780
 Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Thr Ala Thr Thr Cys Ala Gly Gly Thr
 785 790 795 800
 Gly Thr Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Cys Thr
 805 810 815
 Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Thr Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala
 820 825 830
 Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly
 835 840 845
 Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Cys Gly Cys Ala
 850 855 860
 Cys Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys
 865 870 875 880
 Ala Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly
 885 890 895
 Ala Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly
 900 905 910
 Ala Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Gly
 915 920 925
 Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Cys Thr Cys Gly Cys Thr Gly Cys Cys
 930 935 940
 Cys Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Thr Gly
 945 950 955 960
 Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly
 965 970 975
 Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala
 980 985 990
 Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly
 995 1000 1005
 Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Ala Cys Gly
 1010 1015 1020
 Thr Cys Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr
 1025 1030 1035 1040
 Thr Cys Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Thr Thr Gly
 1045 1050 1055
 Cys Thr Gly Ala Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Ala
 1060 1065 1070

Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Cys Ala Gly Gly Thr
 1075 1080 1085
 Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly
 1090 1095 1100
 Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr
 1105 1110 1115 1120
 Gly Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Cys Ala Gly
 1125 1130 1135
 Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Thr Cys Cys Cys Ala Ala Cys
 1140 1145 1150
 Ala Thr Cys Ala Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Thr
 1155 1160 1165
 Thr Gly Gly Ala Cys Ala Cys Ala Cys Ala Gly Cys Ala Thr Cys Thr
 1170 1175 1180
 Gly Cys Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys
 1185 1190 1195 1200
 Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Cys Cys Ala
 1205 1210 1215
 Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr
 1220 1225 1230
 Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Cys Thr Cys Cys
 1235 1240 1245
 Gly Ala Cys Thr Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala
 1250 1255 1260
 Gly Cys Thr Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Thr Gly Thr Cys Gly Thr
 1265 1270 1275 1280
 Thr Ala Ala Ala Cys Ala Ala Ala Thr Ala Thr Thr Thr Gly Cys Gly
 1285 1290 1295
 Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr
 1300 1305 1310
 Thr Cys Cys Ala Thr Cys Ala Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Ala Ala
 1315 1320 1325
 Thr Gly Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Ala
 1330 1335 1340
 Ala Gly Cys Ala Ala Gly Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr
 1345 1350 1355 1360
 Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Gly Thr
 1365 1370 1375
 Gly Cys Ala Gly Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys
 1380 1385 1390
 Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Ala Ala
 1395 1400 1405
 Ala Thr Gly Ala Cys Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala
 1410 1415 1420
 Cys Gly Cys Thr Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Cys Cys Cys
 1425 1430 1435 1440
 Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Ala Thr Cys Thr Cys Ala Ala
 1445 1450 1455
 Ala Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Ala
 1460 1465 1470
 Gly Cys Cys Ala Gly Thr Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys
 1475 1480 1485
 Ala Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Cys
 1490 1495 1500
 Cys Cys Ala Ala Ala Thr Cys Thr Thr Cys Ala Gly Ala Cys Ala Ala
 1505 1510 1515 1520
 Ala Ala Cys Thr Cys Ala Cys Ala Cys Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala
 1525 1530 1535
 Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly
 1540 1545 1550
 Ala Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys
 1555 1560 1565
 Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys
 1570 1575 1580

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Gly
 1585 1590 1595 1600
 Ala Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys Thr Cys
 1605 1610 1615
 Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys
 1620 1625 1630
 Ala Cys Ala Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly
 1635 1640 1645
 Ala Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Gly Ala Ala Gly Ala
 1650 1655 1660
 Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys
 1665 1670 1675 1680
 Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly
 1685 1690 1695
 Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala
 1700 1705 1710
 Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Gly
 1715 1720 1725
 Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala
 1730 1735 1740
 Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly Thr Gly Thr
 1745 1750 1755 1760
 Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys
 1765 1770 1775
 Gly Thr Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr
 1780 1785 1790
 Gly Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala
 1795 1800 1805
 Gly Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys
 1810 1815 1820
 Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Cys
 1825 1830 1835 1840
 Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly Ala Ala
 1845 1850 1855
 Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys
 1860 1865 1870
 Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly
 1875 1880 1885
 Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys
 1890 1895 1900
 Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Gly
 1905 1910 1915 1920
 Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala
 1925 1930 1935
 Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys
 1940 1945 1950
 Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys
 1955 1960 1965
 Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala
 1970 1975 1980
 Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala
 1985 1990 1995 2000
 Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly
 2005 2010 2015
 Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala
 2020 2025 2030
 Cys Cys Ala Cys Gly Cys Cys Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Thr
 2035 2040 2045
 Gly Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys
 2050 2055 2060
 Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Ala
 2065 2070 2075 2080
 Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala
 2085 2090 2095

Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly
 2100 2105 2110
 Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala Thr
 2115 2120 2125
 Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Gly Ala
 2130 2135 2140
 Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys
 2145 2150 2155 2160
 Thr Ala Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys
 2165 2170 2175
 Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly
 2180 2185 2190
 Thr Ala Ala Ala
 2195

<210> 123

<211> 1272

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-6 человеческого
 IL-17RC, и Fc5

<400> 123

```

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcactggggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
ctggagagggc ttgtgggggcc tcaggacgct acccactgct ctccggggcct ctccctgccgc 120
ctctggggaca gtgacataact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgctg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtgctc ccttgtgcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtgttatat 480
gactgcttcg aggtgcccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgagc ccaaactctt agacaaaact 600
cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa gccgaggggg caccgtcagt ctccctcttc 660
ccccaaaaa ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtgggtg 720
gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 780
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcggggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtgggtc 840
agcgtcctca cgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaagggtc 900
tccaacaaaag ccctcccatc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 960
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccagggtc 1020
agcctgacct gccgtgtcaa aggccttctat ccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1080
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacgggtcc 1140
ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1200
tcattgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1260
tctccgggta aa 1272

```

<210> 124

<211> 424

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-6 человеческого
 IL-17RC, и Fc5

<400> 124

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1 5 10 15
 Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
 20 25 30
 Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys

<210> 125
<211> 1794
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

<220>
<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-6 и 11-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 125
atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcactgggcc gaagcccagt ggtcctttct 6
ctggagagggc ttgtggggcc tcaggacgct acccaactgct ctccgggcct ctccctgcgc 1
ctctggggaca gtgacataact ctgcctgcct ggggacatct tgccctgctcc gggccccgtg 1

```

ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggccactggga agagcctgaa 300
gatgaggaaa agtttggagg agcagctgac tcagggttgagg agagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgctg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtgctg ccttgtgtag tttggtcagt ctgtgggctc tgtgggtatat 480
gactgcttcg aggtgcccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgacc ccgcgcgaca ccagaacctc 600
tggcaagccg cccgactgag actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 660
tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccc ctgccagcca 720
ctgggtccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 780
ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 840
gagtgttgtt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 900
cgaggccccc aggacaacag atccctctgt gccttggaa ccaagtggctg tacttacta 960
cccgaaaag cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1020
tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1080
gacaaataca tccacaagga gcccaaactc tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1140
ccagcacctg aagccgaggg ggcaccgtca gtcttcctct tcccccaaa acccaaggac 1200
acctcatga tctcccgac cctgaggtc acatgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 1260
gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1320
aagccgctgg agggagcagta caacagcagc tacctgttgg tcagcgtcct caccgtcctg 1380
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgaagg tctccaacaa agccctccca 1440
tctcccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1500
acctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggctc 1560
aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagggtggga gcaatgggca gccggagaa 1620
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctc ctacagcaag 1680
ctcacctgtg acaagagcag gtggcagcag gggaaactgt tctcatgtct cgtgatgcat 1740
gaggtctctg acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1794

```

<210> 126

<211> 598

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-6 и 11-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 126

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130         135         140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145         150         155         160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165         170         175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180         185         190
Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu
195         200         205

```

Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala
 210 215 220
 Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro
 225 230 235 240
 Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu
 245 250 255
 Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn
 260 265 270
 Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu
 275 280 285
 Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln
 290 295 300
 Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu
 305 310 315 320
 Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu
 325 330 335
 Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Leu
 340 345 350
 Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro
 355 360 365
 Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 370 375 380
 Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 385 390 395 400
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 405 410 415
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 420 425 430
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 435 440 445
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 450 455 460
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 465 470 475 480
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 485 490 495
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 500 505 510
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 515 520 525
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 530 535 540
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 545 550 555 560
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 565 570 575
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 580 585 590
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 595

<210> 127

<211> 1515

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-6 и 14-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 127

atgcctgtgc cctggttctt gctgtccttg gcaactgggcc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagagggc ttgtggggcc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgcccgc 120

```

ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgctgtctcc gggccccgtg 180
ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggccactggga agagcctgaa 300
gatgagggaaa agtttgagg agcagctgac tcagggggtg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgtctgc cttgtgagc tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggctgccct agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact ccctggggcc tctcaaagac 600
gatgtgctac tgttgagag acgaggcccc caggacaaca gatccctctg tgccttgga 660
cccagtggct gtacttcact acccagcaaa gcctccacga ggcagctcg ccttgagag 720
tacttactac aagacctgca gtcaggccag tgtctgcagc tatgggacga tgacttgga 780
gcgctatggg cctgccccat ggacaaatac atccacaagg agcccaaatac ttcagacaaa 840
actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaagccgagg gggcacctgc agtcttctc 900
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg 960
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaaattca actggtacgt ggacggcgtg 1020
gaggtgcata atgccaagac aaagccgagg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1080
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgaag 1140
gtctccaaca aagccctccc atctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1200
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1260
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1320
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgctc ccgtgctgga ctccgacggc 1380
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1440
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggtctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1500
ctgtctccgg gtaaa 1515

```

<210> 128

<211> 505

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RC и экзоны 1-6 и 14-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 128

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130          135          140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145          150          155          160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165          170          175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180          185          190
Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg
195          200          205
Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys
210          215          220
Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu

```

225					230					235					240	
Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp	Asp	
				245					250					255		
Asp	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile	His	
				260					265					270		
Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
				275					280					285		
Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
				290					295					300		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
				305					310					315		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				325					330					335		
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
				340					345					350		
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
				355					360					365		
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
				370					375					380		
Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
				385					390					395		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	
				405					410					415		
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
				420					425					430		
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
				435					440					445		
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
				450					455					460		
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
				465					470					475		
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				485					490					495		
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
				500					505							

<210> 129
<211> 1335
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА) пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности и экзоны 8-13 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 129							
atggatgcaa	tgaagagagg	gctctgctgt	gtgctgctgc	tgtgtggcgc	cgtcttcggt	60	
tgcgtcagcc	aggaaatcca	tgccgagttg	agacgcttcc	gtagagccct	gccctggctc	120	
aacgtgtcag	cataggttga	caacgtgcat	ctggttctga	atgtctctga	ggagcagcac	180	
ttcgcctct	cctgttactg	gaatcaggtc	cagggcctcc	caaaaccccg	gtggcacaaa	240	
aacctgactg	gaccgcagat	cattaccttg	aaccacacag	aaactggttc	ctgcctctgt	300	
attcaggtgt	ggcctctgga	acctgactcc	gttaggacga	acatctgccc	cttcagggag	360	
gacccccgcg	cacaccagaa	cctctggcaa	gcgcctcgac	tcgactgct	gacctgag	420	
agctggctgc	tggacgcacc	gtgctcgctg	ccgcagaaag	cggcactgtg	ctggcggggt	480	
cgggtggggg	accctgtcca	gccactggtc	ccacgccttt	cctgggagaa	cgtcactgtg	540	
gacaaggttc	tcgagttccc	attgctgaaa	ggccacccta	acctctgtgt	tcaggtgaac	600	
agctcggaga	agctgcagct	gcaggagtgc	ttgtgggctg	agcccaaatc	ttcagacaaa	660	
actcacacat	gccaccgtg	cccagcacct	gaagccgagg	gggcaccgtc	agtcttcctc	720	
ttccccccaa	aaccccaagg	caccctcatg	atctcccgga	cccttgaggt	cacatgcgtg	780	
gtggttgacg	tgagccacga	agacctgag	gtcaagttca	acctgtaggt	ggacggcgctg	840	
gaaggtcata	atgccaaagc	aaaagccgcg	gaagagcagt	acaacagcac	taccatgtgt	900	

```

gtcagcgctcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcagg 960
gtctccaaca aagccctccc atcctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgaggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gtaaa 1335

```

<210> 130

<211> 445

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> ОПТИМИЗИРОВАННЫЙ ПЛАЗМИНОГЕННЫЙ АКТИВАТОР ТКАНИ (отРА)
 пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности
 и экзоны 8-13 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 130

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1          5          10          15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
20          25          30
Phe Arg Arg Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn
35          40          45
Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser
50          55          60
Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys
65          70          75          80
Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val
85          90          95
Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg
100         105         110
Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu
115         120         125
Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu
130         135         140
Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala
145         150         155         160
Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu
165         170         175
Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His
180         185         190
Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln
195         200         205
Glu Cys Leu Trp Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
210         215         220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
225         230         235         240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245         250         255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260         265         270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275         280         285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290         295         300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305         310         315         320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325         330         335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

```

Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
		340						345					350		
		355					360					365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
		370				375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				405					410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
		435					440					445			

<210> 131

<211> 1299

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (otPA)
пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности и экзоны 8-10 и 14-16
человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 131

atggtatgcaa	tgaagagagg	gctctgctgt	gtgctgctgc	tgtgtggcgc	cgtcttcggt	60
tcgctcagcc	aggaaatcca	tgccgagttg	agacgcttcc	gtagagccct	gccctggctc	120
aacgtgtcag	cagatggtga	caacgtgcat	ctggttctga	atgtctctga	ggagcagcac	180
ttcggcctct	ccctgtactg	gaatcagggtc	cagggccccc	caaaaccccc	gtggcacaaa	240
aacctgactg	gacgcagat	cattactctg	aaccacacag	acctggttcc	cttccctctg	300
attcagggtg	ggccctctga	actctgactcc	gttaggacga	acatctgcc	cttcagggag	360
gactccctgg	ggcctctcaa	agacgatgtg	ctactgttgg	agacacgagg	ccccaggac	420
aacagatccc	tctgtgcctt	ggaaccagt	ggctgtactt	cactaccag	caaagcctcc	480
acgagggcag	ctcgcccttg	agagtactta	ctacaagacc	tgcagttagg	ccagtgtctg	540
cagctatggg	acgatgactt	gggagcgcta	ttggcctgcc	ccatggacaa	atacatccac	600
aaggagccca	aatcttcaga	caaaactcac	acatgccacc	cgtgccagc	acctgaagcc	660
gagggggcac	cgtcagtctt	cctcttcccc	ccaaaaccca	aggacacct	catgatctcc	720
cggacccttg	aggtcacatg	cgtggtggtg	gacgtgagcc	acgaagacc	tgaggtcaag	780
ttcaactgg	acgtggacgg	cgtggagggtg	cataatgcc	agacaaagcc	gcgggaggag	840
cagtacaaca	gcacgtactg	tgtggtcagc	gtcctcaccg	tcttgacca	ggactggctg	900
aatggcaagg	agtcaactg	caaggtctcc	aacaaagccc	tccatcctc	catcgagaaa	960
accatctcca	agaccaaagg	cgagcccga	gaaccacagg	gttacacct	gccccatcc	1020
cgggatgagc	tgaccaagaa	ccagggtcagc	ctgacctgcc	tggtcaaagg	cttctatccc	1080
agcgacatcg	ccgtggagtg	ggagagcaat	gggcagccgg	agaacaacta	caagaccacg	1140
cctcccgtgc	tggactccga	cggctccttc	ttcctctaca	gcaagctcac	cgtggacaag	1200
agcaggtggc	agcaggggaa	cgtcttctca	tgtccgtga	tgcattaggc	tctgcacaac	1260
cactacacgc	agaaagacct	ctccctgtct	cgggataaa			129

<210> 132

<211> 433

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

$\langle 220 \rangle$

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (otPA)
пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности и экзоны 8-10 и 14-16
человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 132

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1 5 10 15

Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
 20 25 30
 Phe Arg Arg Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn
 35 40 45
 Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser
 50 55 60
 Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys
 65 70 75 80
 Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val
 85 90 95
 Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg
 100 105 110
 Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp
 115 120 125
 Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu
 130 135 140
 Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser
 145 150 155 160
 Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala
 180 185 190
 Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 195 200 205
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro
 210 215 220
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 225 230 235 240
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 245 250 255
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 260 265 270
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 275 280 285
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 290 295 300
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 305 310 315 320
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 325 330 335
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 340 345 350
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 355 360 365
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 370 375 380
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 385 390 395 400
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 405 410 415
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 420 425 430
 Lys

<210> 133

<211> 1056

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

 <223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА)
 пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности

и экзоны 8-10 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 133
 atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcgtt 60
 tcgctcagcc aggaatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagagccct gccctggctc 120
 aacgtgtcag cagatggtga caacgtgcat ctggttctga atgtctctga ggagcagcac 180
 ttcggcctct ccctgtactg gaatcaggtc cagggccccc caaaaccccg gtggcacaaa 240
 aacctgactg gaccgcagat cattaccttg aaccacacag acctggttcc ctgcctctgt 300
 attcagggtg ggcctctgga acctgactcc gttaggacga acatctgccc cttcagggag 360
 gagcccaaat cttcagacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgag 420
 ggggcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 480
 acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 540
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 600
 tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctgggtgaat 660
 ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc catctccat cgagaaaacc 720
 atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 780
 gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 840
 gacatcgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 900
 cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 960
 aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1020
 tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1056

<210> 134

<211> 352

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА)
 пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности
 и экзоны 8-10 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 134

Met	Asp	Ala	Met	Lys	Arg	Gly	Leu	Cys	Cys	Val	Leu	Leu	Leu	Cys	Gly
1				5					10					15	
Ala	Val	Phe	Val	Ser	Leu	Ser	Gln	Glu	Ile	His	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg
			20					25					30		
Phe	Arg	Arg	Ala	Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn
			35				40					45			
Val	His	Leu	Val	Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser
			50			55					60				
Leu	Tyr	Trp	Asn	Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys
65				70						75				80	
Asn	Leu	Thr	Gly	Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val
			85					90					95		
Pro	Cys	Leu	Cys	Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg
			100					105				110			
Thr	Asn	Ile	Cys	Pro	Phe	Arg	Glu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr
			115				120					125			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser
			130			135					140				
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
145				150						155				160	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
			165						170				175		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
			180				185						190		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
			195				200					205			
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
			210			215					220				
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr

```

225          230          235          240
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
          245          250          255
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
          260          265          270
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
          275          280          285
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
          290          295          300
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
305          310          315          320
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
          325          330          335
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
          340          345          350

```

<210> 135

<211> 1080

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА)
 пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности
 и экзоны 11-13 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 135

```

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcggt 60
tcgctcagcc aggaaatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagagaccc ccgcgcacac 120
cagaacctct ggcaagccgc ccgactgcga ctgctgaccc tgcaagagctg gctgctggac 180
gcaccgtgct cgctgcccgc agaagcggca ctgtgctggc gggctccggg tggggacccc 240
tgccagccac tgggtcccacc gctttcctgg gagaacgtca ctgtggacaa ggttctcgag 300
ttccattgct tgaagggcca ccctaacctc tgtgttcagg tgaacagctc ggagaagctg 360
cagctgcagg agtgcttggt ggctgagccc aaatcttcag acaaaactca cacatgcccc 420
ccgtgcccag cacctgaagc cgagggggca ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc 480
aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc 540
cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 600
aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 660
gtcctgcacc aggaactggc gaatggcaag gactacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 720
ctcccatcct ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 780
gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 840
ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 900
gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 960
agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1020
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1080

```

<210> 136

<211> 360

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА)
 пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности
 и экзоны 11-13 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 136

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1          5          10          15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg

```

<210> 137
<211> 1164
<212> DNA
<213> Синтетическая последовательность

<220>
<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (otPA) пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности и экзоны 7-10 человеческого IL-17RC, и Fc5

```
<400> 137
atggatcga tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgt tgtgtggcgc cgtcttcggt 60
tcgctcagcc aggaaatcca tcccgagitt agacgcttcc gtagaggcag cctgtgggag 120
cccaacatca ccgtggagac cctggaggcc caccagctgc gtgtgagctt caccctgtgg 180
aacgaatcta ccattacca gatcctgctg accagtttcc cgcacatgga gaaccacagt 240
tgctttgagc acatgcacca catacctcgc ccagaccag aagaaattcca ccagcgatcc 300
aacctcacac tcactctacg caaccttaaa gggtgctgtc gccaccaagg ccgatatccg 360
ccctcttcca ggaactgcct caatgactgc ctacagacct ccgcgactgt ttcttcccc 420
```

```

gaaatgccag acactccaga accaattccg gactacatgc ccctgtggga gcccaaattct 480
tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aagccgaggg ggcaccgtca 540
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 600
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 660
gacggcggtg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 720
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 780
aagtgcaggg tctccaacaa agccctccca tcttccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 840
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 900
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctgggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 960
gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1020
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1080
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag 1140
agcctctccc tgtctccggg taaa 1164

```

<210> 138

<211> 388

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Оптимизированный плазминогенный активатор ткани (отРА)
 пре-про (pre-pro) сигнальной последовательности
 и экзоны 7-10 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 138

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1      5      10      15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
20     25     30
Phe Arg Arg Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr Val Glu Thr Leu
35     40     45
Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr Leu Trp Asn Glu Ser Thr
50     55     60
His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro His Met Glu Asn His Ser
65     70     75     80
Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala Pro Arg Pro Glu Glu Phe
85     90     95
His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu Arg Asn Leu Lys Gly Cys
100    105    110
Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe Phe Ser Ser Cys Leu Asn
115    120    125
Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser Cys Pro Glu Met Pro Asp
130    135    140
Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro Leu Trp Glu Pro Lys Ser
145    150    155    160
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu
165    170    175
Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
180    185    190
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
195    200    205
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
210    215    220
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
225    230    235    240
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
245    250    255
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser
260    265    270
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
275    280    285
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
290    295    300

```

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 305 310 315 320
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 325 330 335
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 340 345 350
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 355 360 365
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 370 375 380
 Ser Pro Gly Lys
 385

<210> 139

<211> 2433

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзоны 1-10 IL-17RA
 и экзоны 8-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 139

```

atggggggccg cacgcagccc gccgtccgct gtccccgggc ccctgctggg gctgctcctg 60
ctgctcctgg gcgtgctggc cccgggtggc gcctccctgc gactcctgga ccaccgggcg 120
ctggtctgct cccagccggg gctaaactgc acggtcaaga atagtacctg cctggatgac 180
agctggattc accctcgaac cctgaccccc tcctccccaaggacctgca gatccagctg 240
cactttgccc acaccaca aggagacctg ttccccgtgg ctcacatcga atggacactg 300
cagacagacg ccagcatcct gtacctcgag ggtgcagagt tatctgtcct gcagctgaac 360
accaatgaac gtttgtgcgt caggtttgag ttctgtcca aactgaggca tcaccacagg 420
cggtggcggt ttaccttcag ccactttgtg gttgacctg accaggaata tgaggtgacc 480
gttcaccacc tgccaagcc caccctgat ggggaccca accaccagtc caagaatttc 540
cttgtgcctg actgtgagca cgccaggatg aaggtaacca cgccatgcat gagctcaggc 600
agcctgtggg accccaacat caccgtggag accctggagg cccaccagct gcgtgtgagc 660
ttcaccctgt ggaacgaatc taccattac cagatcctgc tgaccagttt tccgcacatg 720
gagaaccaca gttgctttga gcacatgcac cacatacctg cgcccagacc agaagagttc 780
caccagcgat ccaacgtcac actcactcta cgcaacctta aagggtgctg tcgccacca 840
gtgcagatcc agcccttctt cagcagctgc ctcaatgact gcctcagaca ctccgcgact 900
gtttcctgcc cagaaatgcc agacactcca gaaccaattc cggactacat gccctgtg 960
gccctgccct ggctcaacgt gtcagcagat ggtgacaacg tgcattctggt tctgaatgtc 1020
tctgaggagc agcacttcgg cctctcctg tactggaatc aggtccaggg cccccaaaa 1080
ccccgggtggc acaaaaacct gactggaccg cagatcatta ccttgaacca cacagacctg 1140
gttccctgcc tctgtattca ggtgtggcct ctggaacctg actccgttag gacgaacatc 1200
tgcccttcca gggaggacc cgcgcacac cagaacctct ggcaagccgc ccgactgcca 1260
ctgtgacccc tgcagagctg gctgtgggac gcaccgtgct cgctgcccgc agaagcggca 1320
ctgtgctggc gggctccggg tggggacccc tgccagccac tgggtcccacc gctttcctgg 1380
gagaacgtca ctgtggacaa ggttctcgag ttcccattgc tgaaaaggcca ccctaacctc 1440
tgtgttcagg tgaacagctc ggagaagctg cagctgcagg agtgcttggt ggctgactcc 1500
ctggggcctc tcaaagacga tgtgtactg ttggagacac gaggcccca ggacaacaga 1560
tccctctgtg ccttggaacc cagtggctgt acttcactac ccagcaagc ctccacgagg 1620
gcagctcgcc ttggagagta ctactacaa gacctgcagt caggccagtg tctgcagcta 1680
tgggacgatg acttgggagc gctatgggac tgccccatgg acaaatatcat ccacaaggag 1740
cccaaatctt cagacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga agccgagggg 1800
gcaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 1860
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 1920
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac 1980
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 2040
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccat cctccatcga gaaaaccatc 2100
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atcccgggat 2160
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac 2220
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 2280
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 2340

```

tggcagcagg ggaacgtctt ctcgatctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 2400
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 2433

<210> 140

<211> 811

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзоны 1-10 IL-17RA
и экзоны 8-16 человеческого IL-17RC, и Fc5

<400> 140

Met	Gly	Ala	Ala	Arg	Ser	Pro	Pro	Ser	Ala	Val	Pro	Gly	Pro	Leu	Leu
1				5					10					15	
Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Val	Leu	Ala	Pro	Gly	Gly	Ala	Ser
			20					25					30		
Leu	Arg	Leu	Leu	Asp	His	Arg	Ala	Leu	Val	Cys	Ser	Gln	Pro	Gly	Leu
			35				40					45			
Asn	Cys	Thr	Val	Lys	Asn	Ser	Thr	Cys	Leu	Asp	Asp	Ser	Trp	Ile	His
	50					55					60				
Pro	Arg	Asn	Leu	Thr	Pro	Ser	Ser	Pro	Lys	Asp	Leu	Gln	Ile	Gln	Leu
65					70					75				80	
His	Phe	Ala	His	Thr	Gln	Gln	Gly	Asp	Leu	Phe	Pro	Val	Ala	His	Ile
				85				90						95	
Glu	Trp	Thr	Leu	Gln	Thr	Asp	Ala	Ser	Ile	Leu	Tyr	Leu	Glu	Gly	Ala
			100				105						110		
Glu	Leu	Ser	Val	Leu	Gln	Leu	Asn	Thr	Asn	Glu	Arg	Leu	Cys	Val	Arg
			115				120					125			
Phe	Glu	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Arg	His	His	His	Arg	Arg	Trp	Arg	Phe
130						135					140				
Thr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Val	Asp	Pro	Asp	Gln	Glu	Tyr	Glu	Val	Thr
145					150					155				160	
Val	His	His	Leu	Pro	Lys	Pro	Ile	Pro	Asp	Gly	Asp	Pro	Asn	His	Gln
				165					170					175	
Ser	Lys	Asn	Phe	Leu	Val	Pro	Asp	Cys	Glu	His	Ala	Arg	Met	Lys	Val
			180				185						190		
Thr	Thr	Pro	Cys	Met	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Trp	Asp	Pro	Asn	Ile	Thr
			195				200					205			
Val	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala	His	Gln	Leu	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Leu	Trp
			210			215					220				
Asn	Glu	Ser	Thr	His	Tyr	Gln	Ile	Leu	Leu	Thr	Ser	Phe	Pro	His	Met
225					230					235				240	
Glu	Asn	His	Ser	Cys	Phe	Glu	His	Met	His	His	Ile	Pro	Ala	Pro	Arg
				245					250					255	
Pro	Glu	Glu	Phe	His	Gln	Arg	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Arg	Asn
			260				265						270		
Leu	Lys	Gly	Cys	Cys	Arg	His	Gln	Val	Gln	Ile	Gln	Pro	Phe	Phe	Ser
			275				280					285			
Ser	Cys	Leu	Asn	Asp	Cys	Leu	Arg	His	Ser	Ala	Thr	Val	Ser	Cys	Pro
			290			295					300				
Glu	Met	Pro	Asp	Thr	Pro	Glu	Pro	Ile	Pro	Asp	Tyr	Met	Pro	Leu	Trp
305					310					315				320	
Ala	Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu
				325					330					335	
Val	Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp
			340				345						350		
Asn	Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr
			355				360					365			
Gly	Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu
			370			375					380				
Cys	Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile
385					390					395				400	

Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala
 405 410 415
 Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro
 420 425 430
 Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly
 435 440 445
 Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr
 450 455 460
 Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu
 465 470 475 480
 Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu
 485 490 495
 Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu
 500 505 510
 Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser
 515 520 525
 Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu
 530 535 540
 Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu
 545 550 555 560
 Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr
 565 570 575
 Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 580 585 590
 Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 595 600 605
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 610 615 620
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 625 630 635 640
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 645 650 655
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 660 665 670
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 675 680 685
 Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 690 695 700
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 705 710 715 720
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 725 730 735
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 740 745 750
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 755 760 765
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 770 775 780
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 785 790 795 800
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 805 810

<210> 141

<211> 2190

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзоны 1-6 IL-17RA
 и экзоны 8-13 человеческого IL-17RC и экзоны 7-10
 IL-17RA, и Fc5

<400> 141

```

atggggggccg cacgcagccc gccgtccgct gtcccggggc ccctgctggg gctgctcctg 60
ctgctcctgg gcgtgctggc cccgggtggc gcctccctgc gactcctgga ccaccgggcg 120
ctgggtctgct cccagccggg gctaaactgc acggtcaaga atagtacctg cctggatgac 180
agctggattc accctcgaaa cctgaccccc tcctcccaa aggacctgca gatccagctg 240
cactttgccc acaccaaca aggagacctg ttcccctggg ctacatcga atgggacctg 300
cagacagacg ccagcatcct gtacctcgag ggtgcagagt tatctgtcct gcagctgaac 360
accaatgaac gtttgtgcgt caggtttgag tttctgtcca aactgaggca tcaccacagg 420
cgggtggcgtt ttaccttcag ccactttgtg gttgaccctg accaggaata tgaggtgacc 480
gttcaccacc tgcccagacc catccctgat ggggacccaa accaccagtc caagaatttc 540
ctgtgacctg actgtgagca cgcaggatg aaggtaacca cgccatgcat gagctcagcc 600
ctgccctggc tcaacgtgtc agcagatggt gacaacgtgc atctggttct gaatgtctct 660
gaggagcagc acttcggcct ctccctgtac tggaatcagg tccaggggcc cccaaaaccc 720
cgggtggcaca aaaacctgac tggaccgcag atcattacct tgaaccacac agacctgggt 780
ccctgcctct gtattcaggt gtggcctctg gaacctgact ccgttaggac gaacatctgc 840
cccttcaggg aggacccccg cgcacaccag aacctctggc aagccgcccg actgcgactg 900
ctggacctgc agagctggct gctggacgca ccgtgctcgc tgcccgcaga agcggcactg 960
tgctggcggg ctccgggtgg ggacccctgc cagccactgg tcccaccgct ttctggggag 1020
aacgtcactg tggacaaggt tctcgagttc ccattgctga aaggccaccc taacctctgt 1080
gttcagggtg acagctcgga gaagctgcag ctgcaggagt gcttgtgggc tggcagcctg 1140
tgggacccca acatcacctg ggagacctg gaggccacc agctgcgtgt gagcttcacc 1200
ctgtggaacg aatctaccca ttaccagatc ctgctgacca gttttccgca catggagaac 1260
cacagttgct ttgagcacat gcaccacata cctgcgccc gaccagaaga gttccaccag 1320
cgatccaacg tcacactcac tctacgcaac cttaaagggt gctgtcgcca ccaagtgcag 1380
atccagccct tcttcagcag ctgcctcaat gactgcctca gacactccgc gactgtttcc 1440
tgcccagaaa tgccagacac tccagaacca attccggact acatgccctt gtgggagccc 1500
aaatcttcag acaaaactca cacatgccc cctgcccag cactgaagc cgagggggca 1560
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacccc tcatgatctc ccggaccctt 1620
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 1680
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1740
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1800
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctccatcct ccacgagaa aacctctcc 1860
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 1920
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1980
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 2040
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 2100
cagcagggga acgtctctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 2160
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2190

```

<210> 142

<211> 730

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзоны 1-6 IL-17RA
и экзоны 8-13 человеческого IL-17RC и экзоны 7-10
IL-17RA, и Fc5

<400> 142

```

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1          5          10          15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
          20          25          30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
          35          40          45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
          50          55          60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
          65          70          75          80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
          85          90          95

```

Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
 115 120 125
 Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
 130 135 140
 Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
 180 185 190
 Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala
 195 200 205
 Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His
 210 215 220
 Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His
 245 250 255
 Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro
 260 265 270
 Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala
 275 280 285
 His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln
 290 295 300
 Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu
 305 310 315 320
 Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro
 325 330 335
 Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu
 340 345 350
 Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys
 355 360 365
 Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn
 370 375 380
 Ile Thr Val Glu Thr Leu Glu Ala His Gln Leu Arg Val Ser Phe Thr
 385 390 395 400
 Leu Trp Asn Glu Ser Thr His Tyr Gln Ile Leu Leu Thr Ser Phe Pro
 405 410 415
 His Met Glu Asn His Ser Cys Phe Glu His Met His His Ile Pro Ala
 420 425 430
 Pro Arg Pro Glu Glu Phe His Gln Arg Ser Asn Val Thr Leu Thr Leu
 435 440 445
 Arg Asn Leu Lys Gly Cys Cys Arg His Gln Val Gln Ile Gln Pro Phe
 450 455 460
 Phe Ser Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ser Ala Thr Val Ser
 465 470 475 480
 Cys Pro Glu Met Pro Asp Thr Pro Glu Pro Ile Pro Asp Tyr Met Pro
 485 490 495
 Leu Trp Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 500 505 510
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 515 520 525
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 530 535 540
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 545 550 555 560
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 580 585 590
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 595 600 605

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 610 615 620
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 625 630 635 640
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 645 650 655
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 660 665 670
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 675 680 685
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 690 695 700
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 705 710 715 720
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 725 730

<210> 143

<211> 2124

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзоны 1-3 IL-17RA
и экзоны 4-16 человеческого IL-17RC и Fc5

<400> 143

atgggggccc cacgcagccc gccgtccgct gtcccggggc cctgctggg gctgctcctg 60
 ctgctcctgg gcgtgctggc cccgggtggc gcctccctgc gactcctgga ccaccgggcg 120
 ctgggtctgct ccagccggg gctaaactgc acggtcaaga atagtacctg cctggatgac 180
 agctggattc accctcgaaa cctgaccccc tcctcccaaa aggacctgca gatccagctg 240
 cactttgccc acacccaaca aggagacctg ttccccgtgg ctcacatcga atggacctg 300
 cagacagacg ggcactggga agagcctgaa gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac 360
 tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag 420
 gcctacccta ctgcccgctg cgtcctgctg gaggtgcaag tgctgctgc cctgtgctg 480
 tttggctcagt ctgtgggctc tgtgggtatat gactgcttcg aggtgacct agggagttag 540
 gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg tacgagaagg aactcaacca cacacagcag 600
 ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg aattccatcc cgagctgctg ggccctgccc 660
 tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag 720
 cagcacttcg gcctctccct gtactggaat cagggtccagg gcccccaaa accccggtgg 780
 cacaaaaacc tgactggacc gcagatcatt acctgaacc acacagacct ggttccctgc 840
 ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct gactccgtta ggacgaacat ctgccccctc 900
 agggaggacc ccgcgcaca ccagaacctc tggcaagccg cccgactgcy actgctgacc 960
 ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc tcgctgccc cagaagcggc actgtgctg 1020
 cgggctccgg gtggggaccc ctgccagcca ctgggtccac cgctttctct ggagaacgtc 1080
 actgtggaca aggttctcga gttcccattg ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag 1140
 gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag gactgcttgt gggctgactc cctggggcct 1200
 ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca caggccccc aggacaacag atccctctgt 1260
 gccttggaac ccagtggctg tacttcacta ccagcaaaag cctccacgag gccagctcgc 1320
 ctggagagt acttactaca agacctgcag tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat 1380
 gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg gacaaatata tccacaagga gcccaaatct 1440
 tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aagccgaggg ggcaccgtca 1500
 gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 1560
 acatgcgtgg tgggtgacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtagctg 1620
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgagg aggagcagta caacagcag 1680
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1740
 aagtgcgaag tctccaacaa agccctcca tcctccatcg aaaaaccat ctccaaagcc 1800
 aaagggcagc ccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catccccgga tgagctgacc 1860
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1920
 gactgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1980
 tccgacggct ccttcttctc ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 2040
 gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagagag 2100

agcctctccc tgtctccggg taaa

2124

<210> 144

<211> 708

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзоны 1-3 IL-17RA
и экзоны 4-16 человеческого IL-17RC и Fc5

<400> 144

```

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1           5           10           15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20           25           30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35           40           45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50           55           60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65           70           75           80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85           90           95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Gly His Trp Glu Glu Pro Glu Asp Glu
100           105           110
Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val Glu Glu Pro Arg Asn
115           120           125
Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr Pro Thr
130           135           140
Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu Val Gln
145           150           155           160
Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu Ala Ala
165           170           175
Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg Tyr Glu
180           185           190
Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Asp Cys Arg Gly Leu Glu
195           200           205
Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val
210           215           220
Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu
225           230           235           240
Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro
245           250           255
Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu
260           265           270
Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu
275           280           285
Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro
290           295           300
Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr
305           310           315           320
Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala
325           330           335
Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val
340           345           350
Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe
355           360           365
Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser
370           375           380
Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro
385           390           395           400
Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn

```

405 410 415
 Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser
 420 425 430
 Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp
 435 440 445
 Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala
 450 455 460
 Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro Lys Ser
 465 470 475 480
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu
 485 490 495
 Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 500 505 510
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 515 520 525
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 530 535 540
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 545 550 555 560
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 565 570 575
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser
 580 585 590
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 595 600 605
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 610 615 620
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 625 630 635 640
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 645 650 655
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 660 665 670
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 675 680 685
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 690 695 700
 Ser Pro Gly Lys
 705

<210> 145

<211> 2127

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзон 1 IL-17RA и
 экзоны 2-16 человеческого IL-17RC и Fc5

<400> 145

atgggggccc caccagcccc gccgtccgct gtccccggggc ccctgctggg gctgctcctg 60
 ctgctccttg gcgtgctggc cccgggtggc gcctccctgc gactcctgga ccaccgggcg 120
 ctggtctgct cccagccggg cctctcctgc cgcctctggg acagtgcacat actctgcctg 180
 cctggggaca tcgtgcctgc tccgggcccc gtgctggcgc ctacgcacct gcagacagag 240
 ctggtgctga ggtgccagaa ggagaccgac tgtgacctct gtctgcgtgt ggtgtccac 300
 ttggccgtgc atgggcactg ggaagacccct gaagatgagg aaaagtgttg aggagcagct 360
 gactcagggg tggaggagcc taggaatgcc tctctccagg cccaagtctg gctctccttc 420
 caggcctacc ctactgcccg ctgcgtcctg ctggagggtc aagtgcctgc tgcccttggtg 480
 cagtttggtc agtctgtggg ctctgtggta tatgactgct tcgaggctgc cctagggagt 540
 gaggtacgaa tctggtccta tactcagccc aggtacgaga aggaactcaa ccacacacag 600
 cagctgcctg actgcagggg gctcgaagtc tggaattcca tcccagctg ctgggcccctg 660
 ccctggctca acgtgtcagc agatgggtgac aacgtgcatc tggttctgaa tgtctctgag 720

```

gagcagcact tcggcctctc cctgtactgg aatcaggtcc agggccccc aaacccccgg 780
tggcacaaaa acctgactgg accgcagatc attaccttga accacacaga cctggttccc 840
tgccctctgta ttcagggttg gcctctggaa cctgactccg ttaggacgaa catctgcccc 900
ttcaggggagg acccccgcgc acaccagaac ctctggcaag ccgcccgact gcgactgctg 960
acctgacaga gctggctgct ggacgcaccg tgctcgctgc ccgcagaagc ggcaactgtc 1020
tgggcgggctc cgggtgggga cccctgccag ccactggtcc caccgctttc ctggggagaac 1080
gtcactgttg acaaggttct cgagttccca ttgctgaaag gccaccctaa cctctgtgtt 1140
caggtgaaca gctcggagaa gctgcagctg caggagtgtc tgtgggctga ctccctgggg 1200
cctctcaaag acgatgtgct actgttgag acacgaggcc cccaggacaa cagatccctc 1260
tgtgccttgg aaccagtggt ctgtacttca ctaccagca aagcctccac gagggcagct 1320
cgcccttgag agtacttact acaagacctg cagtcaggcc agtgtctgca gctatgggac 1380
gatgacttgg gagcgctatg ggctgcccc atggacaaat acatccacaa ggagcccaaa 1440
tcttcagaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagccga gggggcaccg 1500
tcagtcttcc tcttccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gaccttgag 1560
gtcacatgct tgggtggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac 1620
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1680
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1740
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccatcctcca tcgagaaaa catctccaaa 1800
gccaaagggc agcccgcaga accacagtg tacaccctgc cccatcccg ggatgagctg 1860
accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1920
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1980
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 2040
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2100
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2127

```

<210> 146

<211> 709

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RA и экзон 1 IL-17RA и экзоны 2-16 человеческого IL-17RC и Fc5

<400> 146

```

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
1          5          10          15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
20          25          30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
35          40          45
Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu Pro Gly Asp Ile
50          55          60
Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His Leu Gln Thr Glu
65          70          75          80
Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp Leu Cys Leu Arg
85          90          95
Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu Glu Pro Glu Asp
100         105         110
Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val Glu Glu Pro Arg
115         120         125
Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe Gln Ala Tyr Pro
130         135         140
Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro Ala Ala Leu Val
145         150         155         160
Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp Cys Phe Glu Ala
165         170         175
Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr Gln Pro Arg Tyr
180         185         190
Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Asp Cys Arg Gly Leu
195         200         205
Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala Leu Pro Trp Leu Asn
210         215         220

```

Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu
 225 230 235 240
 Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro
 245 250 255
 Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr
 260 265 270
 Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro
 275 280 285
 Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp
 290 295 300
 Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu
 305 310 315 320
 Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu
 325 330 335
 Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu
 340 345 350
 Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu
 355 360 365
 Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser
 370 375 380
 Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly
 385 390 395 400
 Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp
 405 410 415
 Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro
 420 425 430
 Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln
 435 440 445
 Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly
 450 455 460
 Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro Lys
 465 470 475 480
 Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
 485 490 495
 Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 500 505 510
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 515 520 525
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 530 535 540
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 545 550 555 560
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 565 570 575
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
 580 585 590
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 595 600 605
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 610 615 620
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 625 630 635 640
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 645 650 655
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 660 665 670
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 675 680 685
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 690 695 700
 Leu Ser Pro Gly Lys
 705

<210> 147
 <211> 2094
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Сигнальная последовательность IL-17RC и экзоны 1-16
 IL-17RCx4 с Cys194Ser и Cys202Ser
 заменами (substitutions) и экзоны 2-16 человеческого IL-17RC и
 Fc5

<400> 147
 atgacctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagaggc ttgtggggccc tcaggacgct acccaactgct ctccgggcct ctccctgccgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccctg 180
 ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcaactggga agagcctgaa 300
 gatgaggaaaa agtttgagg agcagctgac tcagggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
 ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
 gaggtgcaag tgcctgctgc cctgtgtgag tttggtcagt ctgtgggctc tgttggtatat 480
 gactgcttcg aggtgcctt agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
 tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact ccagggggct cgaagtctgg 600
 aattccatcc cgagctcctg ggcctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
 gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
 cagggtccagg gcccccaaaa accccgggtg cacaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
 accttgaacc acacagacct ggtcccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
 gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
 tggcaagccg cccgactgag actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
 tgcctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggtcccg gtggggaccc ctgccagcca 1020
 ctgggtccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 1080
 ctgaaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
 gagtgcttgt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
 cgaggccccc aggacaacag atccctctgt gccttgaac ccagtggctg tacttacta 1260
 cccagcaaa cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1320
 tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1380
 gacaaatata tcacaaagga gcccaaatct tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1440
 ccagcacctg aagccgagg ggcaccgtca gtcttctct tcccccaaaa acccaaggac 1500
 accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 1560
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1620
 aagccgaggg aggagcagta caacagcag taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1680
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtag aagtgcagg tctccaacaa agccctccca 1740
 tctctcatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1800
 accctgcccc catcccggga tgaactgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgctctggtc 1860
 aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gactggggaga gcaatgggca gccggagaac 1920
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1980
 ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaaactct tctcatgctc cgtgatgcat 2040
 gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 2094

<210> 148
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Сигнальная последовательность IL-17RC и экзоны 1-16
 IL-17RCx4 с Cys194Ser и Cys202Ser
 заменами (substitutions) и экзоны 2-16 человеческого IL-17RC и
 Fc5

<400> 148
 Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
 1 5 10 15

Val	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His
		20						25					30		
Cys	Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys
		35					40					45			
Leu	Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr
	50					55					60				
His	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys
65					70					75					80
Asp	Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp
			85					90						95	
Glu	Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly
			100					105					110		
Val	Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser
		115					120					125			
Phe	Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val
	130					135					140				
Pro	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr
145					150					155					160
Asp	Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr
			165					170						175	
Thr	Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro
			180					185					190		
Asp	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Val	Trp	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Ser	Trp	Ala
		195					200					205			
Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Ser	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	Val
	210					215					220				
Leu	Asn	Val	Ser	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	Asn
225					230					235					240
Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	Gly
			245						250					255	
Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	Cys
		260						265					270		
Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	Cys
		275					280					285			
Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	Ala
	290					295					300				
Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys
305					310					315					320
Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp
			325						330					335	
Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val
		340						345					350		
Asp	Lys	Val	Leu	Glu	Phe	Pro	Leu	Leu	Lys	Gly	His	Pro	Asn	Leu	Cys
	355					360					365				
Val	Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu	Trp
	370					375					380				
Ala	Asp	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr
385					390					395					400
Arg	Gly	Pro	Gln	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly
			405						410					415	
Cys	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly
		420						425					430		
Glu	Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp
	435					440					445				
Asp	Asp	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile
	450					455					460				
His	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
465					470					475					480
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			485						490					495	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
		500						505					510		
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
		515					520					525			

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 530 535 540
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 545 550 555 560
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 565 570 575
 Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 580 585 590
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 595 600 605
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 610 615 620
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 625 630 635 640
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 645 650 655
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 660 665 670
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 675 680 685
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 690 695

<210> 149

<211> 2061

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RC и экзоны 1-6 и 8-16

IL-17RC с GlyGlyGlySer линкером между экзонами 6
и 8, и Fc5

<400> 149

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcactggggc gaagcccagt ggtcctttct 60
 ctggagagggc ttgtggggcc tcaggacgct acccaactgct ctccgggect ctccctgcgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
 ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcactggga agagcctgaa 300
 gatgaggaaaa agtttgagg agcagctgac tcagggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
 ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgctcctgctg 420
 gaggtgcaag tgcctgctgc cctgtgtcag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
 gactgcttcg aggtgcctt agggagttag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
 tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctggag gaggatccgc cctgccttgg 600
 ctcaacgtgt cagcagatgg tgacaacgtg catctgggtc tgaatgtctc tgaggagcag 660
 cacttcggcc tctccctgta ctggaatcag gtccagggcc ccccaaaacc ccggtggcac 720
 aaaaacctga ctggaccgca gatcattacc ttgaaccaca cagacctggg tccctgcctc 780
 tgtattcagg tgtggcctct ggaacctgac tccgttagga cgaacatctg ccccttcagg 840
 gaggaccccc gcgcacacca gaacctctgg caagccgccc gactgcgact gctgacctg 900
 cagagctggc tgctggacgc accgtgctcg ctgcccgcag aagcggcact gtgctggcgg 960
 gctccgggtg gggacccctg ccagccactg gtcccaccgc tttcctggga gaacgtcact 1020
 gtggacaagg ttctcgagtt cccattgctg aaaggccacc ctaacctctg tgttcagggtg 1080
 aacagctcgg agaagctgca gctgcaggag tgcttgtggg ctgactccct ggggcctctc 1140
 aaagacgatg tgctactgtt ggagacacga ggccccccag acaacagatc cctctgtgcc 1200
 ttggaaccca gtggctgtac ttactaccc agcaaagcct ccacgagggc agctgcctt 1260
 ggagagtact tactacaaga cctgcagtca ggccagtgtc tgcagctatg ggacgatgac 1320
 ttgggagcgc tatgggcctg ccccatggac aaatacatcc acaaggagcc caaatcttca 1380
 gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaag ccgagggggc accgtcagtc 1440
 ttctctctcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1500
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 1560
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgctggagg agcagtacaa cagcagctac 1620
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1680

```

tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccatcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1740
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 1800
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1860
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctccccgt gctggactcc 1920
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1980
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2040
ctctccctgt ctccgggtaa a 2061

```

<210> 150

<211> 687

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальная последовательность IL-17RC и экзоны 1-6 и 8-16
IL-17RC с GlyGlyGlySer линкером между экзонами 6
и 8, и Fc5

<400> 150

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100          105          110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115          120          125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130          135          140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145          150          155          160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165          170          175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180          185          190
Gly Gly Gly Ser Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp
195          200          205
Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu
210          215          220
Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His
225          230          235          240
Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu
245          250          255
Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val
260          265          270
Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn
275          280          285
Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu
290          295          300
Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg
305          310          315          320
Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp
325          330          335
Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly
340          345          350

```

His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu
 355 360 365
 Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val
 370 375 380
 Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala
 385 390 395 400
 Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg
 405 410 415
 Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln
 420 425 430
 Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro
 435 440 445
 Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 450 455 460
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
 465 470 475 480
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 485 490 495
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 500 505 510
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 515 520 525
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 530 535 540
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 545 550 555 560
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 565 570 575
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 580 585 590
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 595 600 605
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 610 615 620
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 625 630 635 640
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 645 650 655
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 660 665 670
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 675 680 685

<210> 151

<211> 2094

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> отРА пре-про (pre-pro) сигнальная последовательность и экзоны 1-6 и
 8-16 IL-17RC с a Leu21Ala заменой, и
 Fc5

<400> 151

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcggt 60
 tcgctcagcc aggaatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagagcaga gaggcttggtg 120
 gggcctcagg acgctaccca ctgctctccg ggcctctcct gccgcctctg ggacagtgcac 180
 atactctgcc tgcttgggga catcgctgcct gctccggggc cgtgtgctggc gcctacgcac 240
 ctgcagacag agctgggtgct gaggtgccag aaggagaccg actgtgacct ctgtctgcgt 300
 gtggctgtcc acttgccgct gcatgggcac tgggaagagc ctgaagatga ggaaaagtgt 360
 ggaggagcag ctgactcagg ggtggaggag cctaggaatg cctctctcca ggcccaagtc 420
 gtgctctcct tccaggccta cctactgcc cgctgcgtcc tgctggaggt gcaagtgcct 480

```

gctgcccttg tgcagtttgg tcagtctgtg ggctctgtgg tatatgactg cttcgaggct 540
gccctagggg gtaggttacg aatctggtcc tatactcagc ccaggtacga gaaggaactc 600
aaccacacac agcagctgcc tgccctgccc tggtcacaag tgtcagcaga tgggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaaa accccggtgg cacaataaac tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct gggtccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
tggcaagccg cccgactgcg actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgctgcccg cagaagcgcc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccg ctgccagcca 1020
ctgggtccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttccattg 1080
ctgaaaaggc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
gagtgttgtt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
cgaggccccc aggacaacag atccctctgt gccttggaac ccagtggctg tacttacta 1260
cccagcaaa g cctccacgag ggcagctcgc ctggagagt acttactaca agacctgcag 1320
tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1380
gacaaataca tccacaagga gcccataatc tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1440
ccagcacctg aagccgaggg ggcaccgtca gtcttctct tcccccaaaa acccaaggac 1500
accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 1560
gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1620
aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1680
caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa agccctccca 1740
tcctccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1800
accctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgectggtc 1860
aaaggcttct atcccagcga catgcgcgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1920
aactacaaga ccagcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1980
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 2040
gaggctctgc acaaccacta cagcgagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 2094

```

<210> 152

<211> 698

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> отРА пре-про (pre-pro) сигнальная последовательность и экзоны 1-6 и 8-16 IL-17RC с a Leu21Ala заменой, и Fc5

<400> 152

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
 1          5          10          15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
 20          25          30
Phe Arg Arg Ala Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys
 35          40          45
Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu
 50          55          60
Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His
 65          70          75          80
Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp
 85          90          95
Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu
100          105          110
Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val
115          120          125
Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe
130          135          140
Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro
145          150          155          160
Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp
165          170          175
Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr
180          185          190

```

Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala
 195 200 205
 Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
 210 215 220
 Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
 245 250 255
 Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
 260 265 270
 Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
 275 280 285
 Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
 290 295 300
 Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
 305 310 315 320
 Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp
 325 330 335
 Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val
 340 345 350
 Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys
 355 360 365
 Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp
 370 375 380
 Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr
 385 390 395 400
 Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly
 405 410 415
 Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly
 420 425 430
 Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp
 435 440 445
 Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile
 450 455 460
 His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 465 470 475 480
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 485 490 495
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 500 505 510
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 515 520 525
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 530 535 540
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 545 550 555 560
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 565 570 575
 Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 580 585 590
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 595 600 605
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 610 615 620
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 625 630 635 640
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 645 650 655
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 660 665 670
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 675 680 685
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 690 695

<210> 153
 <211> 2097
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Экзоны 1-6 и 8-16 IL17RC с Ser215Thr и Ser228Thr заменами (substitutions)

<400> 153
 atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcggt 60
 tcgctcagcc aggaatatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagactgga gaggtctgtg 120
 gggcctcagg acgctaccca ctgctctccg ggctctcct gccgcctctg ggacagtgc 180
 atactctgcc tgctgggga catcgtgcct gctccgggcc ccgtgctggc gcctacgcac 240
 ctgcagacag agctgggtgct gaggtgccag aaggagaccg actgtgacct ctgtctgcgt 300
 gtggctgtcc acttggccgt gcatgggcac tgggaagagc ctgaagatga ggaaaagt 360
 ggaggagcag ctgactcagg ggtggaggag cctaggaatg cctctctcca ggcccaagtc 420
 gtgctctcct tccaggccta ccctactgcc cgctgcgtcc tgctggaggt gcaagtgcct 480
 gctgcccttg tgcaagtttg tcagtctgtg ggctctgtgg tatatgactg cttcgagggt 540
 gccctaggga gtgaggtacg aatctggtcc tatactcagc ccaggtacga gaaggaaactc 600
 aaccacacac agcagctgcc tgccctgccc tggctcaacg tgacagcaga tggtgacaac 660
 gtgcatctgg ttctgaatgt cacagaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
 caggtccagg gcccccaaa acccgggtg caaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
 accttgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
 gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc cccgcgcaca ccagaacctc 900
 tggcaagccg cccgactgag actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
 tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggtcccg gtggggaccc ctgccagcca 1020
 ctgggtccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 1080
 ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
 gagtgtctgt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
 cgaggccccc aggaacaacg atccctctgt gccttggaac ccagtggctg tacttcaacta 1260
 ccagcaaaag cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1320
 tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1380
 gacaaataca tccacaagga gcccaaatct tcagacaaaa ctacacatg cccaccgtgc 1440
 ccagcacctg aagccgaggg ggcaccgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac 1500
 accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 1560
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1620
 aagccgcggg aggagcagta caacagcagc taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1680
 caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcgaag tctccaacaa agcctccca 1740
 tcctccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1800
 accctgcccc catcccgga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1860
 aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1920
 aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctc ctacagcaag 1980
 ctacccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 2040
 gaggtctctg acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaataa 2097

<210> 154
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Экзоны 1-6 и 8-16 IL17RC с Ser215Thr и Ser228Thr заменами (substitutions) и Fc5

<400> 154
 Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
 1 5 10 15
 Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
 20 25 30

Phe	Arg	Arg	Leu	Glu	Arg	Leu	Val	Gly	Pro	Gln	Asp	Ala	Thr	His	Cys
	35						40					45			
Ser	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Arg	Leu	Trp	Asp	Ser	Asp	Ile	Leu	Cys	Leu
	50					55					60				
Pro	Gly	Asp	Ile	Val	Pro	Ala	Pro	Gly	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Thr	His
65					70					75					80
Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Arg	Cys	Gln	Lys	Glu	Thr	Asp	Cys	Asp
			85						90					95	
Leu	Cys	Leu	Arg	Val	Ala	Val	His	Leu	Ala	Val	His	Gly	His	Trp	Glu
			100						105				110		
Glu	Pro	Glu	Asp	Glu	Glu	Lys	Phe	Gly	Gly	Ala	Ala	Asp	Ser	Gly	Val
		115					120					125			
Glu	Glu	Pro	Arg	Asn	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Ser	Phe
	130					135					140				
Gln	Ala	Tyr	Pro	Thr	Ala	Arg	Cys	Val	Leu	Leu	Glu	Val	Gln	Val	Pro
145					150					155					160
Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Phe	Gly	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Val	Tyr	Asp
				165					170					175	
Cys	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Gly	Ser	Glu	Val	Arg	Ile	Trp	Ser	Tyr	Thr
		180						185					190		
Gln	Pro	Arg	Tyr	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	His	Thr	Gln	Gln	Leu	Pro	Ala
	195						200						205		
Leu	Pro	Trp	Leu	Asn	Val	Thr	Ala	Asp	Gly	Asp	Asn	Val	His	Leu	Val
	210					215						220			
Leu	Asn	Val	Thr	Glu	Glu	Gln	His	Phe	Gly	Leu	Ser	Leu	Tyr	Trp	Asn
225					230					235					240
Gln	Val	Gln	Gly	Pro	Pro	Lys	Pro	Arg	Trp	His	Lys	Asn	Leu	Thr	Gly
			245						250					255	
Pro	Gln	Ile	Ile	Thr	Leu	Asn	His	Thr	Asp	Leu	Val	Pro	Cys	Leu	Cys
		260						265					270		
Ile	Gln	Val	Trp	Pro	Leu	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Arg	Thr	Asn	Ile	Cys
	275						280						285		
Pro	Phe	Arg	Glu	Asp	Pro	Arg	Ala	His	Gln	Asn	Leu	Trp	Gln	Ala	Ala
	290					295					300				
Arg	Leu	Arg	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Ser	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Pro	Cys
305					310					315					320
Ser	Leu	Pro	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Cys	Trp	Arg	Ala	Pro	Gly	Gly	Asp
				325					330					335	
Pro	Cys	Gln	Pro	Leu	Val	Pro	Pro	Leu	Ser	Trp	Glu	Asn	Val	Thr	Val
		340						345					350		
Asp	Lys	Val	Leu	Glu	Phe	Pro	Leu	Leu	Lys	Gly	His	Pro	Asn	Leu	Cys
	355						360					365			
Val	Gln	Val	Asn	Ser	Ser	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Cys	Leu	Trp
	370					375					380				
Ala	Asp	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Lys	Asp	Asp	Val	Leu	Leu	Leu	Glu	Thr
385					390					395					400
Arg	Gly	Pro	Gln	Asp	Asn	Arg	Ser	Leu	Cys	Ala	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly
				405					410					415	
Cys	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Lys	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ala	Arg	Leu	Gly
		420						425					430		
Glu	Tyr	Leu	Leu	Gln	Asp	Leu	Gln	Ser	Gly	Gln	Cys	Leu	Gln	Leu	Trp
	435					440						445			
Asp	Asp	Asp	Leu	Gly	Ala	Leu	Trp	Ala	Cys	Pro	Met	Asp	Lys	Tyr	Ile
	450					455					460				
His	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
465					470					475					480
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
				485					490					495	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
		500						505					510		
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
		515					520					525			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
	530						535				540				

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 545 550 555 560
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 565 570 575
 Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 580 585 590
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 595 600 605
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 610 615 620
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 625 630 635 640
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 645 650 655
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 660 665 670
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 675 680 685
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 690 695

<210> 155

<211> 2094

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Экзоны 1-6 и 8-16 IL17RC с Ser to Thr
 заменами (substitutions) и at остатки 120, 215, 228, 374,
 и 408 и Fc5

<400> 155

atggatgcaa tgaagagagg gctctgctgt gtgctgctgc tgtgtggcgc cgtcttcgtt 60
 tcgctcagcc aggaatcca tgccgagttg agacgcttcc gtagactgga gaggtctgtg 120
 gggcctcagg acgctaccca ctgctctccg ggcctctcct gccgcctctg ggacagtgc 180
 atactctgcc tgccctggga catcgctgcct gctccgggcc ccgtgctggc gcctacgcac 240
 ctgcagacag agctgggtgct gaggtgccag aaggagaccg actgtgacct ctgtctgcgt 300
 gtggctgtcc acttggccgt gcatggggcac tgggaagagc ctgaagatga ggaaaagttt 360
 ggaggagcag ctgactcagg ggtggaggag cctaggaatg ccacactcca ggcccaagtc 420
 gtgctctcct tccaggccta ccctactgcc cgctgcgtcc tgctggaggt gcaagtgcct 480
 gctgcccttg tgcagtttg tcaagtctgt ggctctgtgg tatatgactg ctctcagggt 540
 gccctaggga tgaggtacg aatctgggtcc tatactcagc ccaggtacga gaaggaactc 600
 aaccacacac agcagctgcc tgccctgccc tggctcaacg tgacagcaga tggtgacaac 660
 gtgcatctgg ttctgaatgt cacagaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
 caggtccagg gcccccaaa acccgggtgg cacaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
 acctgaacc acacagacct ggttccctgc ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
 gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc ccgcgcaca ccagaacctc 900
 tggcaagccg cccgactgcy actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
 tcgctgcccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggaccc ctgcccagca 1020
 ctggtccac cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttcccattg 1080
 ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagca cagagaagct gcagctgcag 1140
 gactgtctgt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
 cgaggccccc aggacaacag aacactctgt gccttggaac ccagtggctg tacttcacta 1260
 cccagcaaaag cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1320
 tcaggccagt gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgccccatg 1380
 gacaaatata tccacaagga gcccaaatct tcagacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc 1440
 ccagcacctg aagccgaggg ggacacgtca gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac 1500
 accctcatga tctcccgac ccctgaggtc acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa 1560
 gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1620
 aagcccgggg aggagcagta caacagcacg taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg 1680
 caccaggact ggtgaatgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca agccctccca 1740
 tctccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1800

```

accctgcccc catcccgga tgaagtgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcttggtc 1860
aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 1920
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag 1980
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 2040
gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 2094

```

<210> 156

<211> 698

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Экзоны 1-6 и 8-16 IL17RC с Ser to Thr

заменами (substitutions) at остатков 120, 215, 228, 374, и 408 и Fc5

<400> 156

```

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
1      5      10      15
Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
20     25     30
Phe Arg Arg Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His Cys
35     40     45
Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys Leu
50     55     60
Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr His
65     70     75     80
Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys Asp
85     90     95
Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp Glu
100    105    110
Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly Val
115    120    125
Glu Glu Pro Arg Asn Ala Thr Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser Phe
130    135    140
Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val Pro
145    150    155    160
Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr Asp
165    170    175
Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr Thr
180    185    190
Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro Ala
195    200    205
Leu Pro Trp Leu Asn Val Thr Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
210    215    220
Leu Asn Val Thr Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
225    230    235    240
Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
245    250    255
Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
260    265    270
Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
275    280    285
Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
290    295    300
Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
305    310    315    320
Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp
325    330    335
Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val
340    345    350
Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys
355    360    365

```

Val Gln Val Asn Ser Thr Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp
 370 375 380
 Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr
 385 390 395 400
 Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Thr Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly
 405 410 415
 Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly
 420 425 430
 Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp
 435 440 445
 Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile
 450 455 460
 His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 465 470 475 480
 Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 485 490 495
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 500 505 510
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 515 520 525
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 530 535 540
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 545 550 555 560
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 565 570 575
 Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 580 585 590
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 595 600 605
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 610 615 620
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 625 630 635 640
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 645 650 655
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 660 665 670
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 675 680 685
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 690 695

<210> 157

<211> 2070

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

 <223> Сигнальный пептид IL-17RA и экзоны 1-6 IL-17RA
 и экзоны 8-16 IL-17RC и Fc5

<400> 157

atgggggccc caccgagccc gccgtccgct gtccccggggc cctgctggg gctgctcctg 60
 ctgctcctgg gcgtgctggc cccgggtggc gcctccctgc gactcctgga ccaccgggcg 120
 ctggtctgct ccagccggg gctaaactgc acggtcaaga atagtacctg cctggatgac 180
 agctggattc accctcgaaa cctgaccccc tctccccaaggacatgca gatccagctg 240
 cactttgccc acacccaaca aggagacctg ttccccgtgg ctacatcgatgac atggacactg 300
 cagacagacg ccagcatcct gtacctcgag ggtgcagagt tatctgtcct gcagctgaac 360
 accaatgaac gtttgtgctg caggtttgag tttctgtcca aactgaggca tcaccacagg 420
 cggtggcggt ttaccttcag ccactttgtg gttgacctg accaggaata tgaggtgacc 480
 gttcaccacc tgcccaagcc catccctgat ggggacccaa accaccagtc caagaatttc 540

```

cttgtgcctg actgtgagca cgccaggatg aaggtaacca cgccatgcat gagctcagcc 600
ctgccctggc tcaacgtgtc agcagatggg gacaacgtgc atctggttct gaatgtctct 660
gaggagcagc acttcggcct ctccctgtac tggaatcagg tccagggccc cccaaaaccc 720
cgggtggcaca aaaacctgac tggaccgcag atcattacct tgaaccacac agacctggtt 780
ccctgcctct gtattcaggt gtggcctctg gaacctgact ccgttaggac gaacatctgc 840
cccttcaggg aggacccccg cgcacaccag aacctctggc aagccgcccg actgcgactg 900
ctgaccctgc agagctggct gctggacgca ccgtgctcgc tgcccgacaga agcggcactg 960
tgctggcggg ctccgggtgg ggaccctgc cageccactgg tcccaccgct ttcttgggag 1020
aacgtcactg tggacaaggt tctcgagttc ccattgtgta aaggccaccc taacctctgt 1080
gttcaggtga acagctcgga gaagctgcag ctgcaggagt gcttgtgggc tgactccctg 1140
gggcctctca aagacgatgt gctactgttg gagacacgag gccccagga caacagatcc 1200
ctctgtgcct tggaaacccag tggctgtact tcactaccca gcaaagcctc cacgagggca 1260
gctcgccctg gagagtactt actacaagac ctgcagtcag gccagtgtct gcagctatgg 1320
gacgatgact tgggagcgct atgggcctgc cccatggaca aatacatcca caaggagccc 1380
aaatcttcag aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaagc cgagggggca 1440
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 1500
gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 1560
tacgtggacg ccgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1620
agcacgtacc gtgtgggtcag cgctctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 1680
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccatcct ccatcgagaa aaccatctcc 1740
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 1800
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1860
gcgtggaggt gggagagcaa tgggcagccg tagaacaact acaagaccac gcctcccgctg 1920
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1980
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 2040
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2070

```

<210> 158

<211> 690

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид IL-17RA и экзоны 1-6 IL-17RA
и экзоны 8-16 IL-17RC и Fc5

<400> 158

```

Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu
 1          5          10          15
Gly Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser
 20          25          30
Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu
 35          40          45
Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His
 50          55          60
Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu
 65          70          75          80
His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile
 85          90          95
Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala
100          105          110
Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg
115          120          125
Phe Glu Phe Leu Ser Lys Leu Arg His His His Arg Arg Trp Arg Phe
130          135          140
Thr Phe Ser His Phe Val Val Asp Pro Asp Gln Glu Tyr Glu Val Thr
145          150          155          160
Val His His Leu Pro Lys Pro Ile Pro Asp Gly Asp Pro Asn His Gln
165          170          175
Ser Lys Asn Phe Leu Val Pro Asp Cys Glu His Ala Arg Met Lys Val
180          185          190
Thr Thr Pro Cys Met Ser Ser Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala
195          200          205

```

```

Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His
210                215                220
Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro
225                230                235                240
Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His
                245                250                255
Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro
                260                265                270
Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala
275                280                285
His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln
290                295                300
Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu
305                310                315                320
Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro
                325                330                335
Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu
                340                345                350
Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys
                355                360                365
Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys
370                375                380
Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser
385                390                395                400
Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala
                405                410                415
Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln
                420                425                430
Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp
                435                440                445
Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile His Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp
450                455                460
Lys Thr His Thr Cys Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala
465                470                475                480
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                485                490                495
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
500                505                510
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
515                520                525
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
530                535                540
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
545                550                555                560
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                565                570                575
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
580                585                590
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
595                600                605
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
610                615                620
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
625                630                635                640
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                645                650                655
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
660                665                670
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
675                680                685
Gly Lys
690

```

<210> 159
 <211> 252
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Домен 1

<400> 159
 gccctgccct ggctcaacgt gtcagcagat ggtgacaacg tgcattctggt tctgaatgtc 60
 tctgaggagc agcacttcgg cctctccctg tactggaatc aggtccaggg cccccaaaa 120
 ccccggtggc acaaaaacct gactggaccg cagatcatta ccttgaacca cacagacctg 180
 gttccctgcc tctgtattca ggtgtggcct ctggaacctg actccgtag gacgaacatc 240
 tgcccccttca gg 252

<210> 160
 <211> 84
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Домен 1

<400> 160
 Ala Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu
 1 5 10 15
 Val Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp
 20 25 30
 Asn Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr
 35 40 45
 Gly Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu
 50 55 60
 Cys Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile
 65 70 75 80
 Cys Pro Phe Arg

<210> 161
 <211> 282
 <212> DNA
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Домен 2

<400> 161
 gaggaccccc gcgcacacca gaacctctgg caagccgccc gactgcgact gctgaccctg 60
 cagagctggc tgctggagcg accgtgctcg ctgcccgcag aagcggcact gtgctggcgg 120
 gctccgggtg gggaccctcg ccagccactg gtcccaccgc ttctctggga gaacgtcact 180
 gtggacaagg ttctcgagtt cccattgctg aaaggccacc ctaacctctg tggttcaggtg 240
 aacagctcgg agaagctgca gctgcaggag tgcttgtggg ct 282

<210> 162
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Домен 2

<400> 162

Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala Arg Leu Arg
 1 5 10 15
 Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys Ser Leu Pro
 20 25 30
 Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp Pro Cys Gln
 35 40 45
 Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val Asp Lys Val
 50 55 60
 Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys Val Gln Val
 65 70 75 80
 Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp Ala
 85 90

<210> 163

<211> 231

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Домен 3

<400> 163

gactccctgg ggcctctcaa agacgatgtg ctactgttgg agacacgagg cccccaggac 60
 aacagatccc tctgtgcctt ggaacccagt ggctgtactt cactaccag caaagcctcc 120
 acgagggcag ctgccttgg agagtactta ctacaagacc tgcagtcagg ccagtgtctg 180
 cagctatggg acgatgactt gggagcgcta tgggcctgcc ccatggacaa a 231

<210> 164

<211> 77

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Домен 3

<400> 164

Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr Arg
 1 5 10 15
 Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly Cys
 20 25 30
 Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly Glu
 35 40 45
 Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp Asp
 50 55 60
 Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys
 65 70 75

<210> 165

<211> 2124

<212> DNA

<213> Геном человека

<400> 165

atgcctgtgc cctgggttctt gctgtccttg gcaactgggccc gaagcccagt ggctcctttct 60
 ctggagagggc ttgtggggccc tcaggacgct acccactgct ctccgggcct ctctgtccgc 120
 ctctgggaca gtgacatact ctgcctgcct ggggacatcg tgcctgctcc gggccccgtg 180
 ctggcgcccta cgcacctgca gacagagctg gtgctgaggt gccagaagga gaccgactgt 240
 gacctctgtc tgcgtgtggc tgtccacttg gccgtgcatg ggcaactggga agagcctgaa 300

```

gatgaggaaa agtttgagg agcagctgac tcaggggtgg aggagcctag gaatgcctct 360
ctccaggccc aagtcgtgct ctccctccag gcctacccta ctgcccgtg cgtcctgctg 420
gaggtgcaag tgctgctgc ccttggtgag tttggtcagt ctgtgggctc tgtggtatat 480
gactgcttcg aggtgcctt agggagtgag gtacgaatct ggtcctatac tcagcccagg 540
tacgagaagg aactcaacca cacacagcag ctgcctgact gcagggggct cgaagtctgg 600
aacagcatcc cgagctgctg ggccctgccc tggctcaacg tgtcagcaga tggtgacaac 660
gtgcatctgg ttctgaatgt ctctgaggag cagcacttcg gcctctccct gtactggaat 720
caggtccagg gcccccaaa accccgggtg caaaaaacc tgactggacc gcagatcatt 780
accttgaacc acacagacct ggttcctgct ctctgtattc aggtgtggcc tctggaacct 840
gactccgtta ggacgaacat ctgccccttc agggaggacc ccgcgcaca ccagaacctc 900
tggaagccg cccgactgct actgctgacc ctgcagagct ggctgctgga cgcaccgtgc 960
tcgtgccccg cagaagcggc actgtgctgg cgggctccgg gtggggacct ctgccagcca 1020
ctggtccccc cgctttcctg ggagaacgtc actgtggaca aggttctcga gttccattg 1080
ctgaaaggcc accctaacct ctgtgttcag gtgaacagct cggagaagct gcagctgcag 1140
gagtgttgtt gggctgactc cctggggcct ctcaaagacg atgtgctact gttggagaca 1200
cgaggccccc aggacaacag atccctctgt gccttggaac ccagtggctg tacttacta 1260
cccagcaaag cctccacgag ggcagctcgc cttggagagt acttactaca agacctgcag 1320
tcagggtccc gtctgcagct atgggacgat gacttgggag cgctatgggc ctgcccatg 1380
gacaaataca tccacaagcg ctgggcccctc gtgtggctgg cctgcctact ctttgcctg 1440
gcgctttccc tcatcctcct tctcaaaaag gatcacgca aagcggccgc caggggccgc 1500
gcggtctctg tctctactc agccgatgac tcgggtttcg agcgcctggt gggcgccctg 1560
gcgtcgcccc tgtgccagct gccgctgcgc gtggccgtag acctgtggag ccgtcgtgaa 1620
ctgagcgcgc aggggcccgt ggcttggttt cacgcgcagc ggcgccagac cctgcaggag 1680
ggcggcgtgg tggcttctgt cttctctccc ggtgcgtgg cgctgtgcag cgagtggcta 1740
caggatgggg tgtccgggct cggggcgcac ggcccgcac acgccttccg cgctcgtctc 1800
agctgcgtgc tgcccactt cttgcagggc cgggcgcccg gcagctacgt gggggcctgc 1860
ttcgacaggc tgctccacc ggacgccgta ccgcctttt tccgcaccgt gccgctctc 1920
aactgacct cccaactgcc agacttctct ggggcccctg agcagcctcg cgcccgcgt 1980
tccggggcgg tccaagagag agcggagcaa gtgtcccggg cccttcagcc agccctggat 2040
agctacttcc atccccggg gactcccgcg cggggacgcg ggggtggacc aggggcggga 2100
cctggggcgg ggacgggac ttaa
2124

```

<210> 166

<211> 707

<212> PRT

<213> Геном человека

<400> 166

```

Met Pro Val Pro Trp Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Gly Arg Ser Pro
1          5          10          15
Val Val Leu Ser Leu Glu Arg Leu Val Gly Pro Gln Asp Ala Thr His
20          25          30
Cys Ser Pro Gly Leu Ser Cys Arg Leu Trp Asp Ser Asp Ile Leu Cys
35          40          45
Leu Pro Gly Asp Ile Val Pro Ala Pro Gly Pro Val Leu Ala Pro Thr
50          55          60
His Leu Gln Thr Glu Leu Val Leu Arg Cys Gln Lys Glu Thr Asp Cys
65          70          75          80
Asp Leu Cys Leu Arg Val Ala Val His Leu Ala Val His Gly His Trp
85          90          95
Glu Glu Pro Glu Asp Glu Glu Lys Phe Gly Gly Ala Ala Asp Ser Gly
100         105         110
Val Glu Glu Pro Arg Asn Ala Ser Leu Gln Ala Gln Val Val Leu Ser
115         120         125
Phe Gln Ala Tyr Pro Thr Ala Arg Cys Val Leu Leu Glu Val Gln Val
130         135         140
Pro Ala Ala Leu Val Gln Phe Gly Gln Ser Val Gly Ser Val Val Tyr
145         150         155         160
Asp Cys Phe Glu Ala Ala Leu Gly Ser Glu Val Arg Ile Trp Ser Tyr
165         170         175
Thr Gln Pro Arg Tyr Glu Lys Glu Leu Asn His Thr Gln Gln Leu Pro
180         185         190
Asp Cys Arg Gly Leu Glu Val Trp Asn Ser Ile Pro Ser Cys Trp Ala
195         200         205

```

Leu Pro Trp Leu Asn Val Ser Ala Asp Gly Asp Asn Val His Leu Val
 210 215 220
 Leu Asn Val Ser Glu Glu Gln His Phe Gly Leu Ser Leu Tyr Trp Asn
 225 230 235 240
 Gln Val Gln Gly Pro Pro Lys Pro Arg Trp His Lys Asn Leu Thr Gly
 245 250 255
 Pro Gln Ile Ile Thr Leu Asn His Thr Asp Leu Val Pro Cys Leu Cys
 260 265 270
 Ile Gln Val Trp Pro Leu Glu Pro Asp Ser Val Arg Thr Asn Ile Cys
 275 280 285
 Pro Phe Arg Glu Asp Pro Arg Ala His Gln Asn Leu Trp Gln Ala Ala
 290 295 300
 Arg Leu Arg Leu Leu Thr Leu Gln Ser Trp Leu Leu Asp Ala Pro Cys
 305 310 315 320
 Ser Leu Pro Ala Glu Ala Ala Leu Cys Trp Arg Ala Pro Gly Gly Asp
 325 330 335
 Pro Cys Gln Pro Leu Val Pro Pro Leu Ser Trp Glu Asn Val Thr Val
 340 345 350
 Asp Lys Val Leu Glu Phe Pro Leu Leu Lys Gly His Pro Asn Leu Cys
 355 360 365
 Val Gln Val Asn Ser Ser Glu Lys Leu Gln Leu Gln Glu Cys Leu Trp
 370 375 380
 Ala Asp Ser Leu Gly Pro Leu Lys Asp Asp Val Leu Leu Leu Glu Thr
 385 390 395 400
 Arg Gly Pro Gln Asp Asn Arg Ser Leu Cys Ala Leu Glu Pro Ser Gly
 405 410 415
 Cys Thr Ser Leu Pro Ser Lys Ala Ser Thr Arg Ala Ala Arg Leu Gly
 420 425 430
 Glu Tyr Leu Leu Gln Asp Leu Gln Ser Gly Gln Cys Leu Gln Leu Trp
 435 440 445
 Asp Asp Asp Leu Gly Ala Leu Trp Ala Cys Pro Met Asp Lys Tyr Ile
 450 455 460
 His Lys Arg Trp Ala Leu Val Trp Leu Ala Cys Leu Leu Phe Ala Ala
 465 470 475 480
 Ala Leu Ser Leu Ile Leu Leu Leu Lys Lys Asp His Ala Lys Ala Ala
 485 490 495
 Ala Arg Gly Arg Ala Ala Leu Leu Leu Tyr Ser Ala Asp Asp Ser Gly
 500 505 510
 Phe Glu Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Ser Ala Leu Cys Gln Leu Pro
 515 520 525
 Leu Arg Val Ala Val Asp Leu Trp Ser Arg Arg Glu Leu Ser Ala Gln
 530 535 540
 Gly Pro Val Ala Trp Phe His Ala Gln Arg Arg Gln Thr Leu Gln Glu
 545 550 555 560
 Gly Gly Val Val Val Leu Leu Phe Ser Pro Gly Ala Val Ala Leu Cys
 565 570 575
 Ser Glu Trp Leu Gln Asp Gly Val Ser Gly Pro Gly Ala His Gly Pro
 580 585 590
 His Asp Ala Phe Arg Ala Ser Leu Ser Cys Val Leu Pro Asp Phe Leu
 595 600 605
 Gln Gly Arg Ala Pro Gly Ser Tyr Val Gly Ala Cys Phe Asp Arg Leu
 610 615 620
 Leu His Pro Asp Ala Val Pro Ala Leu Phe Arg Thr Val Pro Val Phe
 625 630 635 640
 Thr Leu Pro Ser Gln Leu Pro Asp Phe Leu Gly Ala Leu Gln Gln Pro
 645 650 655
 Arg Ala Pro Arg Ser Gly Arg Leu Gln Glu Arg Ala Glu Gln Val Ser
 660 665 670
 Arg Ala Leu Gln Pro Ala Leu Asp Ser Tyr Phe His Pro Pro Gly Thr
 675 680 685
 Pro Ala Pro Gly Arg Gly Val Gly Pro Gly Ala Gly Pro Gly Ala Gly
 690 695 700
 Asp Gly Thr
 705

<210> 167
 <211> 3120
 <212> DNA
 <213> Геном человека

<400> 167
 gggggccgagc cctccgcgac gccacccggg ccatgggggc cgcacgcage ccgccgtccg 60
 ctgtcccggg gcccctgctg gggtgctcc tgctgctcct gggcgtgctg gcccggggtg 120
 gcgcctccct gcgactcctg gaccacccgg cgctggctctg ctcccagccg gggctaaact 180
 gcacgggtcaa gaatagtagg tgcttgatg acagctggat tcaccctcga aacctgacct 240
 cctcctcccc aaaggacctg cagatccagc tgcactttgc ccacacccaa caaggagacc 300
 tgttccccct ggctcacatc gaatggacac tgcagacaga cgccagcatc ctgtacctcg 360
 aggggtgcaga gttatctgtc ctgcagctga acaccaatga acgtttgtgc gtcaggtttg 420
 agttttctgtc caaactgagg catcaccaca ggcgggtggcg ttttaccttc agccactttg 480
 tgggtgacct tgaccaggaa tatgagggtga ccgttcacca cctgcccagg cccatccctg 540
 atggggacct aaaccaccag tccaagaatt tccttggtgc tgactgtgag cagcgcaggga 600
 tgaaggtaac cagcccatgc atgagctcag gcagcctgtg ggacccaac atcacctggg 660
 agaccctgga gggccaccag ctgcgtgtga gcttcaccct gtggaacgaa tctaccatt 720
 accagatcct gctgaccagt ttcccgaca tggagaacca cagttgcttt gagcacatgc 780
 accacatacc tgcgcccaga ccagaagagt tccaccagcg atccaacgtc aactcactc 840
 tacgcaacct taaagggtgc tgcgccacc aagtgcagat ccagcccttc ttcagcagct 900
 gcctcaatga cctcctcaga cactccgcga ctgtttcctg ccagaaatg ccagacactc 960
 cagaaccaat tccggactac atgcccctgt ggggtgactg gttcatcacg ggcattctca 1020
 tcctgctggg gggctccgtc atcctgctca tgcctgcat gacctggagg ctagtggggc 1080
 ctggaagtga aaaatacagt gatgacacca aatacaccga tggcctgcct gcggctgacc 1140
 tgatcccccc accgctgaag ccaggaagg tctggatcat ctactcagcc gaccacccc 1200
 tctacgtgga cgtggctcctg aaattcgccc agttcctgct caccgctgc ggcacggaag 1260
 tggccctgga cctgctggaa gagcaggcca tctcggaggc aggagtcag acctgggtgg 1320
 gccgtcagaa gcaggagatg gtggagagca actctaagat catcgtcctg tgctcccgcg 1380
 gcacgcgcgc caagtggcag gcgctcctgg gccggggggc gcctgtgcgg ctgcgctgcg 1440
 accacggaaa gcccggtggg gacctgttca ctgcagccat gaacatgatc ctcccggact 1500
 tcaagaggcc agcctgcttc ggcacctac tagtctgcta cttcagcgag gtcagctgtg 1560
 acggcgacgt ccccgacctg ttcggcgcg cgcccggtta cccgctcatg gacaggttcg 1620
 aggaggtgta cttccgcac caggacctgg agatgttcca gccgggccgc atgcaccgcg 1680
 taggggagct gtcgggggac aactacctgc ggcagccggg cggcaggcag ctccgcgccg 1740
 ccctggacag gttccgggac tggcaggctc cgtgtccgga ctggttcgaa tgtgagaacc 1800
 tctactcagc agatgaccag gatgccccgt ccctggacga agaggtgttt gaggagccac 1860
 tgctgcctcc ggggaaccggc atcgtgaagc gggcgcccct ggtgcgcgag cctggctccc 1920
 aggctgcct ggccatagac ccgctggctg gggagggaag aggagcagca gtggcaaacg 1980
 tggaaacctc cctgcagccc cggggtcagc cagcgccgca gccctccac accctgggtg 2040
 tcgcccagca ggagggggac ctgggtggcg cgggtggagc tggggccctg gctgacgggtg 2100
 ccgcatcccg gctggcactg gcgggggagg gcgaggcctg cccgctgctg ggcagcccgg 2160
 gcgctgggag aaatagcgtc ctcttcctcc ccgtggaccc cgaggactcg ccccttgga 2220
 gcagcaccct catggcgtct cctgacctcc ttccagagga cgtgaggagg cacctcgaag 2280
 gcttgatgct ctgcctcttc gagcagagtc tgagctgcca gggccagggg ggctgcagta 2340
 gaccgcctat ggtcctcaca gaccacaca cgccctacga ggaggagcag cggcagtcag 2400
 tgcagtctga ccagggttac atctccagga gctccccga gccccccgag ggactcacgg 2460
 aaatggagga agaggaggaa gaggagcagg acccaggga gccggccctg ccactctctc 2520
 ccgaggacct ggagagcctg aggagcctcc agcggcagct gcttttccgc cagctgcaga 2580
 agaactcggg ctgggacacg atgggggtcag agtcagaggg gccagtgca tgaggcgggc 2640
 tccccaggga ccgcccagat cccagctttg agagaggagt gtgtgtgcac gtattcatct 2700
 gtgtgtacat gtctgcatgt gtatatgttc gtgtgtgaaa tgtaggcttt aaaatgtaa 2760
 tgtctggatt ttaatcccag gcatccctcc taacttttct ttgtgcagcg gtcgtggtat 2820
 cgtctatccc caggggaatc cacacagccc gctccaggga gctaattgta gagctcctt 2880
 gaggtcccat tattcggtca ttcagcattt attgtgcacc tactatgtgg cgggcatttg 2940
 ggataccaag ataaattgca tgcggcatgg cccagccat gaaggaaact aaccgctagt 3000
 gccgaggaca cgttaaagca acaggatggg ccgggcacgg tggctcacgc ctgtaatccc 3060
 agcacactgg gagggcagag caggtggatc actctgaggt caggagtttg agccagcctg 3120

<210> 168
 <211> 78

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид развития гормона человека

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(78)

<400> 168

```

atg gct aca ggc tcc cgg acg tcc ctg ctc ctg gct ttt ggc ctg ctc 48
Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
  1             5             10             15

```

```

tgc ctg ccc tgg ctt caa gag ggc agt gcc 78
Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala
      20             25

```

<210> 169

<211> 26

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид развития гормона человека

<400> 169

```

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
  1             5             10             15
Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala
      20             25

```

<210> 170

<211> 57

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид (VH 26-10) тяжелой цепи
вариабельной области мыши

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(57)

<400> 170

```

atg gga tgg agc tgg atc ttt ctc ttt ctt ctg tca gga act gca ggt 48
Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
  1             5             10             15

```

```

gtc ctc tct 57
Val Leu Ser

```

<210> 171

<211> 19

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид (VH 26-10) тяжелой цепи
вариабельной области мыши

<400> 171

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

<210> 172

<211> 48

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид CD33 человека

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(48)

<400> 172

atg	ccg	ctg	ctg	cta	ctg	ctg	ccc	ctg	ctg	tgg	gca	ggg	gcc	ctg	gct	48
Met	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Trp	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	
1				5					10					15		

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Сигнальный пептид CD33 человека

<400> 173

Met	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Trp	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	
1				5				10					15		

<210> 174

<211> 696

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Fc10 область постоянной иммуноглобулиновой тяжелой цепи

<220>

<221> CDS

<222> (0)...(696)

<400> 174

gag	ccc	aaa	tct	tca	gac	aaa	act	cac	aca	tgc	cca	ccg	tgc	cca	gca	48
Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	
1				5				10					15			
cct	gaa	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtc	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	96

```

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
      20                      25                      30

aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg 144
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
      35                      40                      45

gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg 192
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
      50                      55                      60

gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag 240
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
      65                      70                      75                      80

tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag 288
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
      85                      90                      95

gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc 336
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
      100                      105                      110

ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc 384
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
      115                      120                      125

cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc 432
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
      130                      135                      140

aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc 480
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
      145                      150                      155                      160

gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac 528
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
      165                      170                      175

aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac 576
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
      180                      185                      190

agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc 624
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
      195                      200                      205

tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag 672
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
      210                      215                      220

agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 696
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      225                      230

```

<210> 175

<211> 232

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Fc10 область постоянной иммуноглобулиновой тяжелой цепи

<400> 175

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 176

<211> 60

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> линкер

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(60)

<400> 176

gga ggt ggg ggc tcc ggc ggg ggt gga agc ggt gga ggc ggg tcg ggg 48
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 ggc gga ggt agt 60
 Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> линкер

<400> 177

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 178

<211> 35

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> пре-про (pre-pro) сигнальная последовательность от otPA

<400> 178

Met Asp Ala Met Lys Arg Gly Leu Cys Cys Val Leu Leu Leu Cys Gly
 1 5 10 15
 Ala Val Phe Val Ser Leu Ser Gln Glu Ile His Ala Glu Leu Arg Arg
 20 25 30
 Phe Arg Arg
 35

<210> 179

<211> 696

<212> DNA

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Fc5 область постоянной иммуноглобулиновой тяжелой цепи

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(696)

<400> 179

gag ccc aaa tct tca gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca 48
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

cct gaa gcc gag ggg gca ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc 96
 Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg 144
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg 192
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag 240
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag 288
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc 336
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

ctc cca tcc tcc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc 384
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc 432
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc 480
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac 528
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac 576
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc 624
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag 672
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 696
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 180

<211> 232

<212> PRT

<213> Синтетическая последовательность

<220>

<223> Fc5 область постоянной иммуноглобулиновой тяжелой цепи

<400> 180

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 130 135 140
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 225 230

<210> 181
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Синтетическая последовательность

<220>
 <223> Сигнальный пептид IL-17RA мыши

<400> 181
 Met Ala Ile Arg Arg Cys Trp Pro Arg Val Val Pro Gly Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Gly Trp Leu Leu Leu Leu Asn Val Leu Ala Pro Gly Arg Ala
 20 25 30

