

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018115781, 31.08.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.11.2015 US 62/249,907;

24.02.2016 US PCT/US2016/019242

(43) Дата публикации заявки: 04.12.2019 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на  
национальной фазе: 04.06.2018

(86) Заявка PCT:

US 2016/049715 (31.08.2016)

(87) Публикация заявки PCT:

WO 2017/078839 (11.05.2017)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(71) Заявитель(и):

**БИОАТЛА, ЛЛС (US)**

(72) Автор(ы):

**ШОРТ Джей М. (US),****ЧАН Хвай Вэнь (US),****ФРЕЙ Герхард (US)**(54) **УСЛОВНО АКТИВНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ**

## (57) Формула изобретения

1. Неприродный полипептид или выделенный полипептид, который обладает условной активностью, причем указанная условная активность зависит от концентрации молекулы с молекулярной массой менее 100 а.е.м., такой, что отношение активности при первом условии к активности при втором условии составляет по меньшей мере 3,0 в присутствии молекулы и менее 3,0 в отсутствие молекулы.

2. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанное отношение активности при первом условии к активности при втором условии в присутствии указанной молекулы составляет по меньшей мере 4,0, по меньшей мере 6,0 или по меньшей мере 8,0.

3. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанная молекула представляет собой бикарбонат, ацетат, лактат, бисульфат, сульфид водорода, аммоний, сульфид натрия или любую комбинацию указанных молекул.

4. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанная молекула представляет собой бикарбонат, бисульфат, сульфид водорода, сульфид натрия или любую комбинацию указанных молекул.

5. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой pH, и молекула имеет pKa, которая отличается на до 0,5, 1, 2, 3 или 4 единиц pH от pH первого условия.

6. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанные первое и второе

условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа между первым условием и вторым условием.

7. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа более 6,2.

8. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа менее 7,2-7,4.

9. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и молекула имеет рКа более 6,2 и менее 7,2-7,4.

10. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанное первое условие представляет собой рН в диапазоне 5,5-7,2 или в диапазоне 6,2-6,8, и указанное второе условие представляет собой рН в диапазоне 7,2-7,6.

11. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанный полипептид представляет собой антитело, одноцепочечное антитело или фрагмент антитела, и указанная активность представляет собой активность связывания с антигеном.

12. Полипептид по п. 1, характеризующийся тем, что указанный полипептид представляет собой неприродный мутантный полипептид, эволюционированный из родительского полипептида.

13. Полипептид по п. 12, характеризующийся тем, что указанный мутантный полипептид имеет более высокую долю заряженных остатков аминокислот, чем родительский полипептид.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество полипептида по п. 1 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение полипептида по п. 1 для лечения солидных опухолей, воспаленных суставов или заболеваний или нарушений функции головного мозга.

16. Способ лечения солидных опухолей, воспаленных суставов или заболеваний или нарушений функции головного мозга у субъекта, причем указанный способ включает этап введения субъекту полипептида по п. 1.

17. Способ получения условно активного полипептида из родительского полипептида, причем указанный способ включает следующие этапы

(i) эволюционирование родительского полипептида посредством мутирования по меньшей мере одной аминокислоты с получением одного или нескольких мутантных полипептидов;

(ii) проведение первого анализа активности одного или нескольких мутантных полипептидов при первом условии в присутствии молекулы с молекулярной массой менее 100 а.е.м. и второго анализа активности одного или нескольких мутантных полипептидов при втором условии в присутствии той же молекулы;

(iii) получение одного или нескольких условно активных полипептидов посредством отбора мутантных полипептидов, которые характеризуются отношением активности в первом анализе к активности во втором анализе, которое составляет по меньшей мере 3,0.

18. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что этап (ii) также включает проведение третьего анализа активности одного или нескольких мутантных полипептидов при первом условии в отсутствие молекулы и четвертого анализа активности одного или нескольких мутантных полипептидов при втором условии в отсутствие молекулы; и этап (iii) также включает отбор мутантных полипептидов, которые характеризуются отношением активности в первом анализе к активности во втором анализе, которое составляет по меньшей мере 3,0, и отношением активности в третьем анализе к активности в четвертом анализе, которое составляет менее 3,0.

19. Способ по п. 17 характеризующийся тем, что указанное отношение активности в первом анализе к активности во втором анализе составляет по меньшей мере 4,0, по

меньшей мере 6,0 или по меньшей мере 8,0.

20. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанная молекула представляет собой бикарбонат, ацетат, лактат, бисульфат, сульфид водорода, аммоний, сульфид натрия или любую комбинацию указанных молекул.

21. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанная молекула представляет собой бикарбонат, бисульфат, сульфид водорода, сульфид натрия или любую комбинацию указанных молекул.

22. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа, которая отличается на до 0,5, 1, 2, 3 или 4 единиц рН от рН первого условия.

23. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа между первым условием и вторым условием.

24. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа более 6,2.

25. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа менее 7,2-7,4.

26. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанные первое и второе условия представляют собой рН, и указанная молекула имеет рКа более 6,2 и менее 7,2-7,4.

27. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанное первое условие представляет собой рН в диапазоне 5,5-7,2 или в диапазоне 6,2-6,8, и указанное второе условие представляет собой рН в диапазоне 7,2-7,6.

28. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанный полипептид представляет собой антитело, одноцепочечное антитело или фрагмент антитела, и указанная активность представляет собой активность связывания с антигеном.

29. Способ по п. 17, характеризующийся тем, что указанный полипептид представляет собой неприродный мутантный полипептид, эволюционированный из родительского полипептида.

30. Способ по п. 29, характеризующийся тем, что указанный мутантный полипептид характеризуется более высоким относительным содержанием заряженных остатков аминокислот, чем родительский полипептид.