



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99716** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2009 04215**
(22) Дата подання заявки: **01.10.2007**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.09.2012**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **60/827,882, 60/873,072, 60/969,895**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **02.10.2006, 05.12.2006, 04.09.2007**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.08.2009, Бюл.№ 15**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2012, Бюл.№ 18**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2007/021174, 01.10.2007**

(72) Винахідник(и):
**Токер Джоел (US),
Пешон Жак Дж. (US),
Фітцпатрік Давід (US),
Смозерс Джеймс Ф. (US),
Мехлін Крістофер (US),
Лім Ай Чінг (US)**
(73) Власник(и):
**КІРІН-АМГЕН ІНК.,
c/o Amgen Inc., One Amgen Center Drive,
Thousand Oaks, California, 91320, USA (US)**
(74) Представник:
**Федорова Ірина Олександрівна, реєстр.
№11**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2006088925 A, 24.08.2006.
US 6793919 B2, 21.09.2004.
US 6072037 A, 06.06.2000.
WO 2006054059 A, 26.05.2006.
MCALLISTER F ET AL: "Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-a and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: Implications for airway inflammation in cystic fibrosis" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, vol. 175, no. 1, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 404-412, XP002387883 ISSN: 0022-1767.
"Monoclonal Anti-human IL-17 R Antibody" 2 April 2004 (2004-04-02), R&D SYTEMS, XP002486817 Retrieved from the Internet: URL: <http://www.rndsyste.ms.com> [retrieved on 2008-07-03].
YAO Z ET AL: "MOLECULAR CHARACTERIZATION OF THE HUMAN INTERLEUKIN (IL)-17 RECEPTOR" CYTOKINE, ACADEMIC PRESS LTD, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 9, no. 11, 1 November 1997 (1997-11-01), pages 794-800, XP000867704 ISSN: 1043-4666.
KOLLS J K ET AL: "INTERLEUKIN-17 FAMILY MEMBERS AND INFLAMMATION" IMMUNITY, CELL PRESS, US, vol. 21, no. 4, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 467-476, XP001205649 ISSN: 1074-7613.

UA 99716 C2

(54) АНТИТІЛО, ЯКЕ СПЕЦИФІЧНО ЗВ'ЯЗУЄ ЛЮДСЬКИЙ ІL-17 РЕЦЕПТОР А (ІL-17RA)

(57) Реферат:

Винахід належить до ізолюваного антитіла, яке специфічно зв'язується з людським ІL-17 рецептором А (ІL-17RA), полінуклеотиду, що його кодує, плазмід, клітини-хазяїна, способу виготовлення антитіла. Винахід також належить до фармацевтичної композиції, що містить дане антитіло, та застосування антитіла для лікування захворювань, опосередкованих ІL-17.

Згідно зі Зводом законів США № 35 U.S.C. §119, дана заявка претендує на корисний ефект попередньої заявки США сер. номер 60/969,895, поданої 4 вересня 2007 р., попередньої заявки США сер. номер 60/873,072, поданої 5 грудня 2006 р., і попередньої заявки США сер. номер 60/827,882, поданої 2 жовтня 2006 р., включених тут шляхом посилання.

Даний винахід стосується білків, які зв'язують IL-17-рецептор А (IL-17RA або IL-17R) з антигеном і якими можуть бути, наприклад, антитіла. Крім того, винахід стосується полінуклеотидних послідовностей, що кодують такі антиген-зв'язувальні білки, а також композицій і методів діагностування та лікування хвороб, опосередкованих активацією IL-17-рецептора А IL-17-лігандом або лігандами. Винахід стосується також ідентифікації нейтралізуючих детермінант в IL-17-рецепторі А (IL-17RA або IL-17R) та антитілах що з ним зв'язуються. Варіантами здійснення винаходу передбачені також антитіла, що конкурують за зв'язування з описаними тут нейтралізуючими антитілами IL-17RA.

IL-17A є цитокіном запалення, котрий спочатку був ідентифікований як транскрипт, що селективно експресується активованими Т-клітинами. Про рецептор IL-17RA відомо, що він повсюдно експресується і зв'язується з IL-17A з афінністю приблизно 0,5 nM (Yao et al., 1995, *Immunity* 3:811-821). Було ідентифіковано ще п'ять IL-17-подібних лігандів (IL-17B-IL-17F) і чотири IL-17RA-подібні рецептори (IL-17RB-IL-17RE) (Kolls and Linden, 2004, *Immunity* 21:467-476).

Було показано, що IL-17RC зв'язується з IL-17A та IL-17F. Спостереження того, що дефіцит IL-17RA та нейтралізація антитіла IL-17RA анулюють функцію як IL-17A, так і IL-17F, свідчать про те, що IL-17RC не може постачати сигнал IL-17A чи IL-17F за відсутності IL-17RA (Toy et al., 2006, *J. Immunol.* 177:36-39; McAllister et al., 2005, *J. Immunol.* 175:404-412). Крім того, примусова експресія IL-17RC в IL-17RA-дефіцитних Т-клітинах не відновлює функцію ні IL-17A ні IL-17F (Toy et al., 2006, *J. Immunol.* 177:36-39).

IL-17A та IL-17F експресуються, головним чином, активованими CD4⁺ Т-клітинами пам'яті (Kolls and Linden, 2004, *supra*). Була висловлена думка, що підмножина патогенних CD4⁺ Т-клітин, Th17, що виробляють IL-17A, розширюється при наявності IL-23 (Langrish et al., 2005, *J. Exp. Med.* 201:233-240). Крім того, було показано, що як IL-15, так і член OX40L надсімейства факторів некрозу пухлин (TNF), викликають експресію інтерлейкіну IL-17A (Nakae et al., 2003b, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100:5986-5990; Ziolkowska et al., 2000, *J. Immunol.* 164:2832-2838). Експресію інтерлейкіну IL-17A викликають також IL-6 і бета-фактор росту пухлин, TGF-beta.

IL-17A та IL-17F зв'язуються з IL-17RA та активують його. Було показано, що IL-17RA відіграє важливу роль у регулюванні імунних відповідей. Активація рецептора IL-17RA веде до продукування цитокінів, хемокинів, факторів росту та інших білків, що роблять внески у симптоми і/або патологію численних хвороб. IL-17A є запальним цитокіном, який викликає продукування цитокінів та інших посередників, що ведуть до виникнення таких хвороб і фізіологічних ефектів, як запалення, руйнування хрящів і розсмоктування кісток. IL-17A відіграє також певну роль у багатьох запальних станах, включаючи артрит (ревматоїдний артрит), псоріаз, запальну хворобу кишечника, множинний склероз та астму (Li et al., 2004, *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 24:294-296; Fujino et al., 2003, *Gut* 52:65-70; Kauffman et al., 2004, *J. Invest Dermatol.* 123:1037-1044; Mannon et al., 2004, *N. Engl. J Med* 351:2069-2079; Matusevicius et al., 1999, *Mult Scler* 5, 101-104; Linden et al., *Eur Respir J.* 2000 May;15(5):973-7; Molet et al., 2001, *J. Allergy Clin Immunol.* 108:430-438). Проведені нещодавно дослідження показали, що IL-17F бере участь в індукванні запальних реакцій (Oda et al., 2006, *American J. Resp. Crit Care Medicine*, Jan) 15, 2006; Numasaki et al., 2004, *Immunol Lett* 95:97-104).

Даним винаходом пропонуються антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA та інгібують активацію IL-17RA, опосередковану членами сімейства IL-17, такими як IL-17A і/або IL-17F, що більш докладно буде розглянуто нижче.

На Фіг. 1 показаний філогенетичний дентограмний аналіз CDR-ділянок (ділянок визначення комплементарності) варіабельних важких (V_H) і варіабельних легких (V_L) доменів різноманітних IL-17R антиген-зв'язувальних білків (антитіл).

На Фіг. 2 відображений порівняльно-зіставний аналіз амінокислотних послідовностей CDR-ділянок варіабельних важких (V_H) доменів різноманітних IL-17R антиген-зв'язувальних білків (антитіл). Виділені ділянки CDR1, CDR2 і CDR3.

На Фіг. 3 відображений порівняльно-зіставний аналіз амінокислотних послідовностей CDR-ділянок варіабельних легких (V_L) доменів різноманітних IL-17R антиген-зв'язувальних білків (антитіл). Виділені ділянки CDR1, CDR2 і CDR3.

На Фіг. 4 показано, що в моделі колаген-індукованого артриту середній клінічний бал у мишей з IL-17RA-/- (нокаутних або КО-мишей) є значно нижчий, ніж у мишей дикого типу (WT).

На Фіг. 5 показана затримка початку експериментального мієлін-олігодендроцитглікопротеїн-

(MOG)-індукованого автоімунного енцефаломієліту (EAE) у нокаутних мишей з IL-17RA порівняно з мишами дикого типу.

На Фіг. 6 показане зниження клінічного бала в MOG-індукованій моделі у нокаутних мишей з IL-17RA порівняно з мишами дикого типу.

5 На Фіг. 7 показано, що в овальбумін-індукованій моделі астми нокаутні миші з IL-17RA мають зменшені загальні кількості запальних клітин у BAL-рідині порівняно з мишами дикого типу.

10 На Фіг. 8 показано, що в овальбумін-індукованій моделі астми нокаутні миші з IL-17RA мають у бронхоальвеолярному лаважу (BAL) зменшені кількості еозинофілів (Фіг. 8A), нейтрофілів (Фіг. 8B) і лімфоцитів (Фіг. 8C) порівняно з мишами дикого типу. На Фіг. 8D показана відсутність змін у макрофагу BAL-рідини, що спостерігалася як у мишей дикого типу (WT), так і у нокаутних мишей з IL-17RA (незаражених і з контрольним OVA-зараженням).

15 На Фіг. 9 показане залежне від дози інгібування моноклональним антитілом IL-17RA mAb в моделі дикого типу (WT) з колаген-індукованим артритом (CIA). При порівнянні груп лікування IL-17RA mAb в кількостях 100 мкг і 300 мкг з контрольною групою (на 13, 15 і 16 дні) була отримана величина $P < 0,05$.

20 На Фіг. 10 показані результати терапевтичного втручання моноклональним антитілом IL-17RA mAb. Тут можна бачити стабілізований середній клінічний бал у мишей дикого типу в стандартній моделі CIA-артриту. Ці дані свідчать про те, що інгібування IL-17RA-рецептора IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком може застосовуватися в лікуванні ревматоїдного артриту (RA), особливо у випадках збереження суглобових кісток і хрящів.

25 На Фіг. 11 показано, що лікування антитілом mAb анти-IL-17RA стабілізувало середній клінічний бал у нокаутних мишей TNFR p55/p75 у стандартній моделі CIA-артриту. Ці результати свідчать про те, що інгібування IL-17RA-рецептора IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком може використовуватися в терапії ревматоїдного артриту (RA), особливо у випадках збереження суглобових кісток і хрящів. Слід зауважити, що інгібування IL-17RA-рецептора дозволяло стабілізувати хворий стан у моделі, незалежної від передачі сигналу фактора некрозу пухлин (TNF).

30 На Фіг. 12 показано, що типові людські антитіла IL-17RA mAb (AM_{H14}/AM_{L14} , AM_{H22}/AM_{L22} , AM_{H19}/AM_{L19} і AM_{H18}/AM_{L18}) були здатними інгібувати IL-17-індуковане продукування IL-6 із клітин JTC-12 циномологуса (клітинної лінії нирок циномологуса). Лінією (----) показана величина позитивного контролю IL-17 циномологуса в комбінації з TNF-альфа. Лінією (-.-.) показана величина позитивного контролю TNF-альфа циномологуса. Лінією (....) показана контрольна величина живильних середовищ.

35 На Фіг. 13 показані варіації послідовності на каркасних ділянках послідовності SEQ ID NO:40 (AM_{L14}) відносно амінокислотних залишків зародкової лінії та їх вплив на величину IC50.

40 На Фіг. 14 показано, що два варіанти, в котрих амінокислотні залишки повернулися на зародкову лінію (Фіг. 13), мали знижену активність інгібування IL-17A відносно AM_{H14}/AM_{L14} , засвідчуючи цим те, що деякі варіації на каркасних ділянках були допустимими, але деякі залишки при цьому могли впливати на активність. Лінією (----) позначена величина позитивного контролю стимулювання IL-17 в умовах відсутності антитіла (приблизно 4062 пг/мл).

На Фіг. 15 показано, що два варіанти, в котрих амінокислотні залишки повернулися на зародкову лінію (Фіг. 13), мали знижену активність інгібування IL-17F (у комбінації з TNF-альфа) відносно AM_{H14}/AM_{L14} .

45 На Фіг. 16A і 16B показані результати мультиплексованого зв'язування IL-17RA-антитіл. Затемнені величини відповідають парам антитіл, які можуть одночасно зв'язуватися з IL-17RA; це свідчить про те, що такі антитіла зв'язуються з різними нейтралізуючими детермінантами. Величини в прямокутниках відповідають парам антитіл, спрямованих одне проти одного.

50 На Фіг. 17 показані послідовності мишачого IL-17RA (SEQ ID NO:432) і 5 доменів - A, B, C, D, E і F, що заміщували відповідні їм домени в людській послідовності IL-17RA.

На Фіг. 18A-18D показані амінокислотні послідовності людських і мишачих IL-17RA та людських/мишачих химерних IL-17RA білків.

55 На Фіг. 19 наведена таблиця, в котрій підсумовані дані стосовно здатності антитіл IL-17RA mAb зв'язуватися з різноманітними химерними білками. Затемненими величинами показані місця, де антитіла IL-17RA mAb втрачають зв'язування з цими конкретними химерами (скорочення n)d) означає: "Не визначено".

На Фіг. 20 показані амінокислотні залишки, які були заміщені аргініновим залишком у послідовності SEQ ID NO:431.

60 На Фіг. 21 показані криві титрування різноманітних антитіл IL-17RA mAb, що зв'язуються з мутантом D152R IL-17RA.

На Фіг. 22 підсумовані дані стосовно діапазону досліджень, зв'язування та химер аргініну для різних моноклональних антитіл IL-17RA mAb)

Використовувані тут заголовки розділів носять виключно організаційні цілі і не повинні розглядатися як такі, що обмежують описуваний предмет.

В одержанні рекомбінантних ДНК, синтезі олігонуклеотидів, культивуванні і трансформації тканин, очищенні білків і т.п. можуть використовуватися стандартні методики і засоби. Ферментативні реакції і процеси очистки можуть здійснюватися відповідно до методик і технічних умов, запропонованих виробником, або відповідно до загальноприйнятих у даній галузі чи описаних тут методів. У загальному випадку ті чи інші процеси при застосуванні даного винаходу можуть здійснюватися відповідно до звичайних методів, добре відомих у даній галузі та описаних узагальнено чи деталізовано у різноманітних літературних джерелах, цитованих і зазначених у тексті даного опису, як, наприклад, у (Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.), включеному тут для всіх цілей шляхом посилання. За відсутності спеціальних визначень термінологія, використовувана у зв'язку з питаннями, що стосуються аналітичної хімії, органічної хімії, медичної та фармацевтичної хімії, а також лабораторні методики та техніка, є добре відомими і загальноприйнятими в даній галузі. У хімічному синтезі, аналізі, складанні та готуванні фармацевтичних препаратів, введенні ліків в організм і лікуванні пацієнтів можуть використовуватися стандартні методи і техніка.

IL-17A, IL-17F та IL-17RA

Біологічна активність IL-17A та IL-17F є залежною від рецептора IL-17RA; це показано в тексті даного опису на прикладах як клітин, так і піддослідних мишей, які є генетично дефіцитними за IL-17RA, і нейтралізуючих моноклональних антитіл mAb, спрямованих проти IL-17RA (див. Приклади нижче).

Використовувані в даному описі терміни "IL-17-рецептор А" і "IL-17RA" (що є взаємозамінними, як і терміни IL-17-рецептор та IL-17R, які означають один і той самий рецептор), означають рецептор і рецепторний комплекс на поверхні клітини (зокрема, наприклад, комплекс IL-17RA-IL-17RC), що зв'язуються з IL-17A і IL-17F і в результаті цього ініціюють шлях передачі сигналів усередині клітини. Термін IL-17RA-білки також може включати у себе різноманітні варіанти. IL-17RA-білки може означати, в тому числі, фрагменти, такі як зовнішньоклітинний домен, що не мають всього або частини трансмембранного і/або внутрішньоклітинного домену, а також фрагменти зовнішньоклітинного домену. Клонування, аналіз властивостей і методи готування IL-17RA описані, наприклад, в патентні США (U.S. Pat. No. 6,072,033), включеному тут в усій його повноті шляхом посилання. Амінокислотна послідовність людського IL-17RA показана в SEQ ID NO:430. Розчинними формами huIL-17RA, підходящими для застосування в методах згідно з даним винаходом, можуть бути, в тому числі, зовнішньоклітинний домен або зріла форма, які не мають сигнального пептиду, або фрагмент зовнішньоклітинного домену, що зберігає здатність зв'язуватися з IL-17A і/або IL-17F або гетеромерною версією інтерлейкіну IL-17A і/або IL-17F. Серед інших підходящих форм рецептора IL-17RA можна назвати мутеїни та їхні варіанти, які є принаймні на 70% - 99% гомологічними нативному IL-17RA з послідовністю SEQ ID NO:430 та описані в патентні США (U.S. Pat. No. 6,072,033), за умови, що IL-17RA зберігає здатність зв'язуватися з IL-17A і/або IL-17F або гетеромерною версією інтерлейкіну IL-17A і/або IL-17F. Термін "IL-17RA" охоплює своїм значенням також посттрансляційні модифікації амінокислотної послідовності IL-17RA. Посттрансляційними модифікаціями можуть бути, наприклад, N- і O-зшиті глікозилювання.

IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки

Даним винаходом пропонуються антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA. Варіантами здійснення антиген-зв'язувальних білків можуть бути, в тому числі, пептиди і/або поліпептиди (до числа котрих можуть входити посттрансляційні модифікації), які специфічно зв'язуються з IL-17RA. До числа варіантів здійснення антиген-зв'язувальних білків входять також антитіла та їхні фрагменти, які відповідають поданим у даному описі їхнім різноманітним визначенням і специфічно зв'язуються з IL-17RA. Варіантами здійснення даного винаходу є також антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують зв'язування з ним IL-17A і/або IL-17F та активацію ними IL-17RA, і гетеромерний комплекс із IL-17RA та IL-17RC. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують зв'язування з ним гетеромеру IL-17A/IL-17F та активацію останнім людського IL-17RA, а також гетеромерний комплекс із IL-17RA та IL-17RC. При вказуванні в тексті даного опису на інгібування IL-17A і/або IL-17F слід розуміти, що під цим на увазі мається також інгібування гетеромерів із IL-17A та IL-17F. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-

17RA і частково чи повністю інгібують утворення IL-17RA-рецептором гомомерного або гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, такого, наприклад, як комплекс IL-17RA-IL-17RC. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA і частково чи повністю інгібують утворення IL-17RA-рецептором гомомерного чи гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, такого, наприклад, як комплекс IL-17RA/IL-17RC, і необов'язково інгібують зв'язування інтерлейкінів IL-17A і/або IL-17F чи IL-17A/IL-17F-гетеромеру з IL-17RA або з гетеромерним IL-17RA-рецепторним комплексом.

Антиген-зв'язувальні білки згідно з винаходом специфічно зв'язуються з IL-17RA. Використовуваний у даному описі вираз "специфічно зв'язується" означає, що даний антиген-зв'язувальний білок має перевагу над іншими білками у зв'язуванні з IL-17RA. У деяких варіантах здійснення винаходу вираз "специфічно зв'язується" означає, що IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки мають більш високу афінність до IL-17RA, ніж до інших білків. Наприклад, константа рівноважної дисоціації складає від $<10^{-7}$ до 10^{-11} M, або від $<10^{-8}$ до $<10^{-10}$ M, або від $<10^{-9}$ до $<10^{-10}$ M.

Цілоком зрозуміло, що при вказуванні в тексті даного опису на різноманітні варіанти здійснення IL-17RA-антитіл, що тут розглядаються, поряд з ними маєтись на увазі охоплення в тому числі їхніх IL-17RA-зв'язувальних фрагментів. IL-17RA-зв'язувальний фрагмент містить будь-які із описаних тут фрагментів або доменів антитіл, що зберігають здатність специфічно зв'язуватися з IL-17RA. Вищезгадані IL-17RA-зв'язувальні фрагменти можуть бути в будь-якому із описаних тут остовів. У тексті даного опису вищезгадані IL-17RA-зв'язувальні фрагменти володіють також здатністю інгібувати активацію IL-17RA-рецептора.

У тих варіантах здійснення винаходу, де IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок використовується в терапевтичних цілях, однією із особливостей IL-17RA-антиген-зв'язувального білка є те, що він може інгібувати зв'язування інтерлейкіну IL-17A і/або IL-17F з IL-17RA та один чи більше видів біологічної активності IL-17RA-рецептора або видів активності, що ним опосередковуються. Такі антитіла вважаються нейтралізуючими через їхню здатність інгібувати зв'язування IL-17A і/або IL-17F та індукцію біологічної активності і/або передачі сигналів IL-17RA. У цьому випадку антиген-зв'язувальний білок специфічно зв'язується з IL-17RA та інгібує зв'язування IL-17A і/або IL-17F з IL-17RA на будь-яку величину в інтервалі від 10 до 100%, наприклад, приблизно на 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% і більше (з визначенням, наприклад, шляхом вимірювання зв'язування в аналізі на конкурентне зв'язування *in vitro* згідно з описаною тут методикою). Наприклад, IL-17RA-антитіла можуть піддаватися випробуванням на нейтралізуючу здатність шляхом тестування їх на продукування IL-6 в аналізі фібробластів крайньої плоти людини (HFF) (як описано, наприклад, у Прикладах 8 і 9) або в будь-якому іншому підходящому аналізі, відомому в даній галузі. Додаткову біологічну активність IL-17RA-рецептора (наприклад, зчитування результатів аналізу) в тесті на інгібування передачі сигналів і/або біологічної активності IL-17RA можна визначати, наприклад, шляхом вимірювань *in vitro* і/або *in vivo* принаймні одного із таких об'єктів: IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP (таких, наприклад, як MMP3 і MMP9), GRO α , NO, і/або С-телопептиду тощо.

Антиген-зв'язувальні білки у варіантах здійснення винаходу містять каркасну структуру, що відповідає даним тут різноманітним визначенням, принаймні з однією ділянкою визначення комплементарності (CDR). Антиген-зв'язувальні білки у варіантах здійснення винаходу містять каркасну структуру принаймні з одним важким або легким варіабельним доменом. Варіанти здійснення винаходу включають у себе антитіла, що містять варіабельну ділянку легкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26 (SEQ ID NO:27-53, відповідно, з двома версіями AM_L23 - SEQ ID NO: 49 і 50) і/або варіабельну ділянку важкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із AM_H1 - AM_H26 (SEQ ID NO:1-26, відповідно), та їхні фрагменти, похідні, мутеїни і варіанти.

Крім того, остовами можуть служити, наприклад, фібронектин, неокарциностанин CBM4-2, ліпокаліни, Т-клітинний рецептор, домен протеїну-А (протеїн Z), Im9, TPR білки, цинковмісні пальцеподібні ділянки, pVIII, пташиний панкреатичний поліпептид, GCN4, WW-домен, Src гомологічний домен 3, PDZ домени, TEM-1 бета-лактамаза, тіоредоксин, стафілококова нуклеаза, PHD-пальцеподібні домени, CL-2, BPTI, APPI, HPSTI, екотин, LACI-D1, LDTI, MTI-II, токсини скорпіону, дефенсин-А пептид комах, EETI-II, Min-23, CBD, PBP, цитохром b-562, Ldl рецепторні домени, гамма-кристалін, убіхітин, передаточні і/або С-тип-лектиноподібні домени.

Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які містять такі варіабельні

домени: AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1), AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2), AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3), AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4), AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5), AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6), AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7), AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8), AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9), AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10), AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11), AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12), AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13), AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14), AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15), AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16), AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17), AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18), AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19), AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20), AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21), AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22), AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 або SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23), AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24), AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25), AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26) та їхні комбінації, а також їхні фрагменти, похідні, мутеїни та варіанти.

В одному з варіантів здійснення винаходу перша амінокислотна послідовність містить CDR3, CDR2 і CDR1, а друга амінокислотна послідовність містить CDR3, CDR2 і CDR1, представлені в Табл. 1.

В іншому варіанті здійснення винаходу антиген-зв'язувальний білок містить: А) амінокислотну послідовність важкого ланцюга, яка містить принаймні одну H-CDR1, H-CDR2 або H-CDR3 послідовності, вибрані із сукупності, що складається із SEQ ID NO:1-26; і/або В) амінокислотну послідовність легкого ланцюга, яка містить принаймні одну L-CDR1, L-CDR2 або L-CDR3 послідовності, вибрані із сукупності, що складається із SEQ ID NO:27-53.

Передбачений також варіант, в якому антиген-зв'язувальний білок містить: А) амінокислотну послідовність важкого ланцюга, яка містить H-CDR1, H-CDR2 і H-CDR3 будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:1-26; і В) амінокислотну послідовність легкого ланцюга, яка містить L-CDR1, L-CDR2 і L-CDR3 будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:27-53. В іншому варіанті антиген-зв'язувальний білок містить амінокислотну послідовність, яка є принаймні на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичною амінокислотній послідовності важкого ланцюга, вибраній із сукупності, що складається із SEQ ID NO:1-26, або амінокислотній послідовності легкого ланцюга, вибраній із сукупності, що складається із SEQ ID NO:27-53.

У деяких варіантах здійснення винаходу CDR-ділянки включають у себе не більше однієї (або одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень із H-CDR1 (тобто CDR1 важкого ланцюга тощо), H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1 (тобто CDR1 легкого ланцюга тощо), L-CDR2 і L-CDR3 та їхніх фрагментів, похідних, мутеїнів і варіантів.

Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із SEQ ID NO:1-26. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які містять варіабельну ділянку легкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із SEQ ID NO:27-53. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із SEQ ID NO:1-26, які мають не більше однієї (або одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які містять варіабельну ділянку легкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із SEQ ID NO:27-53, які мають не більше однієї (або одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із SEQ ID NO:1-26, які мають не більше однієї (або одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із SEQ ID NO:27-53, які мають не більше однієї (або одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень.

В інших варіантах здійснення винаходу варіабельні домени важкого і легкого ланцюгів антиген-зв'язувальних білків визначаються тим, що вони мають певний відсоток ідентичності з еталонним варіабельним доменом важкого і/або легкого ланцюгів. Наприклад, антиген-зв'язувальний білок містить: А) амінокислотну послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичною амінокислотній послідовності важкого ланцюга, вибраної із сукупності, що складається із SEQ ID NO: 1-26; і В) амінокислотну послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80%, 81%, 82%, 83%,

84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичною амінокислотній послідовності легкого ланцюга, вибраної із сукупності, що складається із SEQ ID NO: 27-53.

Об'ємом даного винаходу передбачені, в тому числі, такі різноманітні типові варіанти його здійснення: Варіант 1: ізольоване антитіло, яке містить моноклональне антитіло або його IL-17-рецептор A - зв'язувальний фрагмент, який не є повністю мишачим і який специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A та інгібує IL-17A у зв'язуванні з цим рецептором і його активації; Варіант 2: антитіло згідно з варіантом 1, де це антитіло, крім того, інгібує IL-17F у його зв'язуванні із зазначеним рецептором і його активації. Варіант 3: антитіло згідно з варіантом 1, де це антитіло вибирають із сукупності, що складається із: а) гуманізованого антитіла; b) химерного антитіла; c) рекомбінантного антитіла; d) одноланцюгового антитіла; e) подвійного антитіла; f) потрійного антитіла; g) тетраантитіла; h) Fab-фрагмент; i) F(ab')₂-фрагмент; j) IgD антитіло; k) IgE антитіло; l) IgM антитіло; m) IgG1 антитіло; n) IgG2 антитіло; o) IgG3 антитіло; і p) IgG4 антитіло.

Варіант 4. Антитіло згідно з варіантом 3, де це антитіло містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

A. а) послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга AM_L1-26 (SEQ ID NO:27-53, відповідно);

b) послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H1-26 (SEQ ID NO:1-26, відповідно); або

c) варіабельного домену легкого ланцюга послідовності (a) і варіабельного домену важкого ланцюга послідовності (b); і

B. CDR1, CDR2, CDR3 легкого ланцюга і CDR1, CDR2, CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із трьох амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій на кожній CDR від таких послідовностей:

a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;

b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;

e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;

g) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;

h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;

i) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;

j) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

k) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;

l) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

5 m) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;

n) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

10 o) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

15 q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

20 r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

25 t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

30 u) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

v) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

35 w) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

x) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

40 y) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

45 z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; а також

z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

50 Варіант 5. Антитіло згідно з варіантом 4, де зазначене антитіло містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

a) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1);

b) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2);

55 c) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3);

d) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4);

60 e) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5);

f) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6)

g) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7);

5 h) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8);

i) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9);

10 j) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10);

k) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11);

l) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);

15 m) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13);

n) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

20 o) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15);

p) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

q) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

25 r) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);

s) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

30 t) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20);

u) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21);

v) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22);

35 w) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO: 49 або SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23);

x) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24);

40 y) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25); i

z) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

45 Варіант 6. Антитіло згідно з варіантом 4, де зазначене антитіло містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;

50 b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

55 d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;

60 e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;

5 g) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;

h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;

10 і) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;

ж) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

к) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;

20 І) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

м) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;

25 н) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

о) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

р) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

35 q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

г) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

40 s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

у) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

50 в) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

в) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

55 х) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

у) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; а також

z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором А.

Варіант 7. Антитіло згідно з варіантом 2, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, що складається із: а) гуманізованого антитіла; б) химерного антитіла; в) рекомбінантного антитіла; г) одноланцюгового антитіла; д) подвійного антитіла; е) потрійного антитіла; в) тетраантитіла; г) Fab-фрагмента; і) F(ab')₂-фрагмента; ж) IgD антитіла; к) IgE антитіла; л) IgM антитіла; м) IgG1 антитіла; н) IgG2 антитіла; о) IgG3 антитіла; і) p) IgG4 антитіла.

Варіант 8. Антитіло згідно з варіантом 7, де зазначене антитіло містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

А. а) послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L14, 18, 19 і 22 (SEQ ID NO: 40, 44, 45 і 48, відповідно);

б) послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H14, 18, 19 і 22 (SEQ ID NO:14, 18, 19 і 22, відповідно); або

в) варіабельного домену легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельного домену важкого ланцюга послідовності (б);

В. CDR1, CDR2, CDR3 легкого ланцюга і CDR1, CDR2, CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із трьох амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій на кожній CDR від таких послідовностей:

а) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

б) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

в) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19; або

г) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22; і

С. а) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

б) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);

в) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19); або

г) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором А.

Варіант 9. Ізольоване антитіло або його IL-17-рецептор А-зв'язувальний фрагмент, що містить:

а) CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

і) X₁YGIS, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із R, S і G;

б) CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

і) WISX₁YX₂GNTX₃YAQX₄X₅QG, де: X₁ вибирають із сукупності, що складається із A; X₂ вибирають із сукупності, що складається із N, S і K; X₃ вибирають із сукупності, що складається із N і K; X₄ вибирають із сукупності, що складається із K і N; а X₅ вибирають із сукупності, що складається із L і F;

в) CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

і) X₁QLX₂X₃DY, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із R і K; X₂ вибирають із сукупності, що складається із Y, V і A; а X₃ вибирають із сукупності, що складається із F і L;

ii) X_1QLX_2FDY , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і V;

d) CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

5 i) $RASQSX_1X_2X_3X_4LA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V і I; X_2 вибирають із сукупності, що складається із I і S; X_3 вибирають із сукупності, що складається із S і T; X_4 вибирають із сукупності, що складається із N і S; а X_5 вибирають із сукупності, що складається із A і N, і

ii) $RASQSX_1SSNLA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V і I;

10 e) CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $X_1X_2STRAX_3$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D; X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; а X_3 вибирають із сукупності, що складається із T і A, і

15 ii) $X_1ASTRAX_2$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; і

f) CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $QQYDX_1WPLT$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із N, T і I; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

20 Варіант 10. Антитіло згідно з варіантом 9, де зазначене антитіло містить:

a) амінокислотну послідовність ділянки CDR1 важкого ланцюга, яка містить X_1YGIS , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R, S і G;

25 b) амінокислотну послідовність ділянки CDR2 важкого ланцюга, яка містить $WISX_1YX_2GNTX_3YAQX_4X_5QG$, де: X_1 вибирають із сукупності, що складається із A; X_2 вибирають із сукупності, що складається із N, S і K; X_3 вибирають із сукупності, що складається із N і K; X_4 вибирають із сукупності, що складається із K і N; а X_5 вибирають із сукупності, що складається із L і F;

30 c) амінокислотну послідовність ділянки CDR3 важкого ланцюга, яка містить X_1QLX_2FDY , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і V;

d) амінокислотну послідовність ділянки CDR1 легкого ланцюга, яка містить $RASQSX_1SSNLA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I;

35 e) амінокислотну послідовність ділянки CDR2 легкого ланцюга, яка містить $X_1ASTRAX_2$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; і

f) амінокислотну послідовність ділянки CDR3 легкого ланцюга, яка містить $QQYDX_1WPLT$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із N, T і I; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

40 Варіант 11. Антитіло згідно з варіантом 9, де зазначене антитіло містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

A. a) послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла $AM_L12, 14, 16, 17, 19$ і 22 (SEQ ID NO:38, 40, 42, 43, 45 і 48 відповідно);

45 b) послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла $AM_H12, 14, 16, 17, 19$ і 22 (SEQ ID NO:12, 14, 16, 17, 19 і 22, відповідно); або

c) варіабельного домену легкого ланцюга послідовності (a) і варіабельного домену важкого ланцюга послідовності (b);

50 B. CDR1, CDR2, CDR3 легкого ланцюга і CDR1, CDR2, CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із трьох амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій на кожній CDR ділянці від таких послідовностей:

a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

55 b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

60 c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

5 e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19; або

f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22; і

10 c. а) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);

b) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

15 c) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

d) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

e) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

20 c) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

Варіант 12. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло згідно з варіантом 4.

25 Варіант 14. Антитіло згідно з варіантом 4, де зазначене антитіло є похідним від зазначеного антитіла.

Варіант 15. Поліпептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

30 A. а) послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L1-26 (SEQ ID NO:27-53, відповідно);

b) послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H1-26 (SEQ ID NO:1-26, відповідно); або

35 c) варіабельного домену легкого ланцюга послідовності (a) і варіабельного домену важкого ланцюга послідовності (b); і

B. CDR1, CDR2, CDR3 легкого ланцюга та CDR1, CDR2, CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із трьох амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій на кожній CDR-ділянці від таких послідовностей:

40 a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;

b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

45 c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;

50 e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

55 f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;

g) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;

60 h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID

NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;

i) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;

j) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

k) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;

l) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

m) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;

n) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

o) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

u) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

v) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

w) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

x) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

y) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; або

z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26; де зазначений поліпептид специфічно зв'язується з IL-17-рецептором

A.

Варіант 16. Поліпептид згідно з варіантом 15, де зазначений поліпептид містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

- a) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1);
- 5 b) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2);
- c) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3);
- d) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла 10 AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4);
- e) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5);
- f) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6)
- 15 g) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7);
- h) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8);
- i) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла 20 AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9);
- j) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10);
- k) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11);
- 25 l) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);
- m) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13);
- n) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла 30 AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);
- o) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15);
- p) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);
- 35 q) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);
- r) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);
- s) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла 40 AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);
- t) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20);
- u) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21);
- 45 v) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22);
- w) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO: 49 або SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23);
- x) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла 50 AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24);
- y) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25); i
- z) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26); де зазначений поліпептид специфічно зв'язується 55 з IL-17-рецептором A.

Варіант 17. Поліпептид згідно з варіантом 15, де зазначений поліпептид містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

- a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;
- 60

- b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;
- 5 c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;
- d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;
- 10 e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;
- f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;
- 15 g) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;
- h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;
- 20 i) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;
- j) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;
- 25 k) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;
- l) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;
- 30 m) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;
- 35 n) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;
- 40 o) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;
- p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;
- 45 q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;
- r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;
- 50 s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;
- 55 t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;
- u) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;
- 60

v) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

5 w) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

x) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

10 y) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

15 z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; або

z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26; де зазначений поліпептид специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

20 Варіант 18. Поліпептид згідно з варіантом 15, де зазначеним поліпептидом є фармацевтична композиція.

Варіант 19. Ізольоване антитіло, вибране із сукупності, що складається із:

a) антитіла, що складається із послідовності важкого ланцюга SEQ ID NO:427 і послідовності легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

25 b) антитіла, що складається по суті із послідовності важкого ланцюга SEQ ID NO:427 і послідовності легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

c) антитіла, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 427;

d) антитіла, що містить послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

30 e) антитіла, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 427 і послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

f) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 427;

g) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

35 h) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:427 і послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

i) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга SEQ ID NO:14;

40 j) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга SEQ ID NO:40;

k) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга SEQ ID NO:40 і послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга SEQ ID NO:14;

45 l) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить CDR1 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:146, CDR2 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:147, CDR3 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:148, CDR1 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:224, CDR2 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:225 і CDR3 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:226; і

50 m) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить CDR3 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:148 і CDR3 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:226.

Варіант 20. Антитіло згідно з варіантом 19, де зазначеним антитілом є фармацевтична композиція.

Варіант 21. Антитіло згідно з варіантом 19, де зазначене антитіло є похідним від зазначеного антитіла.

55 Варіант 22. Антитіло згідно з варіантом 7, де зазначене антитіло містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

A. a) послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга SEQ ID NO: 40;

60 b) послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга SEQ ID NO:14; або

с) варіабельного домену легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельного домену важкого ланцюга послідовності (b);

В. CDR1, CDR2, CDR3 легкого ланцюга і CDR1, CDR2, CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із трьох амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій на кожній CDR від таких послідовностей: CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148); і

С. варіабельного домену легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:40 і варіабельного домену важкого ланцюга SEQ ID NO:14; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором А.

Варіант 23. Поліпептид згідно з варіантом 16, де зазначений поліпептид містить варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:40 і варіабельний домен важкого ланцюга SEQ ID NO:14, де зазначений поліпептид специфічно зв'язується з IL-17-рецептором А.

Варіант 24. Поліпептид згідно з варіантом 16, де зазначений поліпептид містить SEQ ID NO:427 і SEQ ID NO:429 і специфічно зв'язується з IL-17-рецептором А.

Варіант 25. Поліпептид згідно з варіантом 24, де зазначеним поліпептидом є фармацевтична композиція.

У загальному випадку структура антиген-зв'язувальних білків згідно з винаходом містить (а) каркас і (b) принаймні одну ділянку визначення комплементарності (CDR: complementary determining region). „Ділянкою визначення комплементарності” (або CDR) тут зветься ділянка зв'язувального білка, яка утворює собою головні точки поверхневого контакту для зв'язування антигена. У деяких варіантах здійснення винаходу у структуру каркаса антиген-зв'язувального білка входить принаймні одна ділянка CDR. Структурою каркаса антиген-зв'язувальних білків може служити каркас антитіла або його фрагмента чи варіанта, або ж він може бути повністю синтетичним за своєю природою. Нижче розглянуто декілька прикладів різноманітних каркасних структур антиген-зв'язувальних білків згідно з винаходом.

Таким чином, антиген-зв'язувальні білки згідно з даним винаходом містять каркасні ділянки та одну чи більше ділянок CDR. Антиген-зв'язувальний білок за даним винаходом може мати від однієї до шести CDR-ділянок (як це зазвичай має місце в антитілах природного походження), а саме, наприклад, одну CDR1-ділянку важкого ланцюга (“H-CDR1”), і/або одну CDR2-ділянку важкого ланцюга (“H-CDR2”), і/або одну CDR3-ділянку важкого ланцюга (“H-CDR3”), і/або одну CDR1-ділянку легкого ланцюга (“L-CDR1”), і/або одну CDR2-ділянку легкого ланцюга (“L-CDR2”), і/або одну CDR3-ділянку легкого ланцюга (“L-CDR3”).

Використовуваний у тексті даного опису термін “природного походження” у застосуванні до біологічних матеріалів, таких як пептиди, поліпептиди, нуклеїнові кислоти, клітини-хазяїни і т. п., означає матеріали, які виявляються у природі. В антитілах природного походження ділянка H-CDR1 зазвичай містить приблизно від п'яти (5) до семи (7) амінокислот, ділянка H-CDR2 зазвичай містить приблизно від шістнадцяти (16) до дев'ятнадцяти (19) амінокислот, а ділянка H-CDR3 зазвичай містить приблизно від трьох (3) до двадцяти п'яти (25) амінокислот. Ділянка L-CDR1 зазвичай містить приблизно від десяти (10) до сімнадцяти (17) амінокислот, ділянка L-CDR2 зазвичай містить приблизно сім (7) амінокислот, а ділянка L-CDR3 зазвичай містить приблизно від семи (7) до десяти (10) амінокислот. У Табл. 1 і в Переліку послідовностей зазначені CDR-ділянки різноманітних антитіл згідно з даним винаходом.

Таблиця

Таблиця 1			Відповідна полінуклеотидна послідовність
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 1 Vh	SEQ ID NO:107	NYYWN	SEQ ID NO:266
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 1 Vh	SEQ ID NO:108	DIYYSGSTNYPNPSLKS	SEQ ID NO:267
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 1 Vh	SEQ ID NO:109	DGELANYYGSGSYQFYYYGMDV	SEQ ID NO:268
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла	SEQ ID NO:110	GYYSWS	SEQ ID NO:269

AM _H 2 Vh			
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 2 Vh	SEQ ID NO:111	EINHSGRTNYPNPSLKS	SEQ ID NO:270
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 2 Vh	SEQ ID NO:112	GPYYFDSSGYLYYYYGLDV	SEQ ID NO:271
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 3 Vh	SEQ ID NO:113	SYGMH	SEQ ID NO:272
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 3 Vh	SEQ ID NO:114	VIWYDGSNKHVADSVKG	SEQ ID NO:273
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 3 Vh	SEQ ID NO:115	DTGVY	SEQ ID NO:274
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 4 Vh	SEQ ID NO:116	SYGMH	SEQ ID NO:275
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 4 Vh	SEQ ID NO:117	VIWYDGSNKHVADSVKG	SEQ ID NO:276
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 4 Vh	SEQ ID NO:118	DTGVY	SEQ ID NO:277
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 5 Vh	SEQ ID NO:119	SYWWS	SEQ ID NO:278
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 5 Vh	SEQ ID NO:120	RIYRSGNTIYNPSLKS	SEQ ID NO:279
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 5 Vh	SEQ ID NO:121	ENYSESSGLYYYYGMDV	SEQ ID NO:280
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 6 Vh	SEQ ID NO:122	RYGIS	SEQ ID NO:281
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 6 Vh	SEQ ID NO:123	WISAYNGNTNYAQLQG	SEQ ID NO:282
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 6 Vh	SEQ ID NO:124	RDYDILTGYNGFDP	SEQ ID NO:283
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 7 Vh	SEQ ID NO:125	RYGIS	SEQ ID NO:284
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 7 Vh	SEQ ID NO:126	WISAYNGNTNYAQLQG	SEQ ID NO:285
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 7 Vh	SEQ ID NO:127	RDYDILTGYNGFDP	SEQ ID NO:286
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 8 Vh	SEQ ID NO:128	GYGIS	SEQ ID NO:287
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 8 Vh	SEQ ID NO:129	WISAYNGNTNYAQLQG	SEQ ID NO:288
Амінокислотна послідовність	SEQ ID	RDYDILTGYNGFDP	SEQ ID NO:289

ділянки CDR 3 антитіла AM _H 8 Vh	NO:130		
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 9 Vh	SEQ ID NO:131	RYGIS	SEQ ID NO:290
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 9 Vh	SEQ ID NO:132	WISAYNGNTNYAQLQG	SEQ ID NO:291
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 9 Vh	SEQ ID NO:133	RDYDILTGYYNGFDP	SEQ ID NO:292
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 10 Vh	SEQ ID NO:134	SGGYYWS	SEQ ID NO:293
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 10 Vh	SEQ ID NO:135	YIYFSGSAYYNPSLKS	SEQ ID NO:294
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 10 Vh	SEQ ID NO:136	EYYDSSGYPDAFDI	SEQ ID NO:295
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 11 Vh	SEQ ID NO:137	SYGMH	SEQ ID NO:296
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 11 Vh	SEQ ID NO:138	VIWYDGSNKYYADSVKG	SEQ ID NO:297
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 11 Vh	SEQ ID NO:139	DTKDY	SEQ ID NO:298
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 12 Vh	SEQ ID NO:140	SYGIS	SEQ ID NO:299
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 12 Vh	SEQ ID NO:141	WISTYKGNTNYAQLQG	SEQ ID NO:300
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 12 Vh	SEQ ID NO:142	KQLVFDY	SEQ ID NO:301
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 13 Vh	SEQ ID NO:143	SYGMQ	SEQ ID NO:302
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 13 Vh	SEQ ID NO:144	VIWYDGNKKYYADSVKG	SEQ ID NO:303
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 13 Vh	SEQ ID NO:145	GRVRDYYYGMDV	SEQ ID NO:304
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 14 Vh	SEQ ID NO:146	RYGIS	SEQ ID NO:305
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 14 Vh	SEQ ID NO:147	WISTYSGNTNYAQLQG	SEQ ID NO:306
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 14 Vh	SEQ ID NO:148	RQLYFDY	SEQ ID NO:307
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 15 Vh	SEQ ID NO:149	SYGMQ	SEQ ID NO:308

Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 15 Vh	SEQ ID NO:150	VIWYDGNKKYYADSVKG	SEQ ID NO:309
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 15 Vh	SEQ ID NO:151	GRVRDYYYGMDV	SEQ ID NO:310
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 16 Vh	SEQ ID NO:152	SYGIS	SEQ ID NO:311
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 16 Vh	SEQ ID NO:153	WISAYNGNTKYAQLQG	SEQ ID NO:312
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 16 Vh	SEQ ID NO:154	KQLVFDY	SEQ ID NO:313
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 17 Vh	SEQ ID NO:155	SYGIS	SEQ ID NO:314
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 17 Vh	SEQ ID NO:156	WISAYSGNTKYAQLQG	SEQ ID NO:315
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 17 Vh	SEQ ID NO:157	KQLVFDY	SEQ ID NO:316
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 18 Vh	SEQ ID NO:158	DYYMH	SEQ ID NO:317
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 18 Vh	SEQ ID NO:159	WMHPNSGGTDLAQRFGG	SEQ ID NO:318
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 18 Vh	SEQ ID NO:160	GGYCSTLSCSFYWYFDL	SEQ ID NO:319
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 19 Vh	SEQ ID NO:161	SYGIS	SEQ ID NO:320
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 19 Vh	SEQ ID NO:162	WISAYSGNTKYAQKFQG	SEQ ID NO:321
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 19 Vh	SEQ ID NO:163	RQLALDY	SEQ ID NO:322
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 20 Vh	SEQ ID NO:164	SYSMN	SEQ ID NO:323
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 20 Vh	SEQ ID NO:165	FISARSSTIYYADSVKG	SEQ ID NO:324
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 20 Vh	SEQ ID NO:166	PKVGGGMDV	SEQ ID NO:325
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 21 Vh	SEQ ID NO:167	SYSMN	SEQ ID NO:326
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 21 Vh	SEQ ID NO:168	IISRSSIIHYADSVKG	SEQ ID NO:327
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла	SEQ ID NO:169	PKVGGGMDV	SEQ ID NO:328

AM _H 21 Vh			
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 22 Vh	SEQ ID NO:170	RYGIS	SEQ ID NO:329
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 22 Vh	SEQ ID NO:171	WISAYSGNTNYAQKLQG	SEQ ID NO:330
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 22 Vh	SEQ ID NO:172	RQLYFDY	SEQ ID NO:331
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 23 Vh	SEQ ID NO:173	SYAWS	SEQ ID NO:332
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 23 Vh	SEQ ID NO:174	RIYPSGRTNYPNPSLKS	SEQ ID NO:333
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 23 Vh	SEQ ID NO:175	EAYELQLGLYYYYGMDV	SEQ ID NO:334
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 24 Vh	SEQ ID NO:176	SYAWS	SEQ ID NO:335
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 24 Vh	SEQ ID NO:177	RIYPSGRTNYPNPSLKS	SEQ ID NO:336
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 24 Vh	SEQ ID NO:178	EAYELQLGLYYYYGMDV	SEQ ID NO:337
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 25 Vh	SEQ ID NO:179	SGGYAWS	SEQ ID NO:338
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 25 Vh	SEQ ID NO:180	YSGNTYYNPSLRS	SEQ ID NO:339
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 25 Vh	SEQ ID NO:181	EAGGNSAYYYGMDV	SEQ ID NO:340
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _H 26 Vh	SEQ ID NO:182	DYYMS	SEQ ID NO:341
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _H 26 Vh	SEQ ID NO:183	YISSSGSTIYYADSVKG	SEQ ID NO:342
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _H 26 Vh	SEQ ID NO:184	DRTYYFGSGSYEGMDV	SEQ ID NO:343
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 1 VI	SEQ ID NO:185	RASQGIRNDLG	SEQ ID NO:345
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 1 VI	SEQ ID NO:186	AASSLQS	SEQ ID NO:346
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 1 VI	SEQ ID NO:187	LQHNSNPFT	SEQ ID NO:347
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 2 VI	SEQ ID NO:188	RASQSVSRNLV	SEQ ID NO:348
Амінокислотна послідовність	SEQ ID	GASTRAN	SEQ ID NO:349

ділянки CDR 2 антитіла AM _L 2 VI	NO:189		
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 2 VI	SEQ ID NO:190	QQYKSWRT	SEQ ID NO:350
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 3 VI	SEQ ID NO:191	RASQSISSYLN	SEQ ID NO:351
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 3 VI	SEQ ID NO:192	AASSLQS	SEQ ID NO:352
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 3 VI	SEQ ID NO:193	QQSYSTPFT	SEQ ID NO:353
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 4 VI	SEQ ID NO:194	RASQSVSRNLA	SEQ ID NO:354
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 4 VI	SEQ ID NO:195	GASTRAT	SEQ ID NO:355
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 4 VI	SEQ ID NO:196	QQYNNWPTWT	SEQ ID NO:356
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 5 VI	SEQ ID NO:197	RASQGIRNDLG	SEQ ID NO:357
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 5 VI	SEQ ID NO:198	AASSFQS	SEQ ID NO:358
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 5 VI	SEQ ID NO:199	LQHNSYPPT	SEQ ID NO:359
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 6 VI	SEQ ID NO:200	RASQGIRNDLG	SEQ ID NO:360
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 6 VI	SEQ ID NO:201	AASSLQS	SEQ ID NO:361
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 6 VI	SEQ ID NO:202	LQHKSYPPLT	SEQ ID NO:362
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 7 VI	SEQ ID NO:203	RASQGIRNDLG	SEQ ID NO:363
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 7 VI	SEQ ID NO:204	AASSLQS	SEQ ID NO:364
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 7 VI	SEQ ID NO:205	LQHKSYPPLT	SEQ ID NO:365
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 8 VI	SEQ ID NO:206	RASQGIRNDLG	SEQ ID NO:366
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 8 VI	SEQ ID NO:207	AASSLQS	SEQ ID NO:367
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 8 VI	SEQ ID NO:208	LQHKSYPPLT	SEQ ID NO:368

Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 9 VI	SEQ ID NO:209	RASQGIRNDLG	SEQ ID NO:369
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 9 VI	SEQ ID NO:210	AASSLQS	SEQ ID NO:370
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 9 VI	SEQ ID NO:211	LQHKSYPLT	SEQ ID NO:371
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 10 VI	SEQ ID NO:212	RASQGIRSWLA	SEQ ID NO:372
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 10 VI	SEQ ID NO:213	AASSLQS	SEQ ID NO:373
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 10 VI	SEQ ID NO:214	QQANNFPRT	SEQ ID NO:374
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 11 VI	SEQ ID NO:215	RASQSVSSNLA	SEQ ID NO:375
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 11 VI	SEQ ID NO:216	GASTRAA	SEQ ID NO:376
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 11 VI	SEQ ID NO:217	QHYINWPKWT	SEQ ID NO:377
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 12 VI	SEQ ID NO:218	RASQSISSSLA	SEQ ID NO:378
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 12 VI	SEQ ID NO:219	GASTRAT	SEQ ID NO:379
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 12 VI	SEQ ID NO:220	QQYDNWPLT	SEQ ID NO:380
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 13 VI	SEQ ID NO:221	KSSQSLLHSDGKTYLY	SEQ ID NO:381
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 13 VI	SEQ ID NO:222	EVSTRFS	SEQ ID NO:382
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 13 VI	SEQ ID NO:223	MQSIQLPLT	SEQ ID NO:383
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 14 VI	SEQ ID NO:224	RASQSVSSNLA	SEQ ID NO:384
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 14 VI	SEQ ID NO:225	DASTRAT	SEQ ID NO:385
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 14 VI	SEQ ID NO:226	QQYDNWPLT	SEQ ID NO:386
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 15 VI	SEQ ID NO:227	RASQSVSSNLA	SEQ ID NO:387
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла	SEQ ID NO:228	DASTRAA	SEQ ID NO:388

AM _L 15 VI			
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 15 VI	SEQ ID NO:229	QQYDNWPLT	SEQ ID NO:389
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 16 VI	SEQ ID NO:230	RASQSISTSLA	SEQ ID NO:390
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 16 VI	SEQ ID NO:231	GTSTRAT	SEQ ID NO:391
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 16 VI	SEQ ID NO:232	QQYDIWPLT	SEQ ID NO:392
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 17 VI	SEQ ID NO:233	RASQSVSSNLA	SEQ ID NO:393
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 17 VI	SEQ ID NO:234	GASTRAT	SEQ ID NO:394
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 17 VI	SEQ ID NO:235	QQYDNWPLT	SEQ ID NO:395
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 18 VI	SEQ ID NO:236	KTSQSVLYSSKNKNFLA	SEQ ID NO:396
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 18 VI	SEQ ID NO:237	WASTRES	SEQ ID NO:397
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 18 VI	SEQ ID NO:238	QQYYSTPFT	SEQ ID NO:398
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 19 VI	SEQ ID NO:239	RASQSISSNLA	SEQ ID NO:399
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 19 VI	SEQ ID NO:240	GASTRAT	SEQ ID NO:400
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 19 VI	SEQ ID NO:241	QQYDTWPLT	SEQ ID NO:401
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 20 VI	SEQ ID NO:242	RASQGISNYLA	SEQ ID NO:402
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 20 VI	SEQ ID NO:243	AASTLQS	SEQ ID NO:403
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 20 VI	SEQ ID NO:244	QKYNRAPFT	SEQ ID NO:404
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 21 VI	SEQ ID NO:245	RASQGISNYLA	SEQ ID NO:405
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 21 VI	SEQ ID NO:246	AASTLQS	SEQ ID NO:406
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 21 VI	SEQ ID NO:247	QKYNRAPFT	SEQ ID NO:407
Амінокислотна послідовність	SEQ ID	RASQSVSSNLA	SEQ ID NO:408

ділянки CDR 1 антитіла AM _L 22 VI	NO:248		
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 22 VI	SEQ ID NO:249	DASTRAA	SEQ ID NO:409
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 22 VI	SEQ ID NO:250	QQYDNWPLT	SEQ ID NO:410
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 23 VI версія 1	SEQ ID NO:251	RASQGIINDLG	SEQ ID NO:411
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 23 VI версія 1	SEQ ID NO:252	AASSLQS	SEQ ID NO:412
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 23 VI версія 1	SEQ ID NO:253	LQHNSYPPT	SEQ ID NO:413
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 23 VI версія 2	SEQ ID NO:254	RSSQSLVYSDGHTCLN	SEQ ID NO:414
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 23 VI версія 2	SEQ ID NO:255	KVSNWDS	SEQ ID NO:415
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 23 VI версія 2	SEQ ID NO:256	MQGTHWPLCS	SEQ ID NO:416
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 24 VI	SEQ ID NO:257	RSSQSLVYSDGHTCLN	SEQ ID NO:417
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 24 VI	SEQ ID NO:258	KVSNWDS	SEQ ID NO:418
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 24 VI	SEQ ID NO:259	MQGTHWPLCS	SEQ ID NO:419
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 25 VI	SEQ ID NO:260	RASQAISIYLA	SEQ ID NO:420
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 25 VI	SEQ ID NO:261	AASSLQS	SEQ ID NO:421
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 25 VI	SEQ ID NO:262	QQYSSYPRT	SEQ ID NO:422
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 1 антитіла AM _L 26 VI	SEQ ID NO:263	RASQSVYSNLA	SEQ ID NO:423
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 2 антитіла AM _L 26 VI	SEQ ID NO:264	GASTRAT	SEQ ID NO:424
Амінокислотна послідовність ділянки CDR 3 антитіла AM _L 26 VI	SEQ ID NO:265	QQYYNWPWT	SEQ ID NO:425

Загальна структура і властивості CDR-ділянок в антитілах природного походження достатньо докладно описані в літературі. Коротко, у класичному каркасі антитіла CDR-ділянки вбудовані в каркас на варіабельних ділянках важкого і легкого ланцюгів, де вони утворюють ділянки, що несуть значну відповідальність за зв'язування з антигеном і його розпізнавання. Варіабельна ділянка містить щонайменше три CDR-ділянки важкого і легкого ланцюгів, див.

вище (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, MD); див. також (Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883) на каркасній ділянці (каркасні ділянки, позначені 1-4, FR1, FR2, FR3 і FR4 Кабатом зі співроб.: (Kabat et al., 1991, supra); див. також (Chothia and Lesk, 1987, supra).

5 Проте, як показано в даному описі, CDR-ділянки, запропоновані даним винаходом, можуть служити не тільки для визначення антиген-зв'язувального домену в класичній структурі антитіла, а можуть вбудовуватися також у різноманітні інші каркасні структури.

Антитіла за даним винаходом можуть містити будь-яку константну ділянку, відому в даній галузі. Так, константна ділянка легкого ланцюга може бути, наприклад, каппа- або лямбда-типу, така як людська константна ділянка каппа- або лямбда-типу легкого ланцюга. Константна ділянка важкого ланцюга може бути, наприклад, альфа-, дельта-, епсилон-, гамма- або мію-типу, така як, наприклад, людська константна ділянка важкого ланцюга альфа-, дельта-, епсилон-, гамма- або мію-типу. В одному із варіантів константною ділянкою легкого або важкого ланцюга є фрагмент, похідна, варіант або мутейн константної ділянки природного походження.

15 В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який специфічно зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить CDR1, CDR2 і CDR3 легкого ланцюга та CDR1, CDR2 і CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із однієї (або одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій від таких CDR послідовностей: CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243),

CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26, а також їхні фрагменти, похідні, мутеїни та варіанти.

CDR-ділянки за даним винаходом включають у себе також консенсусні послідовності, отримані із груп споріднених моноклональних антитіл. Як показано нижче у Прикладах, такі антитіла можуть бути спорідненими як за гомологією, так і за функцією послідовностей. Використовуваний тут термін "консенсусні послідовності" означає амінокислотні послідовності, які мають консервативні амінокислоти, загальні поміж певної кількості послідовностей, і варіабельні амінокислоти, що варіюють у даних амінокислотних послідовностях. Консенсусні послідовності CDR-ділянок за даним винаходом включають у себе CDR-ділянки, які відповідають кожній із H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 і L-CDR3 ділянок.

Консенсусні послідовності визначалися за допомогою стандартних філогенних аналізів CDR-ділянок, що відповідали VH (тобто варіабельним важким і т.д.) і VL антитіл анти-IL-17RA. При цьому застосовувалися два підходи: у першому з них консенсусні послідовності визначалися шляхом витримування CDR-ділянок суміжними в межах однієї і тої самої послідовності, яка відповідала VH або VL, а в другому - the консенсусні послідовності визначалися шляхом незалежного порівняльного зіставлення CDR-ділянок різних типів, тобто послідовностей H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 і L-CDR3 описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків.

У першому підході амінокислотні послідовності, які відповідали суцільним варіабельним доменам, як VH, так і VL, з метою полегшення процесу порівняльно-зіставного аналізу та припущення філогенії перетворювали на форматування FASTA. Далі каркасні ділянки цих послідовностей заміщали штучною лінкерною послідовністю (GGGAAAGGGAAA, SEQ ID NO:448), завдяки чому дослідження самих лише CDR-ділянок можна було проводити без введення будь-якого вагового зсуву положень амінокислот внаслідок подій збігу (наприклад, у неспоріднених антитіл, що за випадковим збігом мають спільну успадковувану ознаку каркаса зародкової лінії), утримуючи при цьому CDR-ділянки суміжними в межах однієї і тієї самої послідовності, що відповідає VH або VL. Далі VH або VL послідовності цього формату піддавали порівняльно-зіставному опитуванню на подібність за допомогою програми, в котрій використовувався стандартний ClustalW-подібний алгоритм (Thompson et al., 1994, Nucleic Acids Res. 22:4673-4680). Разом зі штрафом 8,0 за створення проміжків використовували штраф 2,0 за розширення проміжків. Подібним чином за допомогою цієї програми створювали філограми (ілюстрації філогенного дерева) на основі порівняльно-зіставного аналізу подібності послідовностей за допомогою методу UPGMA (груп незважених пар при використанні середніх арифметичних величин) та методів Найбора-Джойнінга (Neighbor-Joining) (Saitou and Nei, 1987, Molecular Biology and Evolution 4:406-425), що дозволяло конструювати та ілюструвати подібність і відмінність груп послідовностей шляхом порівняння довжини гілок і групування. Ці методи давали подібні один одному результати, але кінець кінцем були вибрані дерева, побудовані методом UPGMA, оскільки в останньому використовувалися більш прості та консервативні припущення. Деревя, отримані методом UPGMA, показані на Фіг. 1; тут подібні групи послідовностей визначалися як такі, що мали менше 15 заміщень на 100 залишків (масштаб на ілюстраціях дерев показаний в умовних позначеннях) серед індивідуальних послідовностей у межах групи і використовувалися для визначення колекцій консенсусних послідовностей. Отримані результати порівняльно-зіставного аналізу первинних послідовностей використовувалися в емпіричних дослідженнях і документуванні виникнення амінокислот, що допускалися в кожному положенні певною консенсусною групою, і показані на Фіг. 2 і 3. Після

цього були приготовані консенсусні послідовності для груп подібних послідовностей у межах кожної CDR-ділянки. Амінокислоти, що варіювали в межах кожної групи, позначалися знаком X_n у кожній консенсусній послідовності.

До консенсусних послідовностей H-CDR1 входять амінокислотні послідовності, вибрані із сукупності, що складається із: а) X_1YGIS (SEQ ID NO:453), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R, S і G; б) $X_1YX_2MX_3$ (SEQ ID NO:454), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із D і S; X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і S; а X_3 вибирають із сукупності, що складається із S і N; і с) $SYGMX_1$ (SEQ ID NO:455), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із H і Q;

До консенсусних послідовностей H-CDR2 входять амінокислотні послідовності, вибрані із сукупності, що складається із: а) $WISX_1YX_2GNTX_3YAQX_4X_5QG$ (SEQ ID NO:456), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із A і T; X_2 вибирають із сукупності, що складається із N, S і K; X_3 вибирають із сукупності, що складається із N і K; X_4 вибирають із сукупності, що складається із K і N; а X_5 вибирають із сукупності, що складається із L і F; б) $X_1X_2SX_3X_4X_5SX_6IX_7YADSVKG$ (SEQ ID NO:457), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із Y, I і F; X_2 вибирають із сукупності, що складається із I і S; X_3 вибирають із сукупності, що складається із S і A; X_4 вибирають із сукупності, що складається із S і R; X_5 вибирають із сукупності, що складається із G, S і відсутності амінокислоти; X_6 вибирають із сукупності, що складається із T і I; а X_7 вибирають із сукупності, що складається із Y і H; і с) $VIWYDGX_1X_2KX_3YADSVKG$ (SEQ ID NO:458), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із S і N; X_2 вибирають із сукупності, що складається із N і K; а X_3 вибирають із сукупності, що складається із H і Y.

До консенсусних послідовностей H-CDR3 входять амінокислотні послідовності, вибрані із сукупності, що складається із: а) $X_1QLX_2X_3DY$ (SEQ ID NO:459), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K; X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y, V і A, а X_3 вибирають із сукупності, що складається із F і L, і б) X_1QLX_2FDY (SEQ ID NO:460), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і V.

До консенсусних послідовностей L-CDR1 входять амінокислотні послідовності, вибрані із сукупності, що складається із: а) $RASQX_1IX_2X_3X_4LX_5$ (SEQ ID NO:461), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G, S і A; X_2 вибирають із сукупності, що складається із R і S; X_3 вибирають із сукупності, що складається із S, I і N; X_4 вибирають із сукупності, що складається із W і Y; а X_5 вибирають із сукупності, що складається із A і N; б) $RASQSX_1X_2X_3X_4LA$ (SEQ ID NO:462), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I; X_2 вибирають із сукупності, що складається із I і S; X_3 вибирають із сукупності, що складається із S і T; X_4 вибирають із сукупності, що складається із N і S; а X_5 вибирають із сукупності, що складається із A і N; і с) $RASQSVX_1X_2NLX_3$ (SEQ ID NO:463), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із Y і S; X_2 вибирають із сукупності, що складається із S і R; а X_3 вибирають із сукупності, що складається із A і V.

До консенсусних послідовностей L-CDR2 входять амінокислотні послідовності, вибрані із сукупності, що складається із: а) $AASSX_1QS$ (SEQ ID NO:464), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із L і F; б) $AASX_1LQS$ (SEQ ID NO:465), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із S і T; с) $X_1X_2STRAX_3$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D; X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; а X_3 вибирають із сукупності, що складається із T і A; і d) $GASTRAX_1$ (SEQ ID NO:466), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із A, T і N.

До консенсусних послідовностей L-CDR3 входять амінокислотні послідовності, вибрані із сукупності, що складається із: а) $LQHX_1SYX_2X_3T$ (SEQ ID NO:467), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із K і N; X_2 вибирають із сукупності, що складається із P і N; а X_3 вибирають із сукупності, що складається із L, F і P; б) $QX_1X_2X_3X_4X_5PX_6T$ (SEQ ID NO:468), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із Q і K; X_2 вибирають із сукупності, що складається із A, S і Y; X_3 вибирають із сукупності, що складається із N, Y і S; X_4 вибирають із сукупності, що складається із N, S і R; X_5 вибирають із сукупності, що складається із F, T, Y і A; а X_6 вибирають із сукупності, що складається із R і F; с) $QQYDX_1WPLT$ (SEQ ID NO:469), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із N, T і I; і d) $QX_1YX_2X_3WX_4X_5X_6T$ (SEQ ID NO:470), де X_1 вибирають із сукупності, що складається із H і Q; X_2 вибирають із сукупності, що складається із I, Y, N і K; X_3 вибирають із сукупності, що складається із N і S; X_4 вибирають із сукупності, що складається із P і R; X_5 вибирають із сукупності, що складається із K, відсутності амінокислоти і T; а X_6 вибирають із сукупності, що складається із W і відсутності амінокислоти.

На Фіг. 1, 2, 3, 16A, 16B, 19 і 22 можна бачити, що за результатами досліджень з перехресно-конкурентного зв'язування і визначення місця зв'язування антитіл з IL-17RA існує чіткий взаємозв'язок між гомологією послідовностей у CDR-доменах і функцією антитіл. Таким

чином, було встановлено співвідношення між структурою і функцією для класів антитіл і, зокрема, для запропонованих тут IL-17RA-антитіл.

Шляхом другого підходу визначали консенсусні послідовності CDR для кожної окремої CDR-ділянки незалежно для їхнього суміжного контексту в межах тієї ж самої послідовності, що відповідає VH або VL. У цьому підході консенсусні послідовності визначалися шляхом порівняльно-зіставного аналізу кожної H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 і L-CDR3 ділянки у групах, тобто порівняльно-зіставного аналізу H-CDR1 послідовностей описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків для визначення консенсусної послідовності H-CDR1, шляхом порівняльно-зіставного аналізу H-CDR2 послідовностей описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків для визначення консенсусної послідовності H-CDR2, шляхом порівняльно-зіставного аналізу H-CDR3 послідовностей описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків для визначення консенсусної послідовності H-CDR3, шляхом порівняльно-зіставного аналізу L-CDR1 послідовностей описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків для визначення консенсусної послідовності L-CDR1, шляхом порівняльно-зіставного аналізу L-CDR2 послідовностей описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків для визначення консенсусної послідовності L-CDR2 і шляхом порівняльно-зіставного аналізу L-CDR3 послідовностей описаних тут IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків для визначення консенсусної послідовності L-CDR3. Були визначені ступені подібності між послідовностями у межах кожної із послідовностей CDR. Після цього були приготовані консенсусні послідовності для груп подібних послідовностей в межах кожної CDR-ділянки. Амінокислоти, що варіювали в межах кожної групи, були позначені символом X_n у кожній консенсусній послідовності.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який специфічно зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну H-CDR-ділянку будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де такий антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну L-CDR-ділянку будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну H-CDR-ділянку будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184 і щонайменше одну L-CDR-ділянку будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який специфічно зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше дві H-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше дві L-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше дві H-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184 і щонайменше дві L-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який специфічно зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше три H-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше три L-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше три H-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184 і щонайменше три L-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який специфічно зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну, дві або три H-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184, де зазначені H-CDR-ділянки є щонайменше на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичними відповідній ділянці H-CDR. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну, дві або три L-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265, де зазначені L-CDR-ділянки є щонайменше на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичними відповідній ділянці L-CDR. Один із варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну, дві або три H-CDR-ділянки будь-якої із

послідовностей SEQ ID NO:107-184, де зазначені H-CDR-ділянки є щонайменше на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичними відповідній ділянці H-CDR і містять щонайменше одну, дві або три L-CDR-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265, де зазначені L-CDR-ділянки є щонайменше на 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичними відповідній ділянці L-CDR.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить щонайменше одну H-CDR-ділянку, яка має не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184 і/або щонайменше одну L-CDR-ділянку, яка має не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265.

В іншому варіанті здійснення винаходу пропонується антиген-зв'язувальний білок, який зв'язується з IL-17RA, де зазначений антиген-зв'язувальний білок містить одну, дві або три H-CDR-ділянки, які мають не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184 і/або одну, дві або три L-CDR-ділянки, які мають не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265.

Передбачені також варіанти, в яких використовуються антиген-зв'язувальні білки, які містять одну CDR-ділянку, що має не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень послідовності, вибраної серед H-CDR-ділянок будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184, та одну L-CDR-ділянку, що має не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265 (наприклад, антиген-зв'язувальний білок, який має дві CDR-, одну H-CDR- та одну L-CDH-ділянки. Один із конкретних варіантів включає у себе антиген-зв'язувальні білки, що містять як H-CDR3-, так і L-CDR3-ділянку.

Для фахівця у даній галузі цілком зрозуміло, що корисним є будь-який антиген-зв'язувальний білок, який містить більше однієї CDR-ділянки із запропонованих тут послідовностей, будь-яку комбінацію CDR-ділянок, незалежно вибраних серед CDR-ділянок у послідовностях, перелічених у Табл. 1. Таким чином, створюватися можуть будь-які антиген-зв'язувальні білки, які містять одну, дві, три, чотири, п'ять або шість незалежно вибраних CDR-ділянок. Проте зрозуміло також, що в конкретних варіантах у загальному випадку використовуються комбінації CDR-ділянок, що не повторюються, наприклад, антиген-зв'язувальні білки у загальному випадку виготовляються без H-CDR2-ділянок і т.п.

У деяких варіантах здійснення винаходу, створюються антиген-зв'язувальні білки, які містять не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень H-CDR3-ділянки та L-CDR3-ділянки, де зокрема H-CDR3-ділянки є вибраними із послідовності, що має не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень H-CDR3-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:107-184, а L-CDR3-ділянки є вибраними із L-CDR3 консенсусної послідовності, що має не більше однієї (чи одного), двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести амінокислотних добавок, делецій або заміщень L-CDR3-ділянки будь-якої із послідовностей SEQ ID NO:185-265.

Як зазначалося вище, антиген-зв'язувальні білки згідно з даним винаходом містять каркасну структуру, в котрій CDR-ділянка (або ділянки) за даним винаходом можуть бути трансплантованими. Вид IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків включає у себе підвид антитіл, що відповідають даним тут різноманітним визначенням. Винаходом охоплюються в тому числі варіанти, в котрих зазначена каркасна структура являє собою класичний, чотиримірний каркас антитіла. Таким чином, описані тут комбінації антиген-зв'язувальних білків включають у себе додаткові компоненти (остов, J- і D-ділянки, константні ділянки тощо), що складають важкий і/або легкий ланцюг.

Варіантами здійснення винаходу передбачено використання людських каркасних компонентів. Один із типових варіантів VH варіабельної ділянки, трансплантованої у класичну каркасну структуру антитіла, показаний у послідовності SEQ ID NO:427, а типовий варіант VL варіабельної ділянки, трансплантованої у класичну каркасну структуру антитіла, показаний у послідовності SEQ ID NO:429. Цілком зрозуміло, що в даних цілях може використовуватися будь-який каркас антитіла, відомий фахівцям у даній галузі.

В одному із аспектів даного винаходу пропонується антитіла, які містять варіабельну

ділянку легкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26, і/або варіабельну ділянку важкого ланцюга, вибрану із сукупності, що складається із AM_H1 - AM_H26, а також їхні фрагменти, похідні, мутейни та варіанти. Антитілами згідно з даним винаходом можуть бути, наприклад: антитіла, які містять AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1), AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2), AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3), AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4), AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5), AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6), AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7), AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8), AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9), AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10), AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11), AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12), AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13), AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14), AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15), AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16), AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17), AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18), AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19), AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20), AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21), AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22), AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 або SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23), AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24), AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25), AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26), а також їхні IL-17RA-зв'язувальні фрагменти та комбінації вищепереліченого.

В одному із варіантів даним винаходом пропонується антитіло, яке містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить послідовність амінокислот, котра відрізняється від послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, вибраного із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26, лише на 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 залишках, де кожною такою відмінністю послідовності незалежно є делеція, або вставка, або заміщення одного амінокислотного залишку. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, котра є щонайменше на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, вибраної із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, що кодується нуклеотидною послідовністю, котра є щонайменше на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% або 99% ідентичною нуклеотидній послідовності, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга, вибраний із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, що кодується полінуклеотидом, який гібридизується у помірно жорстких умовах з комплементом полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга, вибраний із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, що кодується полінуклеотидом, який гібридизується у помірно жорстких умовах з комплементом полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга, вибраний із сукупності, що складається із AM_L1 - AM_L26. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен легкого ланцюга містить послідовність амінокислот, що кодується полінуклеотидом, який гібридизується у помірно жорстких умовах з комплементом полінуклеотиду легкого ланцюга, створеним у будь-якій полінуклеотидній послідовності AM_L1 - AM_L26 (SEQ ID NO:80-106).

В іншому варіанті здійснення винаходу даним винаходом пропонується антитіло, яке містить варіабельний домен важкого ланцюга, що містить послідовність амінокислот, яка відрізняється від послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, вибраного із сукупності, що складається із AM_H1 - AM_H26 лише на 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 залишок (залишків), де кожною такою відмінністю послідовностей незалежно є делеція, вставка або заміщення одного амінокислотного залишку. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, котра є щонайменше на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, вибраного із сукупності, що складається із AM_H1 - AM_H26. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, яка кодується нуклеотидною послідовністю, котра є щонайменше на 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% ідентичною нуклеотидній послідовності, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга, вибраний із сукупності, що складається із AM_H1 - AM_H26. В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, яка кодується полінуклеотидом, який гібридизується у помірно жорстких або жорстких умовах з комплементом

полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга, вибраний із сукупності, що складається із AM_{H1} - AM_{H26} . В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, що кодується полінуклеотидом, який гібридизується у помірно жорстких умовах з комплементом полінуклеотиду, що кодує

5 варіабельний домен важкого ланцюга, вибраний із сукупності, що складається із AM_{H1} - AM_{H26} . В іншому варіанті здійснення винаходу варіабельний домен важкого ланцюга містить послідовність амінокислот, яка кодується полінуклеотидом, який гібридизується у помірно жорстких або жорстких умовах з комплементом полінуклеотиду важкого ланцюга, створеним у будь-якій полінуклеотидній послідовності AM_{H1} - AM_{H26} (SEQ ID NO:54-79).

10 Таким чином, у різноманітних варіантах антиген-зв'язувальні білки згідно з винаходом містять каркаси класичних антитіл, включаючи людські і моноклональні антитіла, біспецифічні антитіла, подвійні антитіла, мініантитіла, доменні антитіла, синтетичні антитіла (які іноді звуться тут "міметиками антитіл"), химерні антитіла, злиті антитіла (які іноді звуться тут "кон'югатами антитіл") та їхні відповідні фрагменти. Описані вище CDR-ділянки і комбінації CDR-ділянок

15 можуть трансплантуватися в будь-який із перелічених нижче каркасів.

Використовуваний тут термін "антитіло" стосується різноманітних форм мономерних або багатомерних білків, що містять один чи більше поліпептидних ланцюгів, які специфічно зв'язуються з антигеном у різноманітних описаних тут варіантах. У деяких варіантах здійснення винаходу антитіла одержують методами рекомбінантних ДНК. В інших варіантах антитіла одержують шляхом ферментативного або хімічного розщеплення антитіл природного походження. В одному з варіантів антитіло вибирають із сукупності, що складається із: а) людського антитіла; b) гуманізованого антитіла; c) химерного антитіла; d) моноклонального антитіла; e) поліклонального антитіла; f) рекомбінантного антитіла; g) фрагмента антиген-зв'язувального антитіла; h) одноланцюгового антитіла; i) подвійного антитіла; j) потрійного

20 антитіла; k) тетраантитіла; l) Fab-фрагмента; m) $F(ab')_2$ -фрагмента; n) IgD-антитіла; o) IgE-антитіла; p) IgM-антитіла; q) IgA-антитіла; r) IgG1-антитіла; s) IgG2-антитіла; t) IgG3-антитіла; і u) IgG4-антитіла.

Варіабельна ділянка містить щонайменше три CDR-ділянки важкого або легкого ланцюга див. вище (Kabat et al., 1991, Sequences of Protein of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, MD; див. також Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883), вбудовані в каркасну ділянку (позначені каркасні ділянки 1-4, FR1, FR2, FR3 і FR4 (Kabat et al., 1991, supra; див. також Chothia and Lesk, 1987, supra).

Структурні блоки класичного антитіла зазвичай містять тетрамер. Кожний тетрамер складається, як правило, із двох ідентичних пар поліпептидних ланцюгів, причому кожна пара має один "легкий" ланцюг (зазвичай молекулярною масою приблизно 25 кДа) та один "важкий" ланцюг (зазвичай молекулярною масою приблизно 50-70 кДа). Амінна кінцева частина кожного ланцюга включає у себе варіабельну ділянку завдовжки приблизно від 100 до 110 чи більше амінокислот, які відповідають, головним чином, за розпізнавання антигена. У карбоксильній частині кожного ланцюга розміщена константна ділянка, яка відповідає, головним чином, за ефекторну функцію. Людські легкі ланцюги поділяються на каппа- і лямбда-типи. Важкі ланцюги поділяються на мю-, дельта-, гамма-, альфа- та епсилон-типи і визначають ізотип антитіла - IgM, IgD, IgG, IgA і IgE, відповідно. Ізотип IgG має декілька підкласів, включаючи, наприклад, IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4. IgM включає у себе, наприклад, підкласи IgM1 та IgM2. Варіанти здійснення даного винаходу включають у себе класи таких антитіл, які містять вбудовані в них

35 варіабельні домени або CDR-ділянки антиген-зв'язувальних білків, що більш докладно описано нижче.

У легких і важких ланцюгах варіабельні і константні ділянки з'єднані "J" ділянкою завдовжки приблизно дванадцять (12) чи більше амінокислот, а важкий ланцюг містить також "D" ділянку завдовжки приблизно десять (10) чи більше амінокислот (Paul, W., ed., 1989, Fundamental Immunology Ch. 7, 2nd ed. Raven Press, N.Y.) Варіабельні ділянки кожної пари твердого і важкого ланцюгів утворюють сайт зв'язування антитіла. Такі ділянки входять до складу каркасів згідно з даним винаходом.

Деякі антитіла природного походження, наприклад, ті що виявляються у верблюдів і лам, є димерами, що складаються із двох важких ланцюгів і не містять легких ланцюгів (Muldermans et al., 2001, J. Biotechnol. 74:277-302; Desmyter et al., 2001, J. Biol. Chem. 276:26285-26290). Кристалографічні дослідження верблюдячого антитіла показали, що CDR3-ділянки утворюють поверхню, яка взаємодіє з антигеном і, таким чином, є критичною для зв'язування з антигеном подібно тому, як це має місце в більш типових тетрамерних антитілах. Винаходом охоплюються димерні антитіла, що складаються із двох важких ланцюгів або їхніх фрагментів, котрі можуть зв'язуватися з IL-17RA і/або інгібувати його біологічну активність.

60

Варіабельні ділянки важких і легких ланцюгів зазвичай демонструють наявність у них однієї і тої ж самої загальної структури відносно консервативних каркасних ділянок (FR), зв'язаних трьома гіперваріабельними ділянками, тобто ділянками визначення комплементарності або CDR-ділянками. CDR-ділянки є гіперваріабельними ділянками антитіла (або, як у загальних
 5 рисах показано в даному описі, - антиген-зв'язувального білка), які є відповідальними за розпізнавання антигена і зв'язування з ним). CDR-ділянки із двох ланцюгів кожної пари зіставляються каркасними ділянками, дозволяючи здійснювати зв'язування зі специфічним епітопом. Від N-кінця до C-кінця як легкий, так і важкий, ланцюги містять домени FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 і FR4. Приписування амінокислот до кожного домену відповідає
 10 визначенням Кабата для послідовностей білків імунологічного значення (Chothia et al., 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883). Такі ділянки входять до каркасів згідно з даним винаходом.

CDR-ділянки утворюють головні точки поверхневого контакту для зв'язування з антигеном, див., наприклад, (Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917). Крім того, CDR3-ділянки
 15 легкого ланцюга і, особливо, CDR3-ділянки важкого ланцюга можуть утворювати найбільш важливі детермінанти у зв'язуванні з антигеном на варіабельних ділянках легких і важких ланцюгів, див., наприклад, (Chothia and Lesk, 1987, supra; Desiderio et al., 2001, J. Mol. Biol. 310:603-615; Xu and Davis, 2000, Immunity 13:37-45; Desmyter et al., 2001, J. Biol. Chem. 276:26285-26290; Muyldermans, 2001, J. Biotechnol. 74:277-302). У деяких антитілах CDR3-
 20 ділянка важкого ланцюга, очевидно, утворює собою головну поверхню контакту між антигеном та антитілом (Desmyter et al., 2001, supra). Для змінювання властивостей зв'язування антитіла можуть використовуватися схеми селекції *in vitro*, у котрих змінюється лише CDR3-ділянка (Muyldermans, 2001, supra; Desiderio et al., 2001, supra).

Антитіла природного походження зазвичай містять сигнальну послідовність, яка скеровує
 25 антитіло на клітинний шлях для секреції білка і яка є відсутньою у зрілому антитілі. Полінуклеотид, що кодує антитіло за даним винаходом, може кодувати сигнальну послідовність природного походження або гетерологічну сигнальну послідовність, що більш докладно описано нижче.

В одному із варіантів антиген-зв'язувальним білком моноклональне антитіло, яке містить від
 30 однієї (1) до шести (6) показаних CDR-ділянок (Табл. 1). Антитіла за даним винаходом можуть бути будь-якого типу, включаючи IgM, IgG (у тому числі IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgD, IgA або IgE. В одному зі специфічних варіантів антиген-зв'язувальним білком є антитіло типу IgG. В іншому, ще більш специфічному, варіанті, антиген-зв'язувальним білком є антитіло типу IgG2.

У деяких варіантах здійснення винаходу, наприклад де антиген-зв'язувальним білком є
 35 антитіло з повними важкими і легкими ланцюгами, усі CDR-ділянки є від одного і того ж виду, наприклад, людськими. В альтернативному варіанті, наприклад, у тих варіантах здійснення винаходу, де антиген-зв'язувальний білок містить менше шести CDR-ділянок із окреслених вище послідовностей, додаткові CDR-ділянки можуть бути або від інших видів (наприклад, мишачими CDR-ділянками) або можуть бути іншими людськими CDR-ділянками, відмінними від
 40 тих, що показані тут у послідовностях. Наприклад, використовуватися можуть ідентифіковані тут людські H-CDR3- і L-CDR3-ділянки із відповідних послідовностей, причому в разі потреби ділянки H-CDR1, H-CDR2, L-CDR1 і L-CDR2 можуть братися від інших видів або відмінних послідовностей людських антитіл чи їх комбінацій. Наприклад, CDR-ділянки за даним винаходом можуть заміщувати CDR-ділянки відповідних продажних химерних або
 45 гуманізованих антитіл.

У певних специфічних варіантах каркасними компонентами антиген-зв'язувальних білків служать відповідні людські компоненти.

Проте в деяких варіантах здійснення винаходу каркасні компоненти можуть бути змішаними від різних видів. При цьому якщо антиген-зв'язувальним білком є антитіло, то ним може бути
 50 химерне антитіло і/або гуманізоване антитіло. У загальному випадку як "химерними", так і "гуманізованими" вважаються антитіла, в яких об'єднуються ділянки від більш ніж одного видів. Наприклад, "химерні антитіла" як правило містять варіабельну ділянку (або ділянки) від миші (або в деяких випадках - від щура) і константну ділянку (або ділянки) від людини.

"Гуманізованими" у загальному випадку звуться антитіла, які не є людськими і в яких
 55 каркасні ділянки варіабельних доменів були замінені на послідовності, що виявляються в людських антитілах. У загальному випадку в гуманізованому антитілі все антитіло, за винятком CDR-ділянки, кодується полінуклеотидом людського походження або є ідентичним такому антитілу за винятком того, що лежить у межах його CDR-ділянки. Деякі або всі CDR-ділянки, що кодуються нуклеїновими кислотами, котрі походять із відмінного від людського організму,
 60 трансплантуються у складчастий каркас варіабельної ділянки людського антитіла, створюючи

антитіло, специфічність якого визначається трансплантованими CDR-ділянками. Створення таких антитіл описане, наприклад, у (WO 92/11018, Jones, 1986, Nature 321:522-525, Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-1536). Гуманізовані антитіла можуть створюватися також за допомогою мишей з імунною системою, модифікованою методами генної інженерії (Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654). У даному винаході ідентифіковані CDR-ділянки є людськими; таким чином, як гуманізовані, так і химерні антитіла в цьому контексті включають у себе CDR-ділянки, що є відмінними від людських. Так наприклад, можуть створюватися гуманізовані антитіла, які містять CDRH3- і CDRL3-ділянки, маючи одну чи більше інших CDR-ділянок іншого спеціального походження.

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є мультиспецифічне, а саме біспецифічне антитіло, яке іноді зветься також "подвійним антитілом". Це є антитіла, які зв'язуються з двома (чи більше) різними антигенами. Подвійні антитіла можуть одержуватися за допомогою найрізноманітніших методів, відомих у даній галузі (Holliger and Winter, 1993, Current Opinion Biotechnol. 4:446-449), наприклад, хімічними або із гібридних гібридом.

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є мінітіло. Мінітілами є мінімізовані антитіло-подібні білки, що містять scFv-фрагменти, зв'язані з CH3-доменом (Hu et al., 1996, Cancer Res. 56:3055-3061).

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є доменне антитіло, див., наприклад, (U.S. Patent No. 6,248,516). Доменними антитілами (dAb) є функціонально зв'язувальні домени антитіл, що відповідають варіабельним ділянкам важких (VH) або легких (VL) ланцюгів людських антитіл. dAb-антитіла мають молекулярну масу приблизно 13 кДа, тобто менше однієї десятої від розміру повного антитіла. dAb-антитіла добре експресуються у хазяїнах різноманітних видів, включаючи бактеріальні, дріжджові і клітинні системи від ссавців. Крім того, dAb-антитіла є високостабільними і зберігають активність навіть після піддавання їх впливу жорстких умов, таких як сушка заморожуванням або теплова денатурація, див., наприклад, (US Patent 6,291,158; 6,582,915; 6,593,081; 6,172,197; US Serial No. 2004/0110941; European Patent 0368684; US Patent 6,696,245, WO04/058821, WO04/003019, WO03/002609).

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є фрагмент антитіла, тобто фрагмент будь-якого із описаних тут антитіл, що зберігають специфічність зв'язування з IL-17RA. У різноманітних варіантах антитіло-зв'язувальні білки містять такі фрагменти, як F(ab), F(ab')₂, Fv або одноланцюгові Fv-фрагменти. Антитіло в тому значенні, що тут розглядається, містить як мінімум поліпептид, який може специфічно зв'язуватися з IL-17RA, включаючи у себе всю або частину варіабельної ділянки легкого або важкого ланцюга, наприклад, принаймні однієї CDR-ділянки.

Крім того, фрагментами IL-17RA-зв'язувального антитіла можуть бути, наприклад: (i) Fab-фрагмент, що складається із VL-, VH-, CL- і CH1-доменив; (ii) Fd-фрагмент, що складається із VH і CH1-доменив; (iii) Fv-фрагмент, що складається із VL- і VH-доменив поодинокого антитіла; (iv) dAb-фрагмент (Ward et al., 1989, Nature 341:544-546), що складається із поодинокі варіабельної ділянки; (v) ізольовані CDR-ділянки; (vi) F(ab')₂-фрагменти; бівалентний фрагмент, що містить два зв'язані Fab-фрагменти; (vii) молекули одноланцюгового Fv-фрагмента (scFv), де VH-домен і VL-домен зшиті пептидним лінкером, який дозволяє об'єднувати ці два домени з утворенням сайту зв'язування з антигеном (Bird et al., 1988, Science 242:423-426, Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883); (viii) біспецифічні одноланцюгові Fv-димери (PCT/US92/09965); (ix) "подвійні антитіла" або "потрійні антитіла", багатовалентні або мультиспецифічні фрагменти, сконструйовані шляхом злиття генів (Tomlinson et al., 2000, Methods Enzymol. 326:461-479; WO94/13804; Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448). Фрагменти антитіл можуть піддаватися модифікаціям. Наприклад, їхні молекули можна стабілізувати шляхом вбудовування дисульфідних містків, що зв'язують VH- і VL-домени (Reiter et al., 1996, Nature Biotech. 14:1239-1245). Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, такі, де відмінні від CDR компоненти цих фрагментів є людськими послідовностями.

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є повністю людське антитіло. У цьому варіанті, як зазначалося вище, специфічні структури містять ілюстровані тут повні важкий і легкий ланцюги, що містять CDR-ділянки. Передбачені також варіанти, в яких використовуються одна чи більше CDR-ділянок за даним винаходом, а інші CDR-ділянки, каркасні ділянки, J- і D-ділянки, константні ділянки і т.п. походять із іншого людського антитіла. Наприклад, CDR-ділянки за даним винаходом можуть заміщувати CDR-ділянки будь-якої кількості людських антитіл і особливо, якщо це є відповідні продажні антитіла.

Одноланцюгові антитіла можуть готуватися шляхом зшивання фрагментів варіабельних доменив (Fv-ділянок) важкого і легкого ланцюгів амінокислотним містком (коротким пептидним лінкером), отримуючи в результаті один поліпептидний ланцюг. Такі одноланцюгові Fv-

фрагменти (scFv-фрагменти) готувалися шляхом злиття ДНК, що кодують пептидний лінкер між ДНК, які кодують ці два поліпептиди (V_L і V_H) варіабельних доменів. Отримувані в результаті поліпептиди можуть згорнутися на себе, утворюючи антиген-зв'язувальні мономери, або ж утворювати мультимери (наприклад, димери, тримери чи тетрамери), в залежності від довжини гнучкого лінкера між цими двома варіабельними доменами (Kortt et al., 1997, Prot. Eng. 10:423; Kortt et al., 2001, Biomol. Eng. 18:95-108). Шляхом об'єднання різних V_L - і V_H -вмісних поліпептидів можуть створюватися багатомерні scFv-фрагменти, що зв'язуються з різними епітопи (Kriangkum et al., 2001, Biomol. Eng. 18:31-40). Серед методів, розроблених для виготовлення одноланцюгових антитіл, підходящими є, наприклад, ті, що описані в (U.S. Patent No. 4,946,778; Bird, 1988, Science 242:423; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879; Ward et al., 1989, Nature 334:544, de Graaf et al., 2002, Methods Mol. Biol. 178:379-87). Даним винаходом охоплюються одноланцюгові антитіла, отримувані із запропонованих тут антитіл, включаючи, наприклад, scFv-фрагменти, що містять варіабельно-доменні комбінації AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1), AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2), AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3), AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4), AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5), AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6), AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7), AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8), AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9), AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10), AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11), AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12), AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13), AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14), AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15), AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16), AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17), AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18), AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19), AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20), AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21), AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22), AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 or SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23), AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24), AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25), AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26) та комбінації вищепереліченого.

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є білок, утворений у результаті злиття антитіл (який іноді зветься тут "кон'югатом антитіл"). Кон'югатний партнер протеїнованим або непротеїнованим; останній у загальному випадку створюється за допомогою функціональних груп в антиген-зв'язувальному білку (як це показано в розгляді ковалентної модифікації антиген-зв'язувальних білків) і в кон'югатному партнері. При цьому можуть використовуватися, наприклад, звичайні лінкери, добре відомі в даній галузі, і зокрема, наприклад, гомо- або гетеробіфункціональні крос-лінкери, описані в каталозі (1994 Pierce Chemical Company catalog, technical section on cross-linkers, pages 155-200), включеному тут шляхом посилання.

В одному із варіантів IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком є аналог антитіла, який іноді зветься в даному описі "синтетичним антитілом". У багатьох опублікованих останнім часом наукових працях застосування знайшли, наприклад, альтернативні білкові каркаси або штучні каркаси з трансплантованими CDR-ділянками. Такими каркасами можуть служити, наприклад, мутації, введені для стабілізації тримірної структури зв'язувального білка, а також повністю синтетичні каркаси, що складаються, наприклад, із біосумісних полімерів (Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function and Bioinformatics, Volume 53, Issue 1:121-129. Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-654). Крім того, використовуватися можуть пептидні наслідувачі антитіл ("PAM: peptide antibody mimetics"), а також структури на основі наслідувачів антитіл, у котрих як каркас використовуються компоненти фібронеції.

Добре відомо, що для ідентифікації ступеня ідентичності або подібності послідовностей розроблені численні програми, які можуть ефективно використовуватися шляхом порівняння послідовностей білків або нуклеїнових кислот з відомими послідовностями.

Під використовуваним у даному описі терміном "білок" мається на увазі субстанція, яка складається щонайменше із двох ковалентно зв'язаних амінокислот. Таким чином, значенням цього терміну, поряд з білками, охоплюються поліпептиди, олігопептиди та пептиди. У деяких варіантах здійснення винаходу дві чи більше ковалентно зв'язані амінокислоти мають між собою пептидний зв'язок. Білок може бути приготований із амінокислот природного походження і пептидних зв'язків, наприклад, коли білок одержують рекомбінантним методом, використовуючи системи експресії і клітини-хазяїни, як це в загальних рисах описано вище. В альтернативному варіанті білок може включати у себе синтетичні амінокислоти (наприклад, гомофенілаланін, цитрулін, орнітин і норлейцин) або пептидоміметичні структури, тобто "тобто аналоги пептидів або білків", такі як пептоїди (див. публікацію Simon et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9367, включену тут шляхом посилання), котрі можуть бути стійкими до протеаз та інших фізіологічних умов і/або умов зберігання. Такі синтетичні амінокислоти можуть

вбудовуватися, зокрема, коли антиген-зв'язувальний білок синтезується *in vitro* за допомогою звичайних методів, добре відомих у даній галузі. Крім того, можуть використовуватися будь-які комбінації пептидоаналогів, синтетичних і природного походження залишків та структур. Значенням терміну "амінокислота" тут охоплюються, в тому числі, імінокислотні залишки, такі як пролін і гідроксипролін. Амінокислотні "R-групи" або "бічні ланцюги" можуть бути в (L)- або (S)-конфігурації. В одному з варіантів амінокислоти є в (L)- або в (S)-конфігурації.

Певними аспектами здійснення винаходу охоплюються рекомбінантні антиген-зв'язувальні білки, які зв'язуються з IL-17RA, а в деяких варіантах їх здійснення - з рекомбінантним людським IL-17RA або його частиною. У цьому контексті під "рекомбінантним білком" на увазі мається білок, одержаний за допомогою рекомбінантних методів і техніки, добре відомих фахівцям у даній галузі, тобто шляхом експресії рекомбінантної нуклеїнової кислоти відповідно до поданого в даному описі. Методи і технічні засоби для одержання рекомбінантних білків є добре відомими в даній галузі. Варіантами здійснення даного винаходу охоплюються, в тому числі, рекомбінантні антиген-зв'язувальні білки, що зв'язуються з IL-17RA дикого типу, а також різноманітні варіанти їх комбінацій.

Використовуваний у даному описі вираз "складається головним чином із..." означає, що амінокислотна послідовність може змінюватися приблизно на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або 15% відносно зазначеної послідовності SEQ ID NO:..., зберігаючи при цьому свою біологічну активність.

У деяких варіантах здійснення винаходу запропонованими антиген-зв'язувальними білками є ізольовані або практично чисті білки. "Ізольований" білок не супроводжується жодним матеріалом, з яким він зазвичай зв'язується у природному стані, і складається, наприклад, приблизно щонайменше на 5% або 50%(мас.) із загального білка в даному зразку. Цілком зрозуміло, що ізольований білок може складатися залежно від обставин приблизно на 5-99,9%(мас.) із вмісту загального білка. Білок може отримуватися, наприклад, у значно вищій концентрації завдяки використанню індукцйбельного промотору або високоекспресивного промотору, які дозволяють виготовляти білок з підвищеними рівнями концентрації. Цим визначенням охоплюється, в тому числі, виготовлення антиген-зв'язувального білка в широкому різноманітті організмів і/або клітин-хазяїнів, що є добре відомими в даній галузі.

Ідентичність або подібність амінокислотних послідовностей визначається за допомогою стандартних методів, які є добре відомими у даній галузі і включають до свого числа, наприклад: алгоритм локальної ідентичності послідовностей Сміта-Уотермана (Smith and Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482); алгоритм порівняльно-зіставний аналізу ідентичності послідовностей Нідлемана-Вунша (Needleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443); метод пошуку ідентичності Пірсона-Ліпмана (Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444); комп'ютеризовані варіанти цих алгоритмів (GAP, BESTFIT, FASTA і TFASTA, у пакеті (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.); Програма апроксимації послідовностей „Best Fit послідовність program", описана в (Devereux et al., 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387-395), в котрій використовуються установки за умовчанням або контролем. У кращому варіанті відсоткову ідентичність обчислюють за допомогою програми FastDB, що ґрунтується на таких параметрах: штраф за розбіжність = 1; штраф за проміжок = 1; штраф за розмір проміжку = 0,33; і штраф за з'єднання = 30 ("Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc).

Одним із корисних для даних цілей алгоритмів є PILEUP. Алгоритм PILEUP проводить множинний порівняльно-зіставний аналіз групи споріднених послідовностей прогресивним, попарним методом. Він дозволяє також будувати графік дерева, що відображає групування співвідношень, використовуваних у порівняльно-зіставному аналізі. В алгоритмі PILEUP використовується спрощений метод прогресивного порівняльно-зіставного аналізу за Фенгом-Дулітлом (Feng & Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360). Цей метод є подібним методу описаному Хігінсом і Шарпом (Higgins and Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153). Корисними параметрами алгоритму PILEUP є вага проміжків за умовчанням = 3,00, вага довжини проміжків за умовчанням = 0,10 і зважені кінцеві проміжки.

Ефективно використовуватися в даних цілях може також алгоритм BLAST, описаний у публікаціях (Altschul et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Altschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; Karin et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5787). Особливо корисною в алгоритмі BLAST є програма WU-BLAST-2, отримана із (Altschul et al., 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480). Програма WU-BLAST-2 використовує кілька параметрів пошуку, більшість яких віднесені до величин за умовчанням. Регульовані параметри встановлюються за такими величинами: інтервал перекриття = 1, частина перекриття = 0,125, поріг слова (T) = 11.

Параметри HSP S і HSP S2 є динамічними величинами і встановлюються програмою автоматично в залежності від складу конкретної послідовності і складу конкретної бази даних, по котрій ведеться пошук потрібної послідовності; проте ці величини можуть встановлюватися таким чином, щоб підвищити чутливість.

Ще одним корисним алгоритмом є гепований (с проміжками) BLAST, про який уперше було повідомлено в (Altschul et al., 1993, Nucl. Acids Res. 25:3389-3402). Гепований BLAST використовує бали заміщення програми BLOSUM-62; параметр Т порога, встановлений на 9; двозбіговий метод для включення негепованих розширень, завантажує довжини проміжків k з вартістю $10+k$; X_u встановлений на 16 і X_g встановлений на 40 для стадії пошуку в базі даних і до 67 для стадії виведення даних алгоритмів. Процеси гепованого порівняльно-зіставного аналізу включаються балами, що відповідають приблизно 22 бітам.

У загальному випадку гомологія, подібність або ідентичність амінокислот між індивідуальними варіантними CDR-ділянками складає щонайменше 80% для показаних тут послідовностей, а в більш типових випадках зі зростаючою в кращих варіантах гомологією або ідентичністю - щонайменше 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% і майже 100%. Подібним чином "відсоткова (%) ідентичність послідовностей нуклеїнових кислот" стосовно послідовності нуклеїнових кислот ідентифікованих тут зв'язувальних білків визначається величиною відсотка нуклеотидних залишків у досліджуваній послідовності-кандидаті, які є ідентичними нуклеотидним залишкам у кодувальній послідовності антиген-зв'язувального білка. В одному зі специфічних методів використовується модуль BLASTN програми WU-BLAST-2, встановленої на параметри за умовчанням, з інтервалом перекриття і частиною перекриття, встановленими відповідно на 1 і 0,125.

У загальному випадку гомологія, подібність або ідентичність послідовностей нуклеїнових кислот між нуклеотидними послідовностями, що кодують індивідуальні варіантні CDR-ділянки, та нуклеотидними послідовностями, показаними в даному описі, складає щонайменше 80%, а в більш типових випадках зі зростаючою в кращих варіантах гомологією або ідентичністю - щонайменше 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% і майже 100%.

Таким чином, "варіантною CDR-ділянкою" є CDR-ділянка, яка має певну обумовлену гомологію, подібність або ідентичність батьківській CDR-ділянці згідно з даним винаходом та аналогічну біологічну функцію, включаючи, наприклад, щонайменше 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99% специфічності і/або активності батьківської CDR-ділянки.

Поряд з попередньою визначеністю місця або ділянки для введення варіації амінокислотної послідовності, мутація сама по собі не потребує її попередньої визначеності. Наприклад, для того, щоб оптимізувати виконання мутації у даному місці, може бути проведений випадковий мутагенез на кодоні- або ділянці-мішені, а експресовані варіантні CDR-ділянки антиген-зв'язувального білка добрані за оптимальною комбінацією бажаної активності. Для проведення мутацій заміщення в заданих сайтах ДНК з відомою послідовністю можуть застосовуватися, наприклад, такі добре відпрацьовані методи, як M13 праймер-мутагенез та мутагенез методом полімеразно-ланцюгової реакції (PCR). Скринінг мутантів здійснюють шляхом випробувань антиген-зв'язувального білка на активність, наприклад, на зв'язування з IL-17RA.

Амінокислотними заміщеннями зазвичай є поодинокі залишки; вставки зазвичай складають приблизно від одного (1) до двадцяти (20) амінокислотних залишків, хоча допустимими є також вставки значно більших розмірів. Делеції мають розміри приблизно від одного (1) до двадцяти (20) амінокислотних залишків, хоча в деяких випадках делеції можуть бути значно більшими.

Заміщення, делеції, вставки та їхні різноманітні комбінації можуть використовуватися для одержання бажаної кінцевої похідної або варіанта. У загальному випадку ці зміни проводять на кількох амінокислотах для зведення до мінімуму реконструювання молекули, і особливо імуногенності та специфічності антиген-зв'язувального білка. Проте, в деяких випадках допускаються і більші зміни. Консервативні заміщення в загальному випадку проводять відповідно до карти, наведеної у формі Табл. 2.

Таблиця 2

Вихідний залишок	Типові заміщення
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Суттєві зміни функції або імунологічної ідентичності досягаються шляхом вибору заміщень, які є менш консервативними, ніж ті, що показані в Табл. 2. Так наприклад, можуть здійснюватися заміщення, які значно сильніше зачіпляють: структуру поліпептидного каркаса на ділянці зміни, наприклад, альфа-спіральної або бета-листової структури; заряд або гідрофобність молекули в місці-мішені; величину бічного ланцюга. Заміщеннями, які в загальному випадку можуть приводити до найбільших змін властивостей поліпептиду, є такі, при котрих: (а) гідрофільний залишок, наприклад, серил або треоніл, заміщує (або заміщується на) гідрофобний залишок, наприклад, лейцил, ізолейцил, фенілаланін, валіл або аланін; (b) цистеїн або пролін заміщує (або заміщується на) будь-який інший залишок; (с) залишок, який має електропозитивний бічний ланцюг, наприклад, лізил, аргініл або гістидил, заміщує (або заміщується на) електронегативний залишок, наприклад, глутаміл або аспартил; або (d) залишок, який має великий бічний ланцюг, наприклад, фенілаланін, заміщує (або заміщується на) залишок, який не має бічного ланцюга, наприклад, гліцин.

Отримувані таким чином варіанти зазвичай демонструють таку саму якість біологічної активності і будуть давати таку саму імунну відповідь, як і їхній аналог природного походження, хоча варіанти вибираються також таким чином, щоб модифікувати характеристики антиген-зв'язувального білка (або в разі потреби - білків). Альтернативний варіант може бути спроектований у розрахунку на змінювання біологічної активності антиген-зв'язувального білка. Наприклад, як розглянуто в даному описі, можуть змінюватися або видалятися сайти глікозилування. Така модифікація IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків, включаючи антитіла, є прикладом створення похідної. "Похідною" поліпептиду є поліпептид (наприклад, антитіло), який був хімічно модифікований, наприклад, шляхом кон'югації з іншим хімічним компонентом, таким як, наприклад, поліетиленгліколь, альбумін (наприклад, альбумін людської сироватки), фосфорилування або глікозилування.

Серед інших похідних IL-17RA-антитіл, що охоплюються об'ємом даного винаходу, можна назвати ковалентні або агрегативні кон'югати IL-17RA-антитіл або їхніх фрагментів з іншими білками або поліпептидами, такими як продукти експресії рекомбінантних злитих білків, що містять гетерологічні поліпептиди, злиті з N-кінцем або C-кінцем поліпептидного IL-17RA-антитіла. Наприклад, кон'югованим пептидом може бути гетерологічний сигнальний (або лідерний) поліпептид, наприклад, лідерна послідовність дріжджового альфа-фактора, така яка епітопна мітка. IL-17RA-антитіло-вмісні злиті білки можуть містити пептиди, додані для полегшення очистки або ідентифікації IL-17RA-антитіла (наприклад, полі-His). Поліпептидне IL-17RA-антитіло може бути також зшитим з FLAG-пептидом DYKDDDDK (SEQ ID NO:447), як описано в (Hopp et al., Bio/Technology 6:1204, 1988; U.S. Patent 5,011,912). FLAG-пептид є високоантигенним і дає епітоп, реверсивно зв'язаний специфічним моноклональним антитілом (mAb), дозволяючи проводити швидкий аналіз і легку очистку експресованого рекомбінантного

білка. Реактиви, потрібні для одержання злитих білків, у котрих FLAG-пептид є злитим з даним поліпептидом, надходять в широкому асортименті у продаж (Sigma, St. Louis, MO).

Антагоністами IL-17RA можуть служити олігомери, що містять принаймні одне поліпептидне IL-17RA-антитіло. Такі олігомери можуть бути у формі ковалентно або нековалентно зшитих димерів, тримерів або вищих олігомерів. Для цілей даного винаходу підходящими є олігомери, які містять два і більше поліпептидних IL-17RA-антитіл і прикладом яких можуть бути гомодимери. Крім того, можуть використовуватися також гетеродимери, гомотримери, гетеротримери, гомотетрамери, гетеротетрамери та інші олігомери.

Один із варіантів здійснення даного винаходу спрямований на олігомери, що містять множину поліпептидних IL-17RA-антитіл, об'єднаних через ковалентні або нековалентні взаємодії між пептидними частинами, злитими з поліпептидними IL-17RA-антитілами. Такими пептидами можуть бути пептидні лінкери (спейсери) або пептиди, які володіють здатністю активувати олігомеризацію. Як більш детально показано нижче, пептидами, здатними активувати олігомеризацію приєднаних до них поліпептидних IL-17RA-антитіл, можуть служити, наприклад, лейцинові „змійки” („застібки-блискавки”) і певні поліпептиди, отримані із антитіл.

У деяких конкретних варіантах здійснення винаходу вищезгадані олігомери містять від двох до чотирьох поліпептидних IL-17RA-антитіл. IL-17RA-антитіло частини олігомеру може бути в будь-якій із описаних вище форм, наприклад, варіантами або фрагментами. У кращому варіанті олігомери містять поліпептидні IL-17RA-антитіла, що володіють IL-17RA-зв'язувальною активністю.

В одному із варіантів олігомер одержують, використовуючи поліпептиди, похідні від імуноглобулінів. Методи виготовлення злитих білків, що містять певні гетерологічні поліпептиди, злиті з різноманітними частинами поліпептидів (включаючи Fc-домен), виведених із антитіл, описані, наприклад, в (Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1 - 10.19.11).

Один із варіантів здійснення даного винаходу спрямований на димер, який містить два злиті білки, створені шляхом злиття IL-17RA-зв'язувального фрагмента IL-17RA-антитіла з Fc-ділянкою антитіла. Такий димер може одержуватися, наприклад, шляхом уведення злитого гена, що кодує злитий білок, у відповідний вектор експресії, експресії злиття генів у клітинах-хазяїнах, трансформованих рекомбінантним вектором експресії, і надання можливості експресованому злитому білку збиратися майже подібно молекулам антитіл, утворюючи внаслідок цього міжланцюгові дисульфідні зв'язки між Fc-частинами і формуючи в результаті димер.

Використовуваний тут термін "Fc-поліпептид" охоплює своїм значенням нативні і мутеїнові форми поліпептидів, виведених із Fc-ділянки антитіла. Цей термін стосується також усічених форм таких поліпептидів, що містять шарнірну ділянку, яка активує димеризацію. Злиті білки, які містять Fc-частини (та утворені з них олігомери) мають перевагу, що полягає в легкості очистки методом афінної хроматографії порівняно з очисткою на колонках з білком А або білком G.

Один із підходящих Fc-поліпептидів, описаний в заявці PCT (WO 93/10151), включений тут шляхом посилання, є одноланцюговий поліпептид, що простягається від N-кінцевої шарнірної ділянки до нативного C-кінця Fc-ділянки людського IgG антитіла. Іншим підходящим Fc-поліпептидом є Fc-мутеїн, описаний у патентній США (U.S. Patent 5,457,035) і в роботі Баума (Baum et al., 1994, EMBO J. 13:3992-4001). Амінокислотна послідовність цього мутеїну є ідентичною нативній Fc-послідовності, представленій у заявці (WO 93/10151), за винятком того, що в ній амінокислота 19 (Leu) була замінена на Ala, амінокислота 20 (Leu) була замінена на Glu, а амінокислота 22 (Gly) була замінена на Ala. Цей мутеїн показував знижену афінність до Fc-рецепторів.

В інших варіантах здійснення винаходу варіабельна частина важкого і/або легкого ланцюгів IL-17RA-антитіла може замінювати варіабельну частину важкого і/або легкого ланцюгів будь-якого антитіла.

В альтернативному варіанті олігомером є злитий білок, який містить складні поліпептидні IL-17RA-антитіла з пептидними лінкерами (спейсерними пептидами) або без них. Серед підходящих пептидних лінкерів можна назвати сполуки, описані в патентах США (U.S. Patents 4,751,180 і 4,935,233).

В іншому методі виготовлення олігомерних похідних IL-17RA-антитіл використовується лейцинова „застібка-блискавка”. Доменами лейцинової «застібки-блискавки» є пептиди, що активують олігомеризацію білків, у котрих вони перебувають. Лейцинові «застібки-блискавки» спочатку були виявлені в кількох ДНК-зв'язувальних білках (Landschulz et al., 1988, Science 240:1759) і з того часу виявлялися у різноманітних інших білках. Серед відомих лейцинових

«застібко-блискавок» є пептиди природного походження та їхні похідні, що димеризують або тримеризують. Приклади доменів лейцинових «застібко-блискавок», підходящих для виготовлення розчинних олігомерних білків можна знайти в патентній заявці РСТ (WO 94/10308), а лейцинові «застібки-блискавки», отримані із легеневого поверхнево-активного білка D (SPD), описані в публікації (Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191), включеній тут шляхом посилання. Приклади застосування модифікованої лейцинової «застібки-блискавки», що дозволяє проводити стабільну тримеризацію злитого з нею гетерологічного білка, описані в публікації (Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78). В одному із методів рекомбінантні злиті білки, які містять фрагмент або похідну IL-17RA-антитіла, злиті з пептидом лейцинової «застібки-блискавки», експресують у підходящих клітинах-хазяїнах, а утворювані в результаті розчинні олігомерні фрагменти або похідні IL-17RA-антитіла видобуваються із супернатанту культури.

Об'ємом даного винаходу охоплюються в тому числі ковалентні модифікації, які також вважаються похідними IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків і в загальному випадку, хоча і не завжди, отримуються посттрансляційним шляхом. Наприклад, у молекулу вводять декілька типів ковалентних модифікацій антиген-зв'язувального білка шляхом проведення реакції специфічних амінокислотних залишків антиген-зв'язувального білка з органічним дериватизувальним агентом, здатним реагувати з вибраними бічними ланцюгами або з N- чи C-кінцевими залишками.

Цистеїнілові залишки, як правило, реагують з α -галоїдацетатами (і відповідними амінами), такими як хлороцтова кислота або хлорацетамід, в результаті чого утворюються сполуки карбоксиметилу або карбоксиамідометилу. Цистеїнілові залишки дериватизуються також шляхом реакції з бромтрифторацетоном, α -бром- β -(5-імідозоїл)пропіоновою кислотою, хлорацетилфосфатом, N-алкілмалеїмідами, 3-нітро-2-піридилдисульфідом, метил-2-піридилдисульфідом, p-хлормеркурібензоатом, 2-хлормеркурі-4-нітрофенолом або хлор-7-нітробензо-2-окса-1,3-діазолом.

Гістидинові залишки дериватизуються за допомогою реакції з діетилпірокарбонатом при pH 5,5-7,0, оскільки цей агент є відносно специфічним до бічного ланцюга гістидилу. Використовуватися може також парабромфенацилбромід; реакцію з ним у кращому варіанті проводять у 0,1M розчині какодилату натрію при pH 6,0.

Проводять реакції лізинінового та амінокінцевого залишків з ангідридами бурштинової та інших карбонових кислот. Внаслідок дериватизації цими агентами відбувається змінювання на протилежний заряду лізинінових залишків. Іншими підходящими реагентами для дериватизації альфа-аміновмісних залишків є, в тому числі, імідоестери, такі як метилпіколінімідат, піридоксалфосфат, піридоксал, хлорборогідрид, тринітробензолсульфо кислота, O-метилізоасечовина, 2,4-пентандіон, а також трансаміназа-каталізована реакція з гліоксалом.

Аргінінові залишки модифікуються шляхом їх реакції з одним або кількома звичайними реагентами і серед них - з фенілгліоксалом, 2,3-бутандіоном, 1,2-циклогександіоном і нінгідрином. Дериватизація аргінінових залишків потребує того, щоб реакція проводилася в лужних умовах через високу pK_a гуанідинової функціональної групи. Крім того, ці реактиви можуть хімічно взаємодіяти з групами лізину, а також з аргінін-епсилон-аміногрупою.

Специфічні модифікації тирозилових залишків може здійснюватися, зокрема з метою введення в тирозилові залишки спектральних міток, шляхом реакції цих залишків з ароматичними сполуками діазонію або тетранітрометаном. У загальному випадку для утворення O-ацетилтирозилових сполук і 3-нітропохідних можуть використовуватися, відповідно, N-ацетилімідазол і тетранітрометан. Тирозилові залишки йодують за допомогою ізоотопу ^{125}I або ^{131}I , готуючи таким чином мічені білки для їх використання в радіоімунологічних дослідженнях. Підходящим для цього є описаний вище метод хлораміну T.

Бічні карбоксильні групи (аспартил або глутаміл) вибірково модифікують шляхом їх реакції з карбодіімідами ($R'-N=C=N-R'$), де R і R' є необов'язково різними алкільними групами, такими як 1-циклогексил-3-(2-морфолініл-4-етил)карбодіімід або 1-етил-3-(4-азоній-4,4-диметилпентил)карбодіімід. Крім того, аспартиловий і глутаміловий залишки перетворюються на аспарагініловий і глутамініловий залишки шляхом реакції з іонами амонію.

Дериватизацію біфункціональними агентами використовують для зшивання антиген-зв'язувальних білків з нерозчинною у воді несучою матрицею або поверхнею для застосування в різноманітних методах. Загально підходящими для цього перехреснозшивальними агентами є, наприклад, 1,1-біс-(діазаоацетил)-2-фенілетан, глутаральдегід, N-гідроксисукцинімідні естери, наприклад, естери 4-азидосаліцилової кислоти, гомобіфункціональні імідоестери, включаючи дисукцинімідилові естери, такі як 3,3'-дитіобіс-(сукцинімідилпропіонат) і біфункціональні малеїміди, такі як біс-N-малеїмідо-1,8-октан. Дериватизувальні агенти, такі як метил-3-[(p-

азидофеніл)дитіо]пропіоїмідат дають проміжні продукти, що фотоактивуються і є здатними утворювати поперечні зв'язки під дією світла. В альтернативному варіанті для імобілізації білків використовуються хімічно активні нерозчинні у воді матриці, такі як ціаногенбромід-активовані вуглеводи і хімічно активні субстрати, описані в патентах США (U.S. Pat. No. 3,969,287; 3,691,016; 4,195,128; 4,247,642; 4,229,537; 4,330,440).

Глутамініловий та аспарагініловий залишки часто деамідуються до відповідних глутамінового та аспартилового залишків. В альтернативному варіанті ці залишки деамідуються у м'яких кислотних умовах. Об'ємом даного винаходу охоплюються обидві форми цих залишків.

Серед інших можливих модифікацій можна назвати гідроксильовання проліну і лізину, фосфорильовання гідроксильних груп серилового та треонілового залишків, метилування α -аміногруп лізинового, аргінінового і гістидинового бічних ланцюгів (T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), ацетилування N-кінцевого аміну та амідування будь-якої C-кінцевої карбоксильної групи.

Іншим типом ковалентної модифікації антиген-зв'язувального білка, включеним в об'єм даного винаходу, є змінювання профілю глікозилювання цього білка. Фахівцям у даній галузі добре відомо, що профілі глікозилювання можуть залежати як від послідовності білка (наприклад, від наявності або відсутності конкретних амінокислотних залишків глікозилювання, що більш докладно розглянуто нижче), так і від клітини-хазяїна чи організму, в котрому цей білок виробляється. Конкретні системи експресії розглянуто нижче.

Глікозилювання поліпептидів є зазвичай N-зв'язаним або O-зв'язаним. N-зв'язаним глікозилюванням зветься приєднання вуглеводної частини до бічного ланцюга аспарагінового залишку. Трипептидні послідовності аспарагін-X-серин та аспарагін-X-треонін, де X є будь-яка амінокислота, за винятком проліну, є послідовностями розпізнавання для ферментативного приєднання вуглеводної частини до аспарагінового бічного ланцюга. Таким чином, наявність будь-якої із цих трипептидних послідовностей у поліпептиді створює потенційний сайт глікозилювання. O-зв'язаним глікозилюванням зветься приєднання одного із цукрів - N-ацетилгалактозаміну, галактози або ксиллози - до гідроксиамінокислоти, якою в загальному випадку є серин або треонін, хоча використовуватися можуть також 5-гідроксипролін та 5-гідроксилізін.

Додавання сайтів глікозилювання до антиген-зв'язувального білка вигідно здійснювати шляхом змінювання амінокислотної послідовності таким чином, щоб вона містила одну чи більше із описаних вище трипептидних послідовностей (для сайтів N-зв'язаного глікозилювання). Це змінювання може здійснюватися також шляхом додавання одного чи більше серинового чи треонінового залишків до початкової послідовності або заміщення ними цієї послідовності (для сайтів O-зв'язаного глікозилювання). З метою полегшення амінокислотна послідовність антиген-зв'язувального білка у кращому варіанті змінюється шляхом змін на рівні ДНК і, зокрема, шляхом мутації ДНК, що кодує цільовий поліпептид на наперед вибраних основах таким чином, щоб створювати кодони, які будуть транслюватися у бажані амінокислоти.

Іншими засобами збільшення кількості вуглеводних частин в антиген-зв'язувальному білку є хімічне або ферментативне зв'язування глікозидів з цим білком. Ці методи мають ту перевагу, що вони не потребують продукування білка в клітині-хазяїні, яка має здатність до N- та O-зв'язаного глікозилювання. В залежності від використовуваного способу зв'язування цукор (цукри) може (можуть) приєднуватися до (a) аргініну і гістидину, (b) вільних карбоксильних груп, (c) вільних сульфгідрильних груп, наприклад, цистеїну, (d) вільних гідроксильних груп, наприклад, серину, треоніну або гідроксипроліну, (e) ароматичних залишків, наприклад, фенілаланіну, тирозину або триптофану або (f) амідної групи глутаміну. Ці методи описані в заявці (WO 87/05330, опублікованій 11 вересня 1987) і в публікації (Aplin and Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306).

Видалення вуглеводних частин, наявних у вихідному антиген-зв'язувальному білку, може здійснюватися хімічним або ферментативним способами. При хімічному деглікозилюванні білок потрібно піддавати дії сполуки трифторметансульфонової кислоти або еквівалентної сполуки. У результаті такої обробки відбувається розщеплення більшості всіх цукрів, за винятком з'єднувального цукру (N-ацетилглюкозаміну або N-ацетилгалактозаміну), а поліпептид залишається нею незачепленим. Хімічне деглікозилювання описане в публікаціях (Hakimuddin et al., 1987, *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52; Edge et al., 1981, *Anal. Biochem.* 118:131). Ферментативне розщеплення вуглеводних частин у поліпептидах може здійснюватися за допомогою різноманітних ендо- та екзоглікозидаз, як описано в (Thotakura et al., 1987, *Meth. Enzymol.* 138:350). Глікозилювання у потенційних сайтах глікозилювання може відвертатися за допомогою тунікаміцину, як описано в роботі (Duskin et al., 1982, *J. Biol. Chem.* 257:3105). Тунікаміцин блокує утворення протеїн-N-глікозидних поперечних зв'язків.

Інший тип ковалентної модифікації антиген-зв'язувального білка передбачає з'єднання антиген-зв'язувального білка з різноманітними непротеїнованими полімерами, включаючи, наприклад, різноманітні поліолі, такі як поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь та поліоксїалкілени, так, як це описано в патентах США (U.S. Pat. No. 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 і 4,179,337). Крім того, фахівцям у даній галузі добре відомо, що амінокислотні заміщення в антиген-зв'язувальному білку можуть проводитися в різноманітних положеннях для спрощення додавання таких полімерів, як PEG (поліетиленгліколь).

У деяких варіантах здійснення винаходу ковалентна модифікація антиген-зв'язувальних білків згідно з винаходом включає у себе додавання однієї чи більше міток.

Використовуваний у даному описі термін "маркувальна група" означає будь-яку мітку, яку можна виявляти. Підходящими маркувальними групами можуть служити, наприклад: радіоізотопи та радіонукліди (такі, як ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентні групи (наприклад, FITC, родамін, лантанідні люмінофори), ферментативні групи (наприклад, пероксидаза хрину, β -галактозидаза, люцифераза, лужна фосфатаза), хемілюмінесцентні групи, біотинілові групи або наперед визначені поліпептидні епітопи, що розпізнаються вторинним репортером (наприклад, лейциновими парами послідовностей типу «застібки-блискавки», сайтами зв'язування для вторинних антитіл, метал-зв'язувальні домени, мітки епітопів). У деяких варіантах здійснення винаходу маркувальна група зв'язується з антиген-зв'язувальним білком через спейсерні плечі різної довжини для зменшення можливих просторових утруднень. У даній галузі відомими є численні методи маркування білків, які можуть використовуватися при практичному здійсненні даного винаходу.

У загальному випадку мітки поділяються на різноманітні класи залежно від досліджень, у котрих їх потрібно виявляти: а) ізотопні мітки, які можуть бути радіоактивними або важкими ізотопи; b) магнітні мітки (наприклад, магнітні частки); c) відновно-окисні активні частини; d) оптичні барвники; ферментативні групи (наприклад пероксидаза хрину, β -галактозидаза, люцифераза, лужна фосфатаза); e) біотинільовані групи; і f) наперед визначені поліпептидні епітопи, що розпізнаються вторинним репортером (наприклад, лейциновими парними послідовностями типу «застібки-блискавки», сайти зв'язування для вторинних антитіл, метал-зв'язувальні домени, мітки епітопів тощо). У деяких варіантах здійснення винаходу маркувальна група зв'язується з антиген-зв'язувальним білком спейсерні плечі різної довжини для зменшення можливих просторових утруднень. У даній галузі відомими є численні методи маркування білків, які можуть використовуватися при практичному здійсненні даного винаходу.

До числа специфічних міток входять оптичні барвники, включаючи, наприклад, хромофори, люмінофори і флюорофори, серед яких останні є специфічними мітками в багатьох випадках. Флюорофор може бути "дрібномолекулярним" або протеїнованим флюорофором.

Під терміном "флуоресцентна мітка" мається на увазі будь-яка молекула, яку можна виявляти завдяки її власним флуоресцентним властивостям. Підходящими флуоресцентними мітками можуть бути, наприклад, флуоресцеїн, родамін, тетраметилродамін, еозин, еритрозин, кумарин, метилкумарини, пірен, малахітовий зелений, стильбен, люцифер жовтий, голубий каскад J (Cascade BlueJ), червоний Техас (Texas Red), IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Red 640, Cy 5, Cy 5.5, LC Red 705, зелений Operon (Oregon green), барвники Alexa-Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680), голубий каскад (Cascade Blue), жовтий каскад (Cascade Yellow) і R-фікоеритрин (PE) (молекулярні зонди, Eugene, OR), FITC, Родамін і червоний Техас (Texas Red) (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Підходящі оптичні барвники, включаючи флюорофори, описані в довіднику (Molecular Probes Handbook by Richard P. Haugland), включеному тут шляхом посилання.

Підходящими протеїнованими флуоресцентними мітками можуть бути також, наприклад, зелений флуоресцентний білок (GFP), включаючи його види Renilla, Ptilosarcus або Aequorea (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805), EGFP (Clontech Laboratories, Inc), номер доступу в Генбанку U55762), голубий флуоресцентний білок (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc) 1801 de Maisonneuve Blvd West, 8th Floor, Montreal, Quebec, Canada H3H 1J9; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr Biol. 6:178-182), підсилений жовтий флуоресцентний білок (EYFP, Clontech Laboratories, Inc)), люцифераза (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β -галактозидаза (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) і Renilla (WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, U.S. Patent No. 5292658, 5418155, 5683888, 5741668, 5777079, 5804387, 5874304, 5876995, 5925558), всі включені тут шляхом посилання.

Полінуклеотиди, що кодують IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки

Об'ємом даного винаходу охоплюються в тому числі нуклеїнові кислоти, що кодують IL-

17RA-антиген-зв'язувальні білки, включаючи антитіла, згідно з поданими тут визначеннями. Полінуклеотидні послідовності для варіабельних ділянок AM_H1-26 важких ланцюгів є в послідовностях SEQ ID NO:54-79, відповідно, а полінуклеотидні послідовності для варіабельних ділянок AM_L1-26 легких ланцюгів є в послідовностях SEQ ID NO:80-106, відповідно, де AM_L23 має дві версії, як показано в SEQ ID NO:102 і 103. Номера SEQ ID NO для полінуклеотидних послідовностей, що кодують H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 і L-CDR3, наведені в Табл. 1.

Аспекти здійснення даного винаходу включають у себе варіанти полінуклеотидів (наприклад, внаслідок деградації), які кодують описані тут амінокислотні послідовності.

Аспекти здійснення даного винаходу включають у себе різноманітні варіанти втілень, включаючи, наприклад, такі типові варіанти втілень: варіант втілення 51: ізольований полінуклеотид, де зазначений полінуклеотид кодує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

А. а) послідовності варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L1-26 (SEQ ID NO:27-53, відповідно);

б) послідовності варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H1-26 (SEQ ID NO:1-26, відповідно); або

с) варіабельного домену легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельного домену важкого ланцюга послідовності (б); і

В. CDR1, CDR2, CDR3 легкого ланцюга та CDR1, CDR2, CDR3 важкого ланцюга, що відрізняється не більше, ніж сумою із трьох амінокислотних добавок, заміщень і/або делецій на кожній CDR від таких послідовностей:

а) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;

б) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

с) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

д) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;

е) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

ф) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;

г) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;

h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;

і) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;

ж) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

к) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;

л) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

m) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;

5 n) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

o) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

10 p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

20 s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

25 u) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

v) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

w) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

35 x) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

y) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

40 z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; або

45 z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26;

де зазначений поліпептид специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

Варіант втілення 52: полінуклеотид варіанта втілення 51, де зазначений полінуклеотид гібридується в жорстких умовах з комплементом повної довжини полінуклеотиду, вибраного із сукупності, що складається із:

50 а) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:80/SEQ ID NO:54);

б) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:81/SEQ ID NO:55);

55 в) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:82/SEQ ID NO:56);

г) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:83/SEQ ID NO:57);

е) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:84/SEQ ID NO:58);

60 ф) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує

варіабельний домен важкого ланцюга AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:85/SEQ ID NO:59)

г) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:86/SEQ ID NO:60);

h) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁/8/AM₁8 (SEQ ID NO:87/SEQ ID NO:61);

i) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₉/AM_{H9} (SEQ ID NO:88/SEQ ID NO:62);

j) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁₀/AM_{H10} (SEQ ID NO:89/SEQ ID NO:63);

10 к) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁₁/AM_n11 (SEQ ID NO:90/SEQ ID NO:64);

l) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁/2/AM_n12 (SEQ ID NO:91/SEQ ID NO:65);

m) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM, 13/AM_n13 (SEQ ID NO:92/SEQ ID NO:66);

н) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁₄/AM_{n14} (SEQ ID NO:93/SEQ ID NO:67):

о) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга I, полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM, 15/AM₁₅ (SEQ ID NO:94/SEQ ID NO:68);

р) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM, 16/AM_n16 (SEQ ID NO:95/SEQ ID NO:69);

q) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM, 17/AM_n17 (SEQ ID NO:96/SEQ ID NO:70);

г) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM: 18/AM_n18 (SEQ ID NO:97/SEQ ID NO:71):

s) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга I полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM, 19/AM_n19 (SEQ ID NO:98/SEQ ID NO:72);

t) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₂₀/AM_n-20 (SEQ ID NO:99/SEQ ID NO:73):

у) поліпуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і поліпуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₂₁/AM₂₁ (SEQ ID NO:100/SEQ ID NO:74);

в) поліпептиди, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і поліпептиди, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁/22/AM_n/22 (SEQ ID NO:101/SEQ ID NO:75);

35 w) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO: 102 or SEQ ID NO:103/SEQ ID NO:76);

х) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁24/AM_H24 (SEQ ID NO:104/SEQ ID NO:77);

у) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁/25/AM₂/25 (SEQ ID NO:105/SEQ ID NO:78); і

z) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM₁/26/AM_n/26 (SEQ ID NO:106/SEQ ID NO:79).

Варіант втілення 53: полінуклеотид варіанта втілення 51, де зазначений полінуклеотид гібридується в жорстких умовах з комплементом повної довжини полінуклеотиду, вибраного із сукупності, що складається із:

а) у легкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:345, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:346, CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:347, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:266, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:267 і CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:268 антитіла AM-1:

55 б) у легкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:348, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:349, CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:350, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:269, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:270, CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:271 антитіла AM-2;

с) у легкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:351, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:352, CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:353, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодуючого

послідовності SEQ ID NO:333, CDR3-кодуючого поліпептиду послідовності SEQ ID NO:334 антитіла AM-23;

х) у легкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:414, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:415, CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:416, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:332, CDR2-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:333, CDR3-кодуючого полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:334 антитіла AM-23;

у) у легкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:417, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:418, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:419, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:335, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:336, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:337 антитіла AM-24;

15 з) у легкому ланцюзі - CDR1-кодуючого поліпуклеотиду послідовності SEQ ID NO:420,
CDR2-кодуючого поліпуклеотиду послідовності SEQ ID NO:421, CDR3-кодуючого
поліпуклеотиду послідовності SEQ ID NO:422, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодуючого
поліпуклеотиду послідовності SEQ ID NO:338, CDR2-кодуючого поліпуклеотиду
20 послідовності SEQ ID NO:339, CDR3-кодуючого поліпуклеотиду послідовності SEQ ID NO:340
антитіла AM-25; або

з.2) у легкому ланцюзі - CDR1-кодуючого поліпнуклеотиду послідовності SEQ ID NO:423, CDR2-кодуючого поліпнуклеотиду послідовності SEQ ID NO:424, CDR3-кодуючого поліпнуклеотиду послідовності SEQ ID NO:425, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодуючого поліпнуклеотиду послідовності SEQ ID NO:341, CDR2-кодуючого поліпнуклеотиду послідовності SEQ ID NO:342, CDR3-кодуючого поліпнуклеотиду послідовності SEQ ID NO:343 антитіла AM-26.

Варіант втілення 54: полінуклеотид варіанта втілення 51, де зазначений полінуклеотид кодує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

30 а) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла
AM_L 1/AM_H 1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1);

b) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2);

с) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла
35 AM₁3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3);

d) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4);

е) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5);

f) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6)

g) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7);

h) в'язального домену легкого ланцюга і в'язального домену важкого ланцюга антитіла
45 AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8);

і) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM₉/AM_{H9} (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9);

j) в'аріабельного домену легкого ланцюга і в'аріабельного домену важкого ланцюга антитіла AM₁₀/AM_{H10} (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10);

50 k) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла
AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11);

I) в'аріабельного домену легкого ланцюга і в'аріабельного домену важкого ланцюга антитіла AM₁2/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);

55 m) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла
AM_L 13/AM_H 13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13);

n) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM₁₄/AM_{n14} (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

о) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM₁₅/AM_{n15} (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15);

60 р) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла

AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

q) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

5 r) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);

s) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

t) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20);

10 u) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21);

v) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22);

15 w) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO: 49 or SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23);

x) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24);

y) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25); i

20 z) варіабельного домену легкого ланцюга і варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26).

Варіант втілення 55. Полінуклеотид варіанта втілення 51, де зазначений полінуклеотид кодує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

25 a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;

b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

35 d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;

e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

40 f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;

45 g) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;

h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;

50 i) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;

j) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

55 k) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;

60 l) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

m) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;

5 n) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

o) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

10 p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

20 s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

25 u) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

v) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

w) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

35 x) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

y) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

40 z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; або

45 z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26.

Варіант втілення 6: полінуклеотид варіанта 2, де зазначений полінуклеотид вибирають із сукупності, що складається із:

a) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:80/SEQ ID NO:54);

50 b) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:81/SEQ ID NO:55);

c) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:82/SEQ ID NO:56);

55 d) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:83/SEQ ID NO:57);

e) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:84/SEQ ID NO:58);

f) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен важкого ланцюга AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:85/SEQ ID NO:59)

60 g) полінуклеотиду, що кодує варіабельний домен легкого ланцюга і полінуклеотиду, що

CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:415, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:416, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:332, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:333, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:334

5 антитіла AM-23;

у) у легкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:417, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:418, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:419, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:335, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:336, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:337

10 антитіла AM-24;

з) у легкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:420, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:421, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:422, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:338, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:339, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:340

15 антитіла AM-25; або

з.2) у легкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:423, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:424, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:425, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:341, CDR2-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:342, CDR3-кодувального полінуклеотиду послідовності SEQ ID NO:343

20 антитіла AM-26.

Варіант втілення 58: ізольований полінуклеотид, де зазначений полінуклеотид кодує поліпептид, який містить

25

а) CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) X_1YGIS , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R, S і G;

б) CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

30

i) $WISX_1YX_2GNTX_3YAQX_4X_5QG$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із A, X_2 вибирають із сукупності, що складається із N, S і K, X_3 вибирають із сукупності, що складається із N і K, X_4 вибирають із сукупності, що складається із K і N, а X_5 вибирають із сукупності, що складається із L і F;

35 c) CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $X_1QLX_2X_3DY$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y, V і A, а X_3 вибирають із сукупності, що складається із F і L;

ii) X_1QLX_2FDY , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і V;

40

д) CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $RASQSX_1X_2X_3X_4LA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I, X_2 вибирають із сукупності, що складається із I та S, X_3 вибирають із сукупності, що складається із S і T, X_4 вибирають із сукупності, що складається із N і S, а X_5 вибирають із сукупності, що складається із A і N, і

45

ii) $RASQSX_1SSNLA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I;

е) CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

50 i) $X_1X_2STRAX_3$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T і X_3 вибирають із сукупності, що складається із T і A, і

ii) $X_1ASTRAX_2$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; і

55 f) CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $QQYDX_1WPLT$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із N, T і I;

де зазначений поліпептид специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

Варіант втілення 59. Полінуклеотид варіанта втілення 58, де зазначений полінуклеотид кодує поліпептид, де зазначений поліпептид містить:

60 а) амінокислотну послідовність ділянки CDR1 важкого ланцюга, яка містить X_1YGIS , де X_1

вибирають із сукупності, що складається із R, S і G;

b) амінокислотну послідовність ділянки CDR2 важкого ланцюга, яка містить WISX₁YX₂GNTX₃YAQX₄X₅QG, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із A, X₂ вибирають із сукупності, що складається із N, S і K, X₃ вибирають із сукупності, що складається із N і K, X₄ вибирають із сукупності, що складається із K і N, а X₅ вибирають із сукупності, що складається із L і F;

c) амінокислотну послідовність ділянки CDR3 важкого ланцюга, яка містить X₁QLX₂FDY, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X₂ вибирають із сукупності, що складається із Y і V;

d) амінокислотну послідовність ділянки CDR1 легкого ланцюга, яка містить RASQSX₁SSNLA, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із V та I;

e) амінокислотну послідовність ділянки CDR2 легкого ланцюга, яка містить X₁ASTRAX₂, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із G і D, а X₂ вибирають із сукупності, що складається із A і T; і

f) амінокислотну послідовність ділянки CDR3 легкого ланцюга, яка містить QQYDX₁WPLT, де X₁ вибирають із сукупності, що складається із N, T і I; де зазначений поліпептид специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

Варіант втілення 60: плазмід, яка містить зазначений полінуклеотид варіанта втілення 51. Варіант втілення 61: плазмід варіанта втілення 60, де зазначеною плазмідною є вектор експресії. Варіант втілення 62: ізолювана клітина, яка містить зазначену плазмідну варіанта втілення 60. Варіант втілення 63: ізолювана клітина варіанта втілення 62, де хромосома зазначеної клітини містить зазначений полінуклеотид. Варіант втілення 64: ізолювана клітина варіанта втілення 62, де зазначеною клітиною є гібридом. Варіант втілення 65: ізолювана клітина варіанта втілення 62, де зазначена клітина містить вектор експресії варіанта втілення 61.

Варіант втілення 66: ізолювана клітина варіанта втілення 65, де зазначена клітина вибрана із сукупності, що складається із: а) прокариотної клітини; b) еукаріотної клітини; c) клітини ссавця; d) клітини комахи; і e) клітини CHO (яєчника китайського хом'ячка). Варіант втілення 67: процес виготовлення поліпептиду, що специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A, де зазначений процес включає у себе інкубування зазначеної ізолюваної клітини варіанта втілення 65 в умовах, які дозволяють їй експресувати зазначений поліпептид. Варіант втілення 68: полінуклеотид варіанта втілення 51, де зазначений полінуклеотид кодує зазначений поліпептид і де зазначеним поліпептидом є антитіло, яке специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, що складається із: а) гуманізованого антитіла; b) химерного антитіла; c) рекомбінантного антитіла; d) одноланцюгового антитіла; e) подвійного антитіла; f) потрійного антитіла; g) тетраантитіла; h) Fab-фрагмента; i) F(ab')₂-фрагмента; j) IgD-антитіла; k) IgE-антитіла; l) IgM-антитіла; m) IgG1-антитіла; n) IgG2-антитіла; o) IgG3-антитіла; і p) IgG4-антитіла.

Варіант втілення 69: полінуклеотид варіанта 68, де зазначений полінуклеотид кодує зазначений антитіло і де зазначене антитіло вибирають із сукупності, що складається із:

a) антитіла, що складається із послідовності важкого ланцюга SEQ ID NO:427 і послідовності легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

b) антитіла, що складається по суті із послідовності важкого ланцюга SEQ ID NO:427 і послідовності легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

c) антитіла, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 427;

d) антитіла, що містить послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

e) антитіла, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 427 і послідовності легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

f) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO: 427;

g) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

h) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність важкого ланцюга SEQ ID NO:427 і послідовності легкого ланцюга SEQ ID NO:429;

i) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга SEQ ID NO:14;

j) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга SEQ ID NO:40;

k) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга SEQ ID NO:40 і послідовність варіабельної ділянки

важкого ланцюга SEQ ID NO:14;

l) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить CDR1 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:146, CDR2 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:147, CDR3 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:148, CDR1 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:224, CDR2 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:225 і CDR3 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:226; і

m) антитіла або його IL-17-рецептор A-зв'язувального фрагмента, що містить CDR3 важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:148 і CDR3 легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:226; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з IL-17-рецептором A.

Варіант втілення 70: полінуклеотид варіанта 69, де зазначене антитіло містить полінуклеотид, вибраний із сукупності, що складається із:

a) полінуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг і складається із SEQ ID NO:426 і полінуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг і складається із SEQ ID NO:428;

b) полінуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг і складається по суті із SEQ ID NO:426 і полінуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг і складається по суті із SEQ ID NO:428;

c) полінуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг і містить SEQ ID NO: 426;

d) полінуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг і містить SEQ ID NO:428;

e) полінуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг і містить SEQ ID NO: 426 і полінуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг і містить SEQ ID NO:428;

f) полінуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг або його IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO: 426;

g) полінуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг або його IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO:428;

h) полінуклеотидної послідовності, що кодує важкий ланцюг або його IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO: 426 і полінуклеотидної послідовності, що кодує легкий ланцюг або його IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO:428;

i) полінуклеотидної послідовності, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга або її IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO:67;

j) полінуклеотидної послідовності, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга або її IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO:93;

k) полінуклеотидної послідовності, що кодує варіабельну ділянку важкого ланцюга або її IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO:67 і полінуклеотидної послідовності, що кодує варіабельну ділянку легкого ланцюга або її IL-17-рецептор A-зв'язувальний фрагмент і містить SEQ ID NO:93;

l) у легкому ланцюзі - CDR1-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:384, CDR2-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:385, CDR3-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:386, та у важкому ланцюзі - CDR1-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:305, CDR2-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:306, CDR3-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:307; і

m) у важкому ланцюзі - CDR3-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:307, і в легкому ланцюзі - CDR3-кодувальній полінуклеотид, що містить SEQ ID NO:386.

Варіант втілення 71: плазмід варіанта втілення 60, де полінуклеотидом є полінуклеотид варіанта 69. Варіант втілення 72: ізолювана клітина варіанта втілення 62, де полінуклеотидом є полінуклеотид варіанта 69. Варіант втілення 73: ізолювана клітина варіанта втілення 65, де зазначений вектор експресії містить полінуклеотид варіанта 69. Варіант втілення 74: ізолювана клітина варіанта втілення 66, де клітиною є клітина CHO і зазначена клітина CHO містить полінуклеотид варіанта 69. Варіант втілення 75: процес згідно з варіантом втілення 67, де полінуклеотидом є полінуклеотид варіанта 69.

Нуклеотидні послідовності, які відповідають описаним тут амінокислотним послідовностям, для можливості використання їх як зондів або праймерів для ізолювання нуклеїнових кислот або як опитувальних послідовностей для пошуку в базах даних, можуть отримуватися шляхом "зворотної трансляції" із амінокислотних послідовностей або шляхом ідентифікації ділянок амінокислотної ідентичності з поліпептидами, для котрих була ідентифікована дана ДНК послідовність. Для ізолювання та ампліфікування ДНК послідовності, що кодує IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки або бажану комбінацію поліпептидних фрагментів IL-17RA-антиген-зв'язувального білка може використовуватися добре відомий метод полімеразно-ланцюгової реакції (PCR). Як 5'- і 3'-праймери при цьому використовуються олігонуклеотиди, які визначають бажані кінці комбінації ДНК фрагментів. Олігонуклеотиди можуть, крім того, містити сайти розпізнавання для рестрикції ендонуклеаз для полегшення вставляння ампліфікованої

комбінації ДНК фрагментів у вектор експресії. Методи PCR описані в публікаціях (Saiki et al., Science 239:487 (1988); Recombinant DNA Methodology, Wu et al., eds., Academic Press, Inc., San Diego (1989), pp. 189-196; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al., eds., Academic Press, Inc. (1990)).

Молекули нуклеїнових кислот за даним винаходом включають у себе ДНК і РНК як в одонитковій, так і у двонитковій формі, а також відповідні комплементарні послідовності. ДНК кислотами можуть бути, наприклад, кДНК, геномні ДНК, хімічно синтезовані ДНК, PCR-ампліфіковані ДНК та їх комбінації. Молекули нуклеїнових кислот за даним винаходом включають у себе гени або молекули кДНК повної довжини, а також комбінації їхніх фрагментів. Нуклеїнові кислоти за даним винаходом у кращому варіанті отримують із людських джерел, але винаходом охоплюються також нуклеїнові кислоти, отримані із відмінних від людини видів.

"Ізольованою нуклеїновою кислотою" у тих випадках, коли нуклеїнові кислоти ізолюються із джерел природного походження, є нуклеїнова кислота, яка була ізолювана із сусідніх генетичних послідовностей, наявних у геномі організму, із якого була ізолювана дана нуклеїнова кислота. У тих випадках, коли нуклеїнові кислоти синтезуються ферментативним шляхом із темплату або хімічними методами, тобто є, наприклад, продуктами PCR, молекулами кДНК або олігонуклеотидами, цілком зрозуміло, що нуклеїнові кислоти, отримані за допомогою таких процесів, є ізолюваними нуклеїновими кислотами. Молекулою ізолюваної нуклеїнової кислоти зветься молекула нуклеїнової кислоти у формі окремого фрагмента або така, що є компонентом більшої нуклеїнокислотної конструкції. В одному із кращих варіантів нуклеїнові кислоти практично не містять ендогенних забруднень. Молекулу нуклеїнової кислоти у кращому варіанті отримують із ДНК або РНК, ізолюваної щонайменше один раз у практично чистій формі і в кількості або концентрації, що дозволяють здійснювати ідентифікацію, маніпуляцію і відновлення нуклеотидних послідовностей її компонентів за допомогою стандартних біохімічних методів, описаних, наприклад, у лабораторному посібнику (Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)). Такі послідовності у кращому варіанті постачаються і/або конструюються у формі відкритої рамки зчитування, неперервної внутрішніми нетрансльованими послідовностями або інтронами, які зазвичай є наявними в еукаріотних генах. Послідовності нетрансльованої ДНК можуть бути наявними 5' або 3' від відкритої рамки зчитування, де на них не впливають маніпулювання або експресія кодувальної ділянки.

Об'ємом даного винаходу охоплюються також нуклеїнові кислоти, що гібридизуються у помірно жорстких умовах, а в кращому варіанті - у сильно жорстких умовах, з нуклеїновими кислотами, що кодують IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки відповідно до викладеного в даному описі. Основні параметри, котрими визначається вибір умов гібридизації, і настанови стосовно вибору підходящих умов можна знайти в (Sambrook, Fritsch і Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11; Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4) і можуть легко визначатися фахівцем у даній галузі відповідно, наприклад, до довжини і/або основного складу ДНК. В одному зі способів створення помірно жорстких умов використовують розчин попередньої промивки, який містить 5 x SSC, 0,5% SDS, 1,0 mM EDTA (pH 8,0), гібридизаційний буфер із приблизно 50% формаміду, 6 x SSC, і температуру гібридизації приблизно 55 °C (або інші подібного типу гібридизаційні розчини, наприклад, такий, що містить 50% формамід, з температурою гібридизації приблизно 42 °C) та умови промивки при температурі приблизно 60 °C в 0,5 x SSC, 0,1% SDS. Сильно жорсткими умовами гібридизації у загальному випадку вважаються такі, як наведені вище, але з промивкою при температурі приблизно 68 °C, 0,2 x SSC, 0,1% SDS. У гібридизаційному і промивному буферах компонент SSC (1xSSC є 0,15M NaCl і 15 mM цитрату натрію) у гібридизаційному і промивному буферах може бути замінений на SSPE (1xSSPE є 0,15M NaCl, 10 mM NaH.sub.2PO.sub.4 і 1,25 mM EDTA, pH 7,4); промивку проводять протягом 15 хвилин по завершенні гібридизації. Цілком зрозуміло, що температуру промивки і концентрацію промивної солі можна регулювати відповідно до потреби таким чином, щоб досягти бажаного ступеня жорсткості при застосуванні базових принципів, які керують реакціями гібридизації, і подвійної стабільності, що є добре відомим фахівцям у даній галузі і більш докладно розглянуто нижче, див., наприклад, (Sambrook et al., 1989). При проведенні гібридизації нуклеїнової кислоти з цільовою нуклеїновою кислотою відомої послідовності припускається, що довжина гібриду повинна дорівнювати довжині нуклеїнової кислоти, яка гібридизується. При гібридизації нуклеїнові кислоти, послідовність якої є відомою, довжина гібриду може визначатися шляхом зіставлення послідовностей нуклеїнових кислот та ідентифікації ділянки або ділянок оптимальної комплементарності послідовностей. Температура гібридизації для гібридів, прогнозована

довжина яких є меншою 50 пар основ, повинна бути на 5-10 °C нижче температури плавлення (Tm) гібриду, де Tm визначають за поданим нижче рівнянням. Для гібридів завдовжки менше 18 пар основ температура Tm (°C) = 2(номер A + T основ) + 4(номер номера G + C основ). Для гібридів завдовжки більше 18 пар основ температура Tm (°C) = 81,5 + 16,6(log₁₀ [Na⁺]) + 0,41(% G + C) - (600/N), де N - кількість основ у гібриді, а [Na⁺] - концентрація іонів натрію в гібридизаційному буфері ([Na⁺] для 1xSSC = 0,165M). У кращому варіанті кожна така нуклеїнова кислота, що гібридизується, має довжину, яка складає щонайменше 15 нуклеотидів (а ще краще - щонайменше 18 нуклеотидів або щонайменше 20 нуклеотидів, або щонайменше 25 нуклеотидів, або щонайменше 30 нуклеотидів, або щонайменше 40 нуклеотидів або найкраще - щонайменше 50 нуклеотидів), або щонайменше 25% (ще краще - щонайменше 50%, або щонайменше 60%, або щонайменше 70% і найкраще - щонайменше 80%) від довжини нуклеїнової кислоти згідно з даним винаходом, з котрою вона гібридизується, і має щонайменше 60% ідентичності послідовності (ще краще - щонайменше 70%, щонайменше 75%, щонайменше 80%, щонайменше 81%, щонайменше 82%, щонайменше 83%, щонайменше 84%, щонайменше 85%, щонайменше 86%, щонайменше 87%, щонайменше 88%, щонайменше 89%, щонайменше 90%, щонайменше 91%, щонайменше 92%, щонайменше 93%, щонайменше 94%, щонайменше 95%, щонайменше 96%, щонайменше 97%, щонайменше 98% або щонайменше 99% і найкраще - щонайменше 99,5%) з нуклеїновою кислотою згідно з даним винаходом, з котрою вона гібридизується, де ідентичність послідовності визначається шляхом порівняння послідовностей нуклеїнові кислоти, що гібридизується, причому порівняльно-зіставний аналіз проводять таким чином, щоб перекриття та ідентичність були максимальними, а проміжки послідовностей - мінімальними, що більш детально описано вище.

Варіанти втілення даного винаходу зазвичай готують шляхом сайт-специфічного мутагенезу нуклеотидів у ДНК, що кодують антиген-зв'язувальний білок, використовуючи кластерний або PCR мутагенез, а також інші добре відомі в даній галузі методи, для одержання ДНК, що кодують даний варіант, а потім експресуючи дану рекомбінантну ДНК у клітинній культурі, як це в загальних рисах показано в даному описі. Проте, фрагменти антиген-зв'язувального білка, що містять CDR-ділянки даного варіанта, які мають до 100-150 залишків, можуть готуватися шляхом синтезу in vitro за допомогою добре відпрацьованих методів і засобів. Варіанти втілення винаходу зазвичай демонструють біологічну активність, яка за якістю є такою ж, як їхні аналоги природного походження, наприклад, зв'язування з IL-17RA та інгібування передачі сигналів, хоча добиратися можуть також такі варіанти, які мають модифіковані характеристики, що більш повно буде розглянуто нижче.

Для фахівця у даній галузі цілком зрозуміло, що завдяки виродженню генетичного коду можна виготовляти дуже великі кількості нуклеїнових кислот, які всі кодують CDR-ділянки (важкі та легкі ланцюги, а також інші компоненти антиген-зв'язувального білка) згідно з даним винаходом. Таким чином, ідентифікувавши певну амінокислотну послідовність, можна виготовити будь-яку кількість різних нуклеїнових кислот, просто модифікуючи послідовність одного чи більше кодонів так, щоб при цьому не змінювати амінокислотну послідовність кодованого білка.

Даним винаходом пропонуються також системи експресії і конструкції у формі плазмід, векторів експресії, кластерів транскрипції або експресії, які містять щонайменше один поліонуклеотид, як показано вище. Крім того, пропонуються клітини-хазяїни, які містять такі системи експресії або конструкції.

Зазвичай вектори експресії, використовувані у будь-якій клітині-хазяїні, повинні містити послідовності для підтримання плазмід, для клонування та експресії екзогенних нуклеотидних послідовностей. Такі послідовності, що загалом звуться "фланкувальними послідовностями", в деяких варіантах зазвичай включають у себе одну чи більше таких нуклеотидних послідовностей: промотор, одну чи більше енхансерні послідовності, ориджин реплікації, послідовність завершення транскрипції, повну інтронну послідовність, що містить донорний та акцепторний сплайсінг-сайт, послідовність, що кодує послідовність-лідер для секреції поліпептиду, сайт зв'язування з рибосомою, послідовність поліаденілювання, полілінкерну ділянку для введення нуклеїнової кислоти, що кодує призначений для експресії поліпептид, і такий, що добирається, маркерний елемент. Кожна із цих послідовностей більш детально розглядається нижче.

У разі потреби вектор може містити послідовність, що кодує "мітку", тобто молекулу олігонуклеотиду, розташовану на 5'- або 3'-кінці послідовності, що кодує IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок; олігонуклеотидна послідовність кодує поліHis (наприклад, гексаHis) або іншу "мітку", наприклад FLAG, HA (гемаглютиніновий вірус грипу) або тус, для якого існують продажні антитіла. Ця мітка зазвичай зливається з поліпептидом після експресії цього

поліпептиду і може служити засобом для афінної очистки або виділення IL-17RA-антиген-зв'язувального білка із клітини-хазяїна. Афінна очистка може проводитися, наприклад, методом колонкової хроматографії при використанні антитіл проти даної мітки як афінної матриці. У разі потреби після цього мітка може видалятися із очищеного IL-17RA-антиген-зв'язувального білка за допомогою різноманітних засобів, наприклад, за допомогою певних пептидаз для розщеплення.

Фланкувальні послідовності можуть бути гомологічними (тобто від одного і того самого виду і/або штаму, що і клітина-хазяїн, гетерологічними (тобто від виду, відмінного від клітини-хазяїна або штаму), гібридними (тобто скомбінованими із фланкувальних послідовностей із більше, ніж одного джерела), синтетичними або нативними. У такому випадку джерелом фланкувальної послідовності може бути будь-який прокаріотний або еукаріотний організм, будь-який хребетний або безхребетний організм, або будь-яка рослина, за умови, що дана фланкувальна послідовність є функціональною в комплексі клітини-хазяїна і може ним активуватися.

Фланкувальні послідовності, підходящі для використання у векторах згідно з даним винаходом, можуть отримуватися будь-яким із методів, добре відомих в даній галузі. Як правило, фланкувальні послідовності, підходящі для використання в даному винаході, спочатку потрібно ідентифікувати шляхом картування і/або гідролізу ендонуклеазою рестрикції і, таким чином, ізолювати від власне тканинного джерела за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції. У деяких випадках може бути відомою повна нуклеотидна послідовність фланкувальної послідовності. При цьому фланкувальну послідовність можна синтезувати за допомогою описаних тут методів синтезу або клонування нуклеїнових кислот.

Незалежно від того, є відомою вся фланкувальна послідовність чи її частина, вона може бути отримана за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (PCR) і/або шляхом скринінгу геномної бібліотеки підходящим зондом, яким може служити, наприклад, фрагмент олігонуклеотиду і/або фланкувальної послідовності від того ж самого або іншого виду. Якщо фланкувальна послідовність є невідомою, то фрагмент ДНК, який містить фланкувальну послідовність, може бути ізольований від більшої частини ДНК, яка може містити, наприклад, кодувальну послідовність або навіть інший ген чи гени. Ізолювання може здійснюватися шляхом гідролізу ендонуклеазою рестрикції з одержанням відповідного фрагмента ДНК і наступного його відокремлення шляхом очистки агарозним гелем, хроматографії на колонці Qiagen® (Chatsworth, CA) або іншими, добре відомими методами. Добір ферментів, підходящих для виконання цих операцій, може легко проводитися фахівцями в даній галузі.

Ориджин реплікації, як правило, є частиною прокаріотних векторів експресії, що надходять у продаж, і допомагає здійснювати ампліфікацію цього вектора у клітині-хазяїні. Якщо вибраний вектор не містить сайта ориджину реплікації, то такий сайт може бути створений шляхом хімічного синтезу на основі відомої послідовності і лігований у цей вектор. Наприклад, ориджин реплікації із плазмиди pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) є підходящим для більшості грамотрицативних бактерій, а різноманітні вірусні ориджини (наприклад, SV40, поліома, аденовірус, вірус везикулярного стоматиту (VSV: vesicular stomatitis virus) або віруси папіломи, такі як HPV і BPV) можуть використовуватися для клонування векторів у клітинах ссавців. У загальному випадку ориджин реплікації не потребується для векторів експресії ссавців (наприклад, ориджин SV40 часто використовується лише тому, що він містить також ранній промотор вірусу).

Послідовність завершення транскрипції розташовується, як правило, від кінця 3' до кінця ділянки кодування поліпептиду і служить для завершення транскрипції. Зазвичай, послідовність завершення транскрипції у прокаріотних клітинах є G-C збагаченим фрагментом, слідом за котрим йде полі-Т послідовність. Поряд з тим, що ця послідовність легко клонується із бібліотеки і навіть є у продажу у формі частини вектора, вона може бути також легко синтезована за допомогою методів синтезу нуклеїнових кислот і, зокрема, за допомогою тих, що розглянуті в даному описі.

Маркерний ген, що піддається селекції, кодує білок, необхідний для виживання і росту клітини-хазяїна, що вирощується в селективному культуральному середовищі. Типові маркерні гени селекції кодують білки, які (а) надають стійкості до антибіотиків та інших токсинів, наприклад, ампіциліну, тетрацикліну або канаміцину для прокаріотних клітин-хазяїнів; (b) поповнюють ауксотрофні дефіцити клітини; або (c) постачають критичні живильні речовини, що є недоступними із комплексу або визначених середовищ. Специфічними маркерами, що піддаються селекції, є ген стійкості до канаміцину, ген стійкості до ампіциліну і ген стійкості до тетрацикліну. Вигідним є те, що ген стійкості до неоміцину може використовуватися також для селекції як у прокаріотних, так і в еукаріотних клітинах-хазяїнах.

Інші гени, що піддаються селекції, можуть використовуватися для ампліфікації генів, які

потрібно експресувати. Ампліфікація є процесом, у котрому гени, потрібні для вироблення білка, критичного для росту або виживання клітин, повторюються в тандемі у хромосомах послідовних генерацій рекомбінантних клітин. Підходящими маркерами селекції для клітин ссавців є, наприклад, дигідрофолатредуктаза (DHFR) і безпромоторні тимідинкіназні гени. Трансформанти клітин ссавців поміщають під тиск селекції, де вижити можуть лише трансформанти, котрі мають у векторі ген, що піддається селекції. Тиск селекції створюється шляхом культивування трансформованих клітин в умовах, у котрих концентрація агента селекції в середовищі поступово зростає, приводячи цим до ампліфікації як гена селекції, так і ДНК, яка кодує інший ген, котрим є, наприклад, антиген-зв'язувальний білок-антитіло, що зв'язується з IL-17RA поліпептидом. У результаті із ампліфікованої ДНК синтезуються збільшені кількості поліпептиду, яким є, зокрема, IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок.

Для ініціації трансляції мРНК зазвичай потребується сайт зв'язування з рибосомами. Такий сайт характеризується послідовністю Шайна-Дальгарно (Shine-Dalgarno) (прокаріоти) або послідовністю Козака (Kozak) (еукаріоти). Цей елемент розташований, як правило, від кінця 3' до промотору і від кінця 5' до кодувальної послідовності поліпептиду, що експресується.

У деяких випадках, наприклад, там, де потребується глікозилювання в системі експресії еукаріотної клітині-хазяїні, можна маніпулювати різноманітними передпослідовностями або пропослідовностями для поліпшення або збільшення виходу глікозилювання. Наприклад, можна змінювати сайт пептидазного гідролізу конкретного сигнального пептиду або додавати пропослідовності, які також можуть впливати на глікозилювання. Кінцевий білковий продукт може мати в положенні -1 (відносно першої амінокислоти зрілого білка) одну чи більше додаткових амінокислот, характерних для експресії, котрі могли бути неповністю видалені. Наприклад, кінцевий білковий продукт може мати один чи два амінокислотні залишки, приєднані до амінокінця в сайті розщеплення пептидазою. В альтернативному варіанті використання деяких сайтів ферментативного розщеплення може призводити до утворення трохи усіченої форми цільового поліпептиду, якщо фермент зрізає на такій площі у зрілому поліпептиді.

Вектори експресії та клонування за даним винаходом, як правило, повинні містити промотор, який розпізнається організмом-хазяїном та оперативно зв'язується з молекулою, що кодує IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок. Промоторами є нетранскрибовані послідовності, розташовані вліво (тобто 5') до ініціаторного кодона структурного гена (у загальному випадку в межах приблизно від 100 до 1000 п.о.), які керують транскрипцією структурного гена. Промотори зазвичай групуються в один із двох класів: індукцибельні промотори і конститутивні промотори. Індукцибельні промотори ініціюють підвищені рівні транскрипції із ДНК під їхнім керуванням у відповідь на певну зміну умов культури, наприклад, наявності або відсутності живильного середовища або зміну температури. З іншого боку конститутивні промотори рівномірно транскрибують ген, до котрого вони оперативно приєднані, тобто з малим або зовсім відсутнім керуванням експресії гена. Відомими є численні промотори, що розпізнаються різноманітними потенційними клітинами-хазяїнами. Підходящий промотор оперативно зв'язується з ДНК, що кодує важкий або легкий ланцюг, який містить IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок за даним винаходом, шляхом видалення промотору із ДНК-джерела гідролізом ферментом рестрикції і введення бажаної промоторної послідовності у даний вектор.

Добре відомими в даній галузі є також підходящі промотори для використання з дріжджовими хазяїнами. Дріжджові енхансери використовуються переважно з дріжджовими промоторами. Підходящі промотори для використання з клітинами-хазяїнами ссавців є також добре відомими і включають до свого числа, наприклад, промотори, отримані із геномів вірусів, таких як вірус полііоми, пташиний покс-вірус, аденовірус (наприклад, Аденовірус 2), вірус папіломи великої рогатої худоби, вірус пташиної саркоми, цитомегаловірус, ретровіруси, вірус гепатиту В, а найкраще - вірус Сіміана (Simian) 40 (SV40). Серед інших підходящих промоторів від ссавців можна назвати гетерологічні промотори від ссавців, наприклад, промотори теплового удару та актиновий промотор.

Цікавими для цілей даного винаходу можуть бути також такі промотори, як: ранній промотор SV40 (Benoist and Chambon, 1981, Nature 290:304-310); CMV промотор (Thornsen et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81:659-663); промотор, що міститься у кінцевому повторі вірусу саркоми Раяса завдовжки 3' (Yamamoto et al., 1980, Cell 22:787-797); герпес-тимідинкіназний промотор (Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:1444-1445); промоторні та регуляторні послідовності із металотіонінового гена (Prinster et al., 1982, Nature 296:39-42); і прокаріотні промотори, такі як бета-лактамазний промотор (Villa-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731); або тас-промотор (DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25). Є цікавими також тваринні ділянки керування транскрипцією, які демонструють тканинну специфічність і використовувалися у трансгенних тваринах, це є: керуюча ділянка гена еластази

I, яка є активною в ацинарних клітинах підшлункової залози (Swift et al., 1984, Cell 38:639-646; Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol. 50:399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7:425-515); керуюча ділянка інсулінового гена, яка є активною в бета-клітинах підшлункової залози (Hanahan, 1985, Nature 315:115-122); керуюча ділянка гена імунoglobulinу, яка є активною в лімфоїдних клітинах (Grosschedl et al., 1984, Cell 38:647-658; Adames et al., 1985, Nature 318:533-538; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7:1436-1444); керуюча ділянка пухлинного вірусу молочної залози миші, яка є активною в сім'яних, молочних, лімфоїдних та гладких клітинах (Leder et al., 1986, Cell 45:485-495); альбумінового гена керуюча ділянка, яка є активною в печінці (Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1 :268-276); керуюча ділянка альфа-ембріопротейнового гена, яка є активною в печінці (Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 253:53-58); керуюча ділянка гена альфа-1-антитрипсину, яка є активною в печінці (Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1:161-171); керуюча ділянка бета-глобінового гена, яка є активною в мієлоїдних клітинах (Mogam et al., 1985, Nature 315:338-340; Kollias et al., 1986, Cell 46:89-94); керуюча ділянка гена основного мієлінового білка, яка є активною олігодендроцитних клітинах у мозку (Readhead et al., 1987, Cell 48:703-712); керуюча ділянка гена легкого ланцюга 2 міозину, яка є активною у скелетному м'язі (Sani, 1985, Nature 314:283-286); і керуюча ділянка гена гонадотропного секреторного гормону, яка є активною в гіпоталамусі (Mason et al., 1986, Science 234:1372-1378).

У вектор може бути введена енхансерна послідовність для збільшення транскрипції ДНК, що кодує легкий або важкий ланцюг, який містить IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок за даним винаходом вищими еукаріотами. Енхансери є цис-діючими елементами ДНК, довжина яких зазвичай складає приблизно 10-300 п.о. і які діють на промотор в напрямку збільшення транскрипції. Енхансери є порівняно незалежними в орієнтації та положенні і виявлялися як в положенні 5', так і в положенні 3' до блока транскрипції. Відомими є декілька енхансерних послідовностей, що є доступними із генів ссавців (наприклад, глобін, еластаза, альбумін, альфа-фетопротейн та інсулін). Проте, як правило, використовують енхансер із вірусу. Типовими підсилювальними елементами для активації еукаріотних промоторів є SV40-енхансер, енхансер раннього промотору цитомегаловірусу, енхансери поліоми та енхансери аденовірусу. Хоча енхансер може бути розташований у векторі в будь-якому із сайтів - 5' або 3' до кодувальної послідовності, він розміщується, як правило, в сайті 5' від промотору. Послідовність, що кодує відповідну нативну або гетерологічну сигнальну послідовність (лідерну послідовність або сигнальний пептид), може бути вбудована у вектор експресії для активації зовнішньоклітинної секреції даного антитіла. Вибір сигнального пептиду або лідера залежить від типу клітин-хазяїнів, у котрих повинно вироблятися дане антитіло, а гетерологічна сигнальна послідовність може заміщувати нативну сигнальну послідовність. Сигнальними пептидами, що є функціональними в клітинах-хазяїнах ссавців, можуть бути в тому числі: сигнальна послідовність для інтерлейкіну-7 (IL-7), описана в патентні США (US Patent No. 4,965,195); сигнальна послідовність для рецептора інтерлейкіну-2, описана в роботі Космана (Cosman et al., 1984, Nature 312:768); сигнальний пептид рецептора інтерлейкіну-4, описаний у європейському патентні (EP Patent No. 0367 566); сигнальний пептид рецептора інтерлейкіну-1 I типу, описаний у патенті США (U.S. Patent No. 4,968,607); сигнальний пептид рецептора інтерлейкіну-1 II типу, описаний у європейському патентні (EP Patent No. 0 460 846).

Вектори експресії за даним винаходом можна конструювати в тому числі із вихідного продажного вектора. Такі вектори можуть мати або не мати всіх потрібних фланкувальних послідовностей. Якщо одної чи більше із описаних тут фланкувальних послідовностей у векторі немає, то вони можуть бути приготовані окремо і ліговані в даний вектор. Методи одержання кожної із таких фланкувальних послідовностей повинні бути добре відомими фахівцям у даній галузі.

Після того, як вектор був сконструйований і в нього була введена молекула нуклеїнової кислоти, що кодує легкий ланцюг, важкий ланцюг або що кодує і легкий і важкий ланцюг, який містить послідовність зв'язування IL-17RA з антигеном, завершений вектор може бути введений у підходящу клітину-хазяїн для ампліфікації і/або експресії поліпептиду. Трансформування вектора експресії для IL-17RA-антиген-зв'язувального білка у вибрану клітину-хазяїна може здійснюватися за допомогою добре відомих методів, включаючи трансфікування, інфікування, спільну преципітацію фосфатом кальцію, електропорацію, мікроін'єкцію, ліпофекцію, DEAE-декстран-опосередковане трансфікування або інші відомі методи. Добраний метод буде частково залежати від типу використовуваної клітини-хазяїна. Ці та інші підходящі методи є добре відомими фахівцям у даній галузі та описані, наприклад, в цитованій вище роботі (Sambrook et al., 2001, supra).

Клітина-хазяїн при її культивуванні у відповідних умовах синтезує IL-17RA-антиген-

зв'язувальний білок, який після цього збирають з культурального середовища (якщо клітина-хазяїн виділяє його в це середовище) або безпосередньо із клітини-хазяїна, яка його виробляє (якщо він не виділяється). Добір відповідної клітини-хазяїна залежить від низки різноманітних факторів, включаючи потрібні рівні експресії, модифікації поліпептиду, які є бажаними або необхідними для активності (наприклад, глікозилювання або фосфорилування) і полегшення складання в біологічно активну молекулу. Клітина-хазяїн може бути як еукаріотною, так і прокаріотною.

Клітинні лінії ссавців, доступні для використання як хазяїни в процесах експресії, є добре відомими в даній галузі. Це є, наприклад, іморталізовані клітинні лінії від Американської колекції типових культур (ATCC: American Type Culture Collection). Крім того, будь-які відомі в даній галузі клітинні лінії, які застосовуються в системах експресії, можуть використовуватися для виготовлення рекомбінантних поліпептидів за даним винаходом. У загальному випадку клітини-хазяїни трансформуються рекомбінантним вектором експресії, що містить ДНК, яка кодує потрібний поліпептид-антитіло анти-IL-17RA. Клітинами-хазяїнами, які при цьому можуть використовуватися, є в тому числі прокаріоти, дріжджові та вищі еукаріотні клітини. Прокаріотами можуть бути, наприклад, грамнегативні або грампозитивні організми, такі як *E. coli* або бацили. Підходящими вищими еукаріотними клітинами можуть бути, в тому числі, клітини комах і розроблені клітинні лінії від ссавців. Підходящими лініями клітин-хазяїнів від ссавців можуть бути, в тому числі, лінія COS-7 клітин мавпячої нирки (ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23:175), L-клітини, клітини 293, C127-клітини, 3T3-клітини (ATCC CCL 163), клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO) та їхні похідні, такі як Veggie CHO і споріднені з ними клітинні лінії, що ростуть у безсироваткових середовищах (Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28: 31), HeLa-клітини, клітинні лінії BHK (ATCC CRL 10) і клітинна лінія CVI/EBNA, виведена із клітинної лінії CVI нирок зеленої африканської мавпи (ATCC CCL 70), як описано в (McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821), клітини ембріональної нирки людини, такі як 293, 293 EBNA або MSR 293, людські епідермальні A431 клітини, людські Colo205-клітини, інші трансформовані клітинні лінії приматів, нормальні диплоїдні клітини, клітинні штами, виведені із культури *in vitro* первинної тканини, первинні експлантати, HL-60, U937, HaK або клітини Джеркета (Jurkat). У разі потреби клітинні лінії ссавців, такі як HepG2/3B, KB, NIH 3T3 або S49, можуть використовуватися для експресії поліпептиду, коли є бажаним використовувати поліпептид у різноманітних випробуваннях на трансдукцію або передачу сигналів. В альтернативному варіанті поліпептид можна виробляти в нижчих еукаріотах, таких як дріжджі, або у прокаріотах, таких як бактерії. До числа підходящих дріжджів входять, наприклад, штами *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Kluyveromyces*, *Candida* або будь-який дріжджовий штам, здатний експресувати гетерологічні поліпептиди. До числа підходящих бактеріальних штамів входять *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium* або будь-який бактеріальний штам, здатний експресувати гетерологічні поліпептиди. Якщо поліпептид виготовлений у дріжджах або бактеріях, може потребуватися його модифікувати, наприклад, шляхом фосфорилування або глікозилювання відповідних сайтів для того, щоб отримати поліпептид, що володіє функціональністю. Такі ковалентні приєднування можуть виконуватися за допомогою відомих хімічних або ферментативних методів. Поліпептид можна виготовляти також шляхом оперативного зв'язування ізольованої нуклеїнової кислоти за даним винаходом з підходящою керуючою послідовністю в одному чи більше комашиних векторах експресії і використання комашинної системи експресії. Матеріали і методи для бакуловірусної системи експресії або системи експресії клітин комах випускаються у формі наборів, наприклад, фірмою Invitrogen, San Diego, Calif., U.S.A. (набір MaxBac®), а такі методи є добре відомі в даній галузі і описані, наприклад, у публікаціях (Summers and Smith, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555 (1987); Luckow and Summers, Bio/Technology 6:47 (1988)). Для виготовлення поліпептидів можуть використовуватися також безклітинні системи трансляції при застосуванні РНК, виведених із нуклеїнокислотних конструкцій. Підходящі вектори клонування та експресії для їх використання в бактеріальних, грибних, дріжджових клітинах-хазяїнах і клітинах-хазяїнах від ссавців описані в лабораторному посібнику (Pouwels et al. Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York, 1985). Клітина-хазяїн, що містить ізольовану нуклеїнову кислоту за даним винаходом, яка у кращому варіанті є оперативно зв'язаною щонайменше з однією послідовністю керування експресією, є "рекомбінантною клітиною-хазяїном".

У деяких варіантах здійснення винаходу клітинні лінії можуть добиратися шляхом визначення того, які з них мають високі рівні експресії і конститутивно виробляють антиген-зв'язувальні білки з IL-17RA-зв'язувальною властивістю. В іншому варіанті здійснення винаходу може бути вибрана клітинна лінія із послідовності В-клітинних поколінь, яка не виробляє свого власного антитіла, але є спроможною виробляти і виділяти гетерологічне антитіло.

Ідентифікація доменів у людському IL-17RA, що зв'язуються з нейтралізуючими антитілами

У Прикладах 14-17 описані експерименти, які проливають світло на домени в людському IL-17RA, що зв'язуються з нейтралізуючими IL-17RA mAb-антитілами. Ці домени зветься нейтралізуючими детермінантами. Нейтралізуюча детермінанта являє собою суміжний фрагмент IL-17RA рецептора, який, будучи мутованим, негативно впливає на зв'язування щонайменше одного із описаних тут нейтралізуючих антитіл. Нейтралізуюча детермінанта містить щонайменше один епітоп. Нейтралізуюча детермінанта може мати первинні, вторинні, третинні і/або четвертинні структурні характеристики. Нейтралізуючим антитілом є будь-яке із описаних тут антитіл, котре специфічно зв'язується з людським IL-17RA та інгібує зв'язування IL-17A і/або IL-17F і тим самим інгібує передачу сигналів і/або біологічну активність IL-17RA рецептора. Нейтралізуючими є, наприклад, антитіла, які містять AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1), AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2), AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3), AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4), AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5), AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6), AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7), AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8), AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9), AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10), AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11), AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12), AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13), AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14), AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15), AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16), AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17), AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18), AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19), AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20), AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21), AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22), AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 or SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23), AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24), AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25), AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26), а також їхні IL-17RA-зв'язувальні фрагменти та комбінації вищепереліченого.

До інших варіантів нейтралізуючих антитіл входять антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують IL-17A і/або IL-17F у зв'язуванні з IL-17RA або гетеромерним комплексом із IL-17RA та IL-17RC та їх активації. Інші варіанти включають у себе антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують IL-17A/IL-17F гетеромер у зв'язуванні з IL-17RA або гетеромерним комплексом із IL-17RA та IL-17RC та їх активації. Передбачені також варіанти, які включають у себе антитіла, що специфічно зв'язуються з людським IL-17RA і частково чи повністю інгібують IL-17RA в утворенні гомомерного або гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, такого, наприклад, як комплекс IL-17RA-IL-17RC. Передбачені також варіанти, які включають у себе антитіла, що специфічно зв'язуються з людським IL-17RA і частково чи повністю інгібують IL-17RA в утворенні гомомерного або гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, такого, наприклад, як комплекс IL-17RA/IL-17RC, та необов'язково інгібують IL-17A і/або IL-17F або IL-17A/IL-17F гетеромер у зв'язуванні з IL-17RA або IL-17RA гетеромерним рецепторним комплексом.

Крім того, нейтралізуючими можуть бути антитіла, які містять щонайменше одну CDR-ділянку із антитіл, які містять AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1), AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2), AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3), AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4), AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5), AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6), AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7), AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8), AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9), AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10), AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11), AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12), AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13), AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14), AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15), AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16), AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17), AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18), AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19), AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20), AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21), AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22), AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 or SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23), AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24), AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25), AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26), а також їхні IL-17RA-зв'язувальні фрагменти та комбінації вищепереліченого, див. Табл. 1.

На Фіг. 16A і 16B показано, що антитіла A: AM_H11/AM_L11, B: AM_H4/AM_L4, C: AM_H8/AM_L8, D: AM_H7/AM_L7, E: AM_H6/AM_L6, F: AM_H10/AM_L10 і G: AM_H18/AM_L18 конкурують між собою за зв'язування з людським IL-17RA і потрапляють у визначену групу (Bin 1). У загальному випадку антитіла I: AM_H22/AM_L22, J: AM_H23/AM_L23, K: AM_H14/AM_L14, L: AM_H19/AM_L19, M: AM_H12/AM_L12, N: AM_H17/AM_L17, O: AM_H16/AM_L16 конкурують між собою за зв'язування з людським IL-17RA і внаслідок цього потрапляють в іншу групу (Bin 3). У загальному випадку антитіла групи Bin 1 не конкурують з антитілами групи Bin 3. Антитіло H: AM_H1/AM_L1 мало унікальний профіль

конкурування та утворювало Bin 2, але є найбільш подібним групі Bin 3. Антитіло P: AM_H26/AM_L26 утворювало Bin 4 і показало мале перехресне конкурування з будь-яким із інших антитіл, що свідчить про унікальність нейтралізуючої детермінанти до цього антитіла. Антитіла Q: AM_H21/AM_L21 і R: AM_H20/AM_L20 показали унікальні індивідуальні профілі конкурування, які проте мали значну подібність до Bin 3 антитіла і утворювали групи, відповідно, Bin 5 і 6. Цей метод дозволив ідентифікувати групи антитіл, що зв'язуються з різними нейтралізуючими детермінантами, і висвітлити особливості декількох видів у межах підроду антитіл, що перехресно конкурують.

У Прикладі 16 описане використання людських/мишачих IL-17RA химерних білків у визначенні нейтралізуючих детермінант у людському IL-17RA. На Фіг. 19 показано, що були ідентифіковані принаймні три нейтралізуючі детермінанти на основі тих ділянок, що впливають на зв'язування нейтралізуючих IL-17RA-антитіл, а саме домену В, що лежить в інтервалі амінокислот 75-96 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), домену С, що лежить в інтервалі амінокислот 128-154 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431) і домену D, що лежить в інтервалі амінокислот 176-197 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431). Домен В, що лежить в інтервалі амінокислот 75-96 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), негативно впливає на зв'язування нейтралізуючих антитіл AM_H1/AM_L1 і AM_H23/AM_L23. Домен С, що лежить в інтервалі амінокислот 128-154 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), негативно впливає на зв'язування нейтралізуючих антитіл AM_H22/AM_L22 і AM_H23/AM_L23. Домен D, що лежить в інтервалі амінокислот 176-197 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), негативно впливає на зв'язування нейтралізуючих антитіл AM_H1/AM_L1, AM_H22/AM_L22, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H23/AM_L23, AM_H21/AM_L21 і AM_H20/AM_L20. Таким чином, домени В, С і D слід вважати нейтралізуючими детермінантами.

У Прикладі 17 описане використання методу аргінінового сканування для подальшого вивчення доменів у людському IL-17R, що зв'язується з IL-17RA нейтралізуючими антитілами. Підсумок результатів досліджень аргінінового сканування, зв'язування і химер подані на Фіг. 22. Методологія аргінінового сканування дозволила ідентифікувати декілька нейтралізуючих детермінант: AM_H18/AM_L18 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 220-284 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H1/AM_L1 зв'язувалися з доменом, сфокусованим на амінокислотний залишок 152 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H22/AM_L22 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-198 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H14/AM_L14 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-297 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H19/AM_L19 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-186 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H23/AM_L23 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 97-297 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H26/AM_L26 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 138-270 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H21/AM_L21 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 113-198 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); і AM_H20/AM_L20 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-270 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431).

Усі залишки, ілюстровані Фіг. 22, значно знижували або практично усували зв'язування нейтралізуючого людського моноклонального антитіла, яке специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з IL-17RA і конкурують за зв'язування з будь-яким із таких антитіл: AM_H3/AM_L3, AM_H20/AM_L20, AM_H22/AM_L22, AM_H23/AM_L23, AM_H14/AM_L14, AM_H21/AM_L21, AM_H19/AM_L19, AM_H12/AM_L12, AM_H17/AM_L17 або AM_H16/AM_L16 або будь-якою їхньою підмножиною.

Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з IL-17R і конкурують за зв'язування з будь-яким із таких антитіл: AM_H22/AM_L22, AM_H23/AM_L23, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H12/AM_L12, AM_H17/AM_L17 або AM_H16/AM_L16 або будь-якою їхньою підмножиною.

Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язуються специфічно з химерним поліпептидом, що складається із SEQ ID NO:434. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язуються специфічно з химерним поліпептидом, що складається із SEQ ID NO:435. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язуються специфічно з химерним поліпептидом, що складається із SEQ ID NO:436.

[illegible]

Крім того, варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, який зв'язується з людським IL-17RA послідовності SEQ ID NO:431, але не зв'язується із зазначеним IL-17RA, який має амінокислоти, заміщені аргініном у будь-якому із E97R, E113R, S115R, H138R, D152R, D154R, E156R, K166R, Q176R, S177R, D184R, E186R, S198R, H215R, S220R, T228R, T235R, E241R, H243R, L270R, Q284R, H297R послідовності SEQ ID NO:431. Варіанти втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які зв'язуються з людським IL-17RA послідовності SEQ ID NO:431, але не зв'язуються із зазначеним IL-17RA, котрий має амінокислоти, заміщені аргініном у будь-якому із D152R, D154R, E156R, D184R, E186R, H297R послідовності SEQ ID NO:431. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які зв'язуються з людським IL-17RA послідовності SEQ ID NO:431, але не зв'язуються із зазначеним IL-17RA, котрий має амінокислоти, заміщені аргініном у D152R послідовності SEQ ID NO:431.

Крім того, варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з епітопом, визначеним будь-якою амінокислотою D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з епітопом, визначеним щонайменше двома амінокислотами, вибраними із сукупності, що складається із: D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з епітопом, визначеним щонайменше трьома амінокислотами, вибраними із сукупності, що складається із: D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з епітопом, визначеним щонайменше чотирма амінокислотами, вибраними із сукупності, що складається із: D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з епітопом, визначеним щонайменше п'ятьма амінокислотами, вибраними із сукупності, що складається із: D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіантами втілення винаходу охоплюється антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які

специфічно зв'язуються з епітопом, визначеним амінокислотами D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431.

Аспектами здійснення даного винаходу є, в тому числі, різноманітні варіанти включаючи, наприклад, такі типові варіанти втілень: Варіант втілення 101: ізольоване моноклональне антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з IL-17RA і конкурують за зв'язування з антитілом, вибраним із сукупності, складовими якої є:

A - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L2, 3, 5, 9, 10, 12, 14-17 і 19-25 (SEQ ID NO:28, 29, 31, 35, 36, 38, 40-43 і 45-53, відповідно);

б) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H2, 3, 5, 9, 10, 12, 14-17 і 19-25 (SEQ ID NO:2, 3, 5, 9, 10, 12, 14-17 і 19-25, відповідно);

с) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (б); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

B - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

б) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

с) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

д) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID NO:133) антитіла AM-9;

е) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

ф) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

г) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

і) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

ж) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

к) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

л) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

м) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

н) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

о) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID

NO:175) антитіла AM-23;

p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

5 q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

C - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

a) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2);

b) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3);

c) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5);

d) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9);

20 e) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10);

f) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);

g) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

25 h) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15);

i) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

30 j) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

k) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

l) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20);

35 m) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21);

n) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22);

40 o) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 or SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23);

p) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24);

45 q) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

Варіант втілення 102. Антитіло згідно з варіантом 101, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є:

A - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

50 a) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L9, 14, 16, 17, 19-23v2 і 26 (SEQ ID NO:35, 40, 42, 43, 45-50 і 53, відповідно);

b) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H9, 14, 16, 17, 19-23 і 26 (SEQ ID NO:9, 14, 16, 17, 19-23 і 26, відповідно);

55 c) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (a) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (b); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

B - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

60 a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID

NO:133) антитіла AM-9;

b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

5 c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

10 e) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

f) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

15 g) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

20 h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

i) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

25 j) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

30 k) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

C - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

a) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9);

35 b) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

c) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

40 d) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

e) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

f) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20);

45 g) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21);

h) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22);

50 i) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO:49 or SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23);

j) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

55 Варіант втілення 103. Антитіло згідно з варіантом 101, де зазначене антитіло, вибирають із сукупності, складовими якої є:

A - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

a) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L12, 14, 16, 17, 19 і 22 (SEQ ID NO:38, 40, 42, 43, 45 і 48 відповідно);

60 b) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80%

ідентичною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H12, 14, 16, 17, 19 і 22 (SEQ ID NO:12, 14, 16, 17, 19 і 22, відповідно);

с) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (b); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

5 В - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

10 б) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

с) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

15 д) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

е) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

20 ф) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

С - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

25 а) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);

б) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

30 с) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

д) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

е) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

35 с. варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

Варіант втілення 104. Антитіло згідно з варіантом 101, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є:

40 А - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга SEQ ID NO: 40;

б) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга SEQ ID NO:14;

45 с) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (b); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

В - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148); де зазначене

50 антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

С - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:40 і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:14; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

55 Варіант втілення 105: антитіло згідно з варіантом 101, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, що складається із: а) гуманізованого антитіла; б) химерного антитіла; с) рекомбінантного антитіла; d) одноланцюгового антитіла; е) подвійного антитіла; f) потрійного антитіла; g) тетраантитіла; h) Fab-фрагмента; i) F(ab')₂-фрагмента; j) IgD-антитіла; k) IgE-антитіла; l) IgM-антитіла; m) IgG1-антитіла; n) IgG2-антитіла; o) IgG3-антитіла; і p) IgG4-антитіла.

60 Варіант втілення 106: антитіло згідно з варіантом 105, де зазначене антитіло інгібує людський

IL-17A у зв'язуванні з людським IL-17RA. Варіант втілення 107: антитіло згідно з варіантом 106, де зазначене антитіло інгібує людські IL-17A та IL-17F у зв'язуванні з людським IL-17RA. Варіант втілення 108: антитіло згідно з варіантом 106, де зазначене антитіло інгібує людський IL-17A або IL-17F у зв'язуванні з людським IL-17RA.

5 Варіант втілення 109. Ізольоване моноклональне антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, вибрані із сукупності, складовими якої є:

а) моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язується специфічно з химерним поліпептидом, що складається із SEQ ID NO:434;

10 б) моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язується специфічно з химерним поліпептидом, що складається із SEQ ID NO:435; і

15 в) моноклональне антитіло, яке специфічно зв'язується з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язується специфічно з химерним поліпептидом, що складається із SEQ ID NO:436.

Варіант втілення 110. Ізольоване моноклональне антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з нейтралізуючою детермінантою, вибраною із сукупності, складовими якої є:

20 а) поліпептид, який містить амінокислоти 75-96 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

б) поліпептид, який містить амінокислоти 128-154 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

в) поліпептид, який містить амінокислоти 176-197 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

25 д) поліпептид, який містить амінокислоти 152-297 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

е) поліпептид, який містить амінокислоти 220-284 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

30 ф) поліпептид, який містить амінокислоти 152-198 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

г) поліпептид, який містить амінокислоти 152-186 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

х) поліпептид, який містить амінокислоти 97-297 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

35 і) поліпептид, який містить амінокислоти 138-270 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA;

ж) поліпептид, який містить амінокислоти 113-198 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA; і

40 к) поліпептид, який містить амінокислоти 152-270 послідовності SEQ ID NO:431 людського IL-17RA.

Варіант втілення 111: ізольоване моноклональне антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA, що має послідовність SEQ ID NO:431, але не зв'язуються специфічно із зазначеним IL-17RA, який має будь-яке із таких амінокислотних заміщень: E97R, E113R, S115R, H138R, D152R, D154R, E156R, K166R, Q176R,

45 S177R, D184R, E186R, S198R, H215R, S220R, T228R, T235R, E241R, H243R, L270R, Q284R або H297R послідовності SEQ ID NO:431. Варіант втілення 112: антитіло згідно з варіантом 111, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA послідовності SEQ ID NO:431,

але не зв'язуються специфічно із зазначеним IL-17RA, який має будь-яке із таких амінокислотних заміщень: D152R, D154R, E156R, D184R, E186R або H297R послідовності SEQ

50 ID NO:431. Варіант втілення 113: антитіло згідно з варіантом 111, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA послідовності SEQ ID NO:431, але не зв'язується специфічно із зазначеним IL-17RA, який має залишок аспартанової кислоти в положенні 152

послідовності SEQ ID NO:431, заміщений аргініном. Варіант втілення 114: антитіло згідно з варіантом 111, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з епітопом, визначеним будь-якою

55 із таких амінокислот: D152, D154, E156, D184, E186 або H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіант втілення 115: антитіло згідно з варіантом 114, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з епітопом, визначеним щонайменше двома із таких амінокислот: D152, D154, E156,

D184, E186 або H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіант втілення 116: антитіло згідно з варіантом 114, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з епітопом, визначеним

60 щонайменше трьома із таких амінокислот: D152, D154, E156, D184, E186 або H297

послідовності SEQ ID NO:431. Варіант втілення 117: антитіло згідно з варіантом 114, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з епітопом, визначеним щонайменше чотирма із таких амінокислот: D152, D154, E156, D184, E186 або H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіант втілення 118: антитіло згідно з варіантом 114, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з епітопом, визначеним щонайменше п'ятьма із таких амінокислот: D152, D154, E156, D184, E186 або H297 послідовності SEQ ID NO:431. Варіант втілення 119: антитіло згідно з варіантом 114, де зазначене антитіло специфічно зв'язується з епітопом, визначеним амінокислотою D152, D154, E156, D184, E186, H297 послідовності SEQ ID NO:431.

Варіант втілення 120. Ізольоване моноклональне антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які специфічно зв'язуються з IL-17RA і конкурують за зв'язуванням з антитілом, котре містить:

а) CDR1 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) X_1YGIS , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R, S і G;

б) CDR2 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $WISX_1YX_2GNTX_3YAQX_4X_5QG$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із A, X_2 вибирають із сукупності, що складається із N, S і K, X_3 вибирають із сукупності, що складається із N і K, X_4 вибирають із сукупності, що складається із K і N, а X_5 вибирають із сукупності, що складається із L і F;

с) CDR3 важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $X_1QLX_2X_3DY$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y, V і A, а X_3 вибирають із сукупності, що складається із F і L;

ii) X_1QLX_2FDY , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і V;

д) CDR1 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $RASQSX_1X_2X_3X_4LA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I, X_2 вибирають із сукупності, що складається із I та S, X_3 вибирають із сукупності, що складається із S і T, X_4 вибирають із сукупності, що складається із N і S, а X_5 вибирають із сукупності, що складається із A і N;

ii) $RASQSX_1SSNLA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I;

е) CDR2 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $X_1X_2STRAX_3$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T, а X_3 вибирають із сукупності, що складається із T і A;

ii) $X_1ASTRAX_2$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; і

ф) CDR3 легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану із сукупності, що складається із:

i) $QQYDX_1WPLT$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із N, T і I.

Варіант втілення 121. Антитіло згідно з варіантом 120, де зазначене антитіло містить:

а) амінокислотну послідовність ділянки CDR1 важкого ланцюга, яка містить X_1YGIS , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R, S і G;

б) амінокислотну послідовність ділянки CDR2 важкого ланцюга, яка містить $WISX_1YX_2GNTX_3YAQX_4X_5QG$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із A, X_2 вибирають із сукупності, що складається із N, S і K, X_3 вибирають із сукупності, що складається із N і K, X_4 вибирають із сукупності, що складається із K і N, а X_5 вибирають із сукупності, що складається із L і F;

с) амінокислотну послідовність ділянки CDR3 важкого ланцюга, яка містить X_1QLX_2FDY , де X_1 вибирають із сукупності, що складається із R і K, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із Y і V;

д) амінокислотну послідовність ділянки CDR1 легкого ланцюга, яка містить $RASQSX_1SSNLA$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із V та I;

е) амінокислотну послідовність ділянки CDR2 легкого ланцюга, яка містить $X_1ASTRAX_2$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із G і D, а X_2 вибирають із сукупності, що складається із A і T; і

ф) амінокислотну послідовність ділянки CDR3 легкого ланцюга, яка містить $QQYDX_1WPLT$, де X_1 вибирають із сукупності, що складається із N, T і I.

Варіант втілення 122: антитіло згідно з варіантом 120, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, що складається із: а) гуманізованого антитіла; б) химерного антитіла; в) рекомбінантного антитіла; г) одноланцюгового антитіла; д) подвійного антитіла; е) потрійного антитіла; ж) тетраантитіла; з) Fab-фрагмента; и) F(ab')₂-фрагмента; й) IgD-антитіла; к) IgE-антитіла; л) IgM-антитіла; м) IgG1-антитіла; н) IgG2-антитіла; о) IgG3-антитіла; п) IgG4-антитіла. Варіант втілення 123: антитіло згідно з варіантом 122, де зазначене антитіло інгібує людський IL-17A у зв'язуванні з людським IL-17RA. Варіант втілення 124: антитіло згідно з варіантом 122, де зазначене антитіло інгібує людські IL-17A та IL-17F у зв'язуванні з людським IL-17RA. Варіант втілення 125: антитіло згідно з варіантом 122, де зазначене антитіло інгібує людський IL-17A або IL-17F у зв'язуванні з людським IL-17RA.

Застосування IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків у цілях діагностики і терапії

IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки згідно з винаходом можуть застосовуватися у діагностичних випробуваннях, наприклад, у випробуваннях на зв'язування для виявлення і/або кількісної оцінки IL-17RA, експресованого в тканинах або клітинах. IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися в дослідженнях з метою подальшого вивчення ролі, яку відіграє IL-17RA у хворобах. IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися з метою подальшого вивчення ролі IL-17RA в утворенні гомомерних і/або гетеромерних рецепторних комплексів і ролі цих комплексів у захворюваннях. IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися з метою подальшого вивчення впливу активації IL-17RA на гомомерні і/або гетеромерні IL-17-лігандні комплекси. IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися з метою подальшого вивчення впливу активації IL-17RA на гомомерні і/або гетеромерні IL-17-лігандні комплекси і того, як зазначені гомомерні і/або гетеромерні IL-17-лігандні комплекси пов'язуються з хворобами.

IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки згідно з даним винаходом можуть застосовуватися для профілактики або лікування хвороб чи станів, пов'язаних з активністю IL-17A і/або IL-17F. Хворобою або станом пов'язаними з IL-17A і/або IL-17F можуть бути будь-які хвороба, стан або патологія, початок котрих у пацієнта викликається або загострюється внаслідок взаємодії IL-17A і/або IL-17F з IL-17RA. Тяжкість хвороби, стану або патології можна збільшувати або зменшувати шляхом модуляції взаємодії IL-17A і/або IL-17F з IL-17RA або гетерологічним комплексом, що містить IL-17RA і IL-17RC.

Антиген-зв'язувальні білки згідно з винаходом, які специфічно зв'язуються з IL-17RA, можуть використовуватися в лікуванні IL-17RA-опосередкованих хвороб у пацієнта, який цього потребує. Всі варіанти втілення розглянутих у даному описі IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків можуть використовуватися в готуванні медикаменту для лікування різноманітних станів і хвороб, що мають стосунок до даного винаходу. Крім того, IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок за даним винаходом може застосовуватися для інгібування IL-17RA у створенні ним комплексу з його лігандом, наприклад, IL-17A і/або IL-17F, або будь-яким іншим членом сімейства IL-17-лігандів, що зв'язуються з IL-17RA або з гетерологічним комплексом, що містить IL-17RA і IL-17RC, модулюючи таким чином біологічну активність IL-17RA рецептора в клітині або тканині. Таким чином, антиген-зв'язувальні білки, що зв'язуються з IL-17RA, можуть модулювати і/або інгібувати взаємодію з іншими зв'язувальними сполуками, а отже можуть мати терапевтичне застосування в поліпшенні станів при IL-17RA-опосередкованих хворобах. У деяких варіантах втілення винаходу IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть інгібувати IL-17A і/або IL-17F у зв'язуванні з IL-17RA, результатом чого може бути розривання шляхів IL-17RA-індукованої трансдукції сигналів.

Підвищені рівні IL-17A і/або залучення IL-17A-опосередкованих сигналів до патогенезу хвороб демонструвалися при різноманітних станах і хворобах (Kolls and Linden, 2004, *supra*; Miossec, 2003, *P. Arthritis Rheum.* 48:594-601; WO2005/063290; Cannetti et al., 2003, *J. Immunol.* 171:1009-1015; Charles et al., 1999, *J. Immunol.* 163: 1521-1528; Cunnane et al., 2000, *Online J. Rheumatol.* 27: 58-63; Yoshimoto, 1998, *J. Immunol.* 161: 3400-3407 ; WO2005/063290 ; Niederau, 1997, *Online NLM*; WO2004/002519; Tsutsui et al., 2000, *supra* ; Konishi et al., 2002, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99:11340-11345; Ziolkowska et al., 2000, *supra*; Chabaud, 2001, *Arth & Rheumatism*, 44:1293). Таким чином, IL-17RA визнається фактором, що впливає на патологію цих та інших хвороб або станів, що тут розглядаються.

Як показано у наведених нижче прикладах, сурогатне IL-17RA-антитіло щура проти миші інгібує процес розвитку хвороби і зменшує руйнування кісток і хрящів у гризунів з моделями як профілактичного, так і терапевтичного колаген-індукованого артриту. Ще одним свідченням ефективності переривання шляху IL-17A/IL-17RA є те, що вибулі у випробуваннях з IL-17RA „нокаутні” миші є стійкими до колаген-індукованого артриту, а лікування IL-17RA-антитілом виявляється ефективним при артриті, індукованому у TNFR „нокаутні” мишах, що показують

TNF незалежний ефект (Приклад 6).

Інгібування IL-17RA за допомогою описаних тут антиген-зв'язувальних білків являє собою новий та ефективний механізм придушення симптомів і патології запальних та аутоімунних хвороб і особливо запалення та руйнування суглобів, що виявляються при ревматоїдному артриті (RA). Преклінічні дані і дані, отримані із тканин пацієнтів з RA, вказують на існування можливості підвищення ефективності лікування тих пацієнтів, у котрих TNF-інгібіторна терапія виявилася безсилою, і підтвердження додаткового позитивного ефекту від комбінування інгібіторів TNF, інгібіторів IL-6 та інгібіторів IL-1.

Описані тут антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися в комбінаціях (прелікувальних, постлікувальних або в одночасному лікуванні) з одним чи більше інгібіторами TNF в цілях лікування або профілактики хвороб і розладів, що тут розглядаються, такими як, наприклад, усі форми розчинних рецепторів TNF, включаючи Etanercept (наприклад, ENBREL[®]), а також усі форми мономерних або багатомерних молекул TNF-рецепторів p75 і/або p55 та їхніх фрагментів; TNF-антитіла проти людини, такі як, наприклад, Інфліксимаб (наприклад, REMICADE[®]) і D2E7 (наприклад, HUMIRA[®]) і т.п. Такими інгібіторами TNF можуть бути, в тому числі, сполуки і білки, що блокують синтез *in vivo* або зовнішньоклітинне вивільнення TNF. В одному з варіантів втілення даний винахід спрямований на застосування IL-17RA-антиген-зв'язувального білка у комбінації (прелікувальній, постлікувальній або для одночасного лікування) з одним чи більше таких інгібіторів TNF: TNF-зв'язувальні білки (розчинний TNF-рецептор I типу і розчинний TNF-рецептор II типу ("sTNFRs") згідно з визначенням у даному описі), антитіла проти TNF, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор; талідомід; BN 50730; тенідап; E 5531; тіапафант PCA 4248; німесулід; панавір; роліпрам; RP 73401; пептид T; MDL 201,449A; (1R,3S)-Цис-1-[9-(2,6-діамінопуриніл)]-3-гідрокси-4-циклопентенгідрохлорид; (1R,3R)-транс-1-(9-(2,6-діаміно)пурин]-3-ацетоксициклопентан; (1R,3R)-транс-1-[9-аденіл]-3-азидоциклопентангідрохлорид і (1R,3R)-транс-1-(6-гідрокси-пурин-9-іл)-3-азидоциклопентан. TNF-зв'язувальні білки були описані в публікаціях (EP 308 378, EP 422 339, GB 2 218 101, EP 393 438, WO 90/13575, EP 398 327, EP 412 486, WO 91/03553, EP 418 014, JP 127,800/1991, EP 433 900, U.S. Patent No. 5,136,021, GB 2 246 569, EP 464 533, WO 92/01002, WO 92/13095, WO 92/16221, EP 512 528, EP 526 905, WO 93/07863, EP 568 928, WO 93/21946, WO 93/19777, EP 417 563, WO 94/06476 і Міжнародна заявка PCT No. PCT/US97/12244).

У патентах (EP 393 438, EP 422 339) описані послідовності амінокислот та нуклеїнових кислот розчинного рецептора TNF I типу (відомого також під скороченою назвою "sTNFR-I" або "30 кДа інгібітора TNF") і розчинного рецептора TNF II типу (відомого також під скороченою назвою "sTNFR-II" або "40 кДа інгібітора TNF"), відомих під загальною скороченою назвою "sTNFRs", а також їхніх модифікованих форм (фрагментів, функціональних похідних і варіантів). У патентах (EP 393 438, EP 422 339) описані також методи ізолювання генів, відповідальних за кодування інгібіторів, клонування гена у підходящих векторах і типах клітин, а також за експресування гена для виготовлення інгібіторів. Крім того, описані полівалентні форми (тобто молекули, що містять більше однієї активної частини) рецепторів sTNFR-I і sTNFR-II. В одному із варіантів втілення полівалентна форма може бути сконструйована шляхом хімічного зв'язування щонайменше одного інгібітору TNF та іншої частини з будь-яким клінічно прийнятним лінкером, наприклад поліетиленгліколем (WO 92/16221 і WO 95/34326), пептидним лінкером (Neve et al. (1996), Cytokine, 8(5):365-370) шляхом хімічного зв'язування з біотином, після цього - зв'язування з авідіном (WO 91/03553) і, нарешті, шляхом комбінування молекул химерних антитіл (U.S. Patent 5,116,964, WO 89/09622, WO 91/16437 і EP 315062).

До числа антитіл проти TNF входять антитіло MAK 195F Fab (Holler et al. (1993), 1st International Symposium on Cytokines in Bone Marrow Transplantation, 147); моноклональне антитіло CDP 571 проти TNF (Rankin et al. (1995), British Journal of Rheumatology, 34:334-342); моноклональне антитіло BAY X 1351 миші проти фактора некрозу пухлин (Kieft et al. (1995), 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, page 9); моноклональне антитіло CenTNF cA2 проти TNF (Elliott et al. (1994), Lancet, 344:1125-1127; Elliott et al. (1994), Lancet, 344:1105-1110).

Описані тут антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися у комбінаціях з усіма формами інгібіторів IL-1, таких як, наприклад, кінерет (наприклад ANAKINRA[®]). Антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1ra) є людським білком, який діє як натуральний інгібітор інтерлейкіну-1. Антагоністи рецептора інтерлейкіну-1, а також методи їх виготовлення і методи їх застосування описані в (U.S. Patent No. 5,075,222; WO 91/08285; WO 91/17184; AU 9173636; WO 92/16221; WO 93/21946; WO 94/06457; WO 94/21275; FR 2706772; WO 94/21235; DE 4219626; WO 94/20517; WO 96/22793 і WO 97/28828). До цих білків належать, в тому числі, глікозильовані та неглікозильовані антагоністи IL-1-рецептора. Зокрема, у патентні США (U.S.

Patent No. 5,075,222) описані три кращі форми антагоністів IL-1ra (IL-1ra α , IL-1ra β і IL-1rax), кожна з котрих кодується однією і тією самою кодувальною ДНК послідовністю, а також їхні варіанти. У патентні № 5,075,222 описані також методи виготовлення інгібіторів IL-1 і, зокрема, антагоністів IL-1ra. Відомим є також ще один клас інгібіторів інтерлейкіну-1; до цього класу входять сполуки, здатні специфічно запобігати активації клітинних рецепторів до IL-1. Такими сполуками є, наприклад, IL-1-зв'язувальні білки, котрими є, наприклад, розчинні рецептори і моноклональні антитіла. До класу таких сполук входять також моноклональні антитіла до цих рецепторів. Ще один клас інгібіторів інтерлейкіну-1 охоплює сполуки і білки, які блокують синтез in vivo і/або зовнішньоклітинне вивільнення інтерлейкіну IL-1. До числа таких сполук входять агенти, які впливають на транскрипцію генів IL-1 або процесінг препротейнів IL-1.

Описані тут антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися у комбінаціях з усіма формами CD28 інгібіторів, таким як, наприклад, абадацепт (наприклад ORENCIA[®]).

Описані тут антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися у комбінаціях з усіма формами інгібіторів рецепторів IL-6 і/або IL-6, такими як, наприклад, абадацепт (наприклад АСТЕМРА[®]).

Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися у комбінаціях з одним чи більше цитокінами, лімфокінами, гематопотетичним фактором (або факторами) і/або протизапальним засобом.

Лікування хвороб і розладів, що тут розглядаються може включати у себе застосування ліків загального призначення для вгамування болю і запалення у комбінації (прелікування, постлікування або одночасного лікування) з лікуванням одним чи більше запропонованими даним винаходом антиген-зв'язувальними білками. Ці ліки відносять до класу нестероїдних, протизапальних медикаментів (NSAID). Вторинне лікування включає у себе застосування кортикостероїдів, протиревматичних ліків повільної дії (SAARD: slow acting antirheumatic drugs) або лікарських засобів для модифікування хвороби (DM: disease modifying drugs). Інформацію стосовно таких сполук можна знайти у підручнику (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Sixteenth Edition, Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Merck & Co., Rahway, N.J. (1992) and in Pharmaprojects, PJB Publications Ltd)

В одному зі специфічних варіантів втілення даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка і будь-яких із NSAID засобів для лікування хвороб і розладів, що тут розглядаються. NSAID засоби принаймні частково зобов'язані своєю протизапальною дією інгібуванню синтезу простагландину (Goodman and Gilman in "The Pharmacological Basis of Therapeutics," MacMillan 7th Edition (1985)). За їхніми характеристиками NSAID засоби можна поділити щонайменше на дев'ять груп: (1) похідні саліцилової кислоти; (2) похідні пропіонової кислоти; (3) похідні оцтової кислоти; (4) похідні фенамінової кислоти; (5) похідні карбонової кислоти; (6) похідні масляної кислоти; (7) оксиками; (8) піразоли і (9) піразолони.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з одним чи більше засобів, вибраних серед похідних саліцилової кислоти, естерних проліків або їхніх фармацевтично прийнятних солей. Такими похідними саліцилової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями можуть бути, наприклад: ацетамінозалол, алоксиприн, аспірин, бенорилат, бромосалігенін, кальційацетилсаліцилат, холінмагній-трисаліцилат, магнійсаліцилат, холінсаліцилат, дифлузінал, етерсалат, фендосал, гентизинова кислота, глікольсаліцилат, імідазолсаліцилат, лізінацетилсаліцилат, мезаламін, морфолінсаліцилат, 1-нафтилсаліцилат, олсалазин, парсалмід, фенілацетилсаліцилат, фенілсаліцилат, салацетамід, саліциламід-О-оцтова кислота, салсалат, натрійсаліцилат і сульфасалазин. Структурно споріднені похідні саліцилової кислоти, які мають подібні одна одній знеболювальні та протизапальні властивості, також входять до цієї групи.

В іншому специфічному варіанті його втілення даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: похідними пропіонової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими похідними пропіонової кислоти, естерними проліками та їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: алюмінопрофен, беноксапрофен, буклоксинава кислота, карпрофен, дексидопрофен, фенопрофен, флуноксапрофен, флупрофен, флурбіпрофен, фуоклопрофен, ібупрофен, алюмінійібупрофен, ібупроксам, індопрофен, ізопрофен, кетопрофен, локсопрофен, міропрофен, напроксен, натрійнапроксен, оксапрозин, пікетопрофен, пімепрофен, пірпрофен, пранопрофен, протизинова кислота, піридоксипрофен, супрофен, тіапрофенова кислота і тіоксапрофен. До цієї групи також входять структурно споріднені похідні пропіонової кислоти, які мають подібні знеболювальні та протизапальні властивості.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: похідні оцтової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими похідними оцтової кислоти, естерними проліками та їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: ацетметацин, аклофенак, амфенак, буфексмак, цинметацин, клопірак, делметацин, калійдиклофенак, натрійдиклофенак, етодолак, фелбінак, фенклофенак, фенклорах, фенклозинова кислота, фентизак, фуурофенак, глукаметацин, ібуфенак, індометацин, ізофезолак, ізоксепак, лоназолак, метіазинова кислота, оксаметацин, окспінак, піметацин, проглуметацин, суліндак, талметацин, тіарамід, тіопінак, толметин, натрійтолметин, зидометацин і зомепірак. До цієї групи входять також структурно споріднені похідні оцтової кислоти, які мають подібні знеболювальні та протизапальні властивості.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: похідними фенамінової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими похідними фенамінової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: енфенамінова кислота, етофенамат, флуфенамінова кислота, ізоніксин, меклофенамінова кислота, натріймеклофенамат, медофенамінова кислота, мефенамінова кислота, ніфлумінова кислота, талніфлумат, терофенамат, толфенамінова кислота та уфенамат. До цієї групи входять також структурно споріднені похідні фенамінової кислоти які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

У ще одному специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: похідними карбонової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими похідними карбонової кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: кліданак, дифлунізал, флуфенізал, іноридин, кеторолак і тиноридин. До цієї групи входять також структурно споріднені похідні карбонової кислоти які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

У ще одному специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: похідними масляної кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими похідними масляної кислоти, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: бумадизон, бутибуфен, фенбуфен і ксенбуцин. До цієї групи входять також структурно споріднені похідні масляної кислоти, які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: оксикамами, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими оксикамами, естерними проліками та їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: дроксикам, енолікам, ізоксикам, піроксикам, зудоксикам, теноксикам і 4-гідроксил-1,2-бензотіазин-1,1-діоксид-4-(N-феніл)карбоксамід. До цієї групи входять також структурно споріднені оксиками які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

У ще одному специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: піразолами, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими піразолами, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями, які можуть використовуватися в цих цілях, є, наприклад: дифенамізол та епірізол. До цієї групи входять також структурно споріднені піразоли, які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

У ще одному специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: піразолонами, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями. Підходящими піразолонами, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями, які можуть використовуватися в цих цілях, є, наприклад: апазон, азапропазон, бензпіперилон, фепазон, мофебутазон, моразон, оксифенбутазон, фенілбутазон, піпебузон, пропілфеназон, раміфеназон, суксibuзон і

тіазолінобутазон. До цієї групи входять також структурно споріднені піразолони які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з одним чи більше таких NSAID-засобів, як: ε -ацетамідокапронова кислота, S-аденозилметіонін, 3-аміно-4-гідроксимасляна кислота, аміксетрин, анітразафен, антрафенін, бендазак, бендазаклізинат, бензидамін, бепрозин, броперамол, буколом, буфезолак, ципроквіазон, клоксимат, дазидамін, дебоксапет, детомідин, дифенпірамід, дифенпірамід, дифізаламін, дитазол, еморфазон, фанетизолмезилат, фенфлумізол, флоктафенін, флумізол, флуніксин, флупроквазон, фопіртолін, фосфозал, гуаімезал, гуаіазолон, ізоніксим, лофетамін-HCl, лефлуномід, лофемізол, лотифазол, лізинклоніксинат, мезеклазон, набуметон, ніктиндол, німезулід, орготеїн, орфаноксин, оксацепрол, оксападол, паранілін, перизоксал, перизоксалцитрат, піфоксим, піпроксен, піразолак, пірфенідон, проквазон, проксазол, тіелавін В, тифламідол, тимегадин, толектин, толпадол, триптамід і засоби під кодовими назвами від фірм-виробників: 480156S, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127, CN100, EB382, EL508, F1044, FK-506, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133, SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901 (4-бензоіл-1-інданкарбонова кислота), TVX2706, U60257, UR2301 і WY41770. До цієї групи входять також структурно споріднені NSAID-засоби, які мають знеболювальні та протизапальні властивості, подібні NSAID-засобам, переліченим вище.

У ще одному специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів, як: кортикостероїди, естерні проліки або їхні фармацевтично прийнятні солі для лікування хвороб і розладів, що тут розглядаються, включаючи гострі та хронічні запалення, такі як ревматичні хвороби, реакція «трансплантат проти хазяїна» та множинний склероз. Підходящими для цього кортикостероїдами, естерними проліками та їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад, гідрокортизон і сполуки, що є похідними гідрокортизону, такі як 21-ацетоксипрегненолон, акломеазон, алгестон, амцинонід, беклометазон, бетаметазон, бетаметазон валерат, будезонід, хлорпреднізон, клобетазол, клобетазолпропіонат, клобетазон, клобетазонбутират, клокортолон, клопреднол, кортикостерон, кортизон, кортивазол, дефлазакон, дезонід, дезоксимразон, дексаметазон, дифлоразон, дифлукортолон, дифлупреднат, еноксолон, флауазакорт, флуکلоронід, флуметазон, флуметазонпівалат, флуцинолон ацетонід, флунізолід, флуоцинонід, флуороцинолонацетонід, флуокортинбутил, флуокортолон, флуокортолонгексаноат, дифлукортолонвалерат, флуорометолон, флуперолоніацетат, флупредніденацетат, флупреднізолон, флуранденолід, формокортал, гальцинонід, галометазон, галопредонацетат, гідрокортамат, гідрокортизон, гідрокортизонацетат, гідрокортизонбутират, гідрокортизонфосфат, гідрокортизон-21-натрійсукцинат, гідрокортизонтебутат, мазипредон, медризон, мепреднізон, метилпреднізолон, мометазонфуроат, параметазон, преднікарбат, преднізолон, преднізолон-21-діедриаміноацетат, преднізолоннатрійфосфат, преднізолоннатрійсукцинат, преднізолоннатрій-21-м-сульфобензоат, преднізолоннатрій-21-стеарогліколят, преднізолонтебутат, преднізолон-21-триметилацетат, преднізон, преднівал, предніліден, предніліден-21-діетиламіноацетат, тиксокортол, триамцинолон, триамцинолонацетонід, триамцинолон бенетонід і триамцинолонгексацетонід. До цієї групи входять також структурно споріднені кортикостероїди, які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: протиревматичні ліки повільної дії (SAARD) або протиревматичні ліки, що модифікують хворобу (DMARDS), естерні проліки або їхні фармацевтично прийнятні солі для лікування хвороб і розладів, що тут розглядаються, включаючи гострі та хронічні запалення, такі як ревматичні хвороби, реакція «трансплантат проти хазяїна» і множинний склероз. Підходящими SAARD- або DMARDS-засобами, естерними проліками та їхніми фармацевтично прийнятними солями є, наприклад: натрійалокупреїд, ауранофін, ауротіоглюкоза, ауротіогліканід, азатіоприн, натрійбреквінар, буциламін, кальцій-3-ауротіо-2-пропанол-1-сульфонат, хлорамбуцил, хлорхін, клобузарит, купроксолін, циклофосфамід, циклоспорин, дапсон, 15-деоксиспергуалін, діациреїн, глюкозамін, солі золота (наприклад, циклохінзолото, золотонатрійтіомалат, золотонатрійтіосульфат), гідроксихлорхін, гідроксихлорхінсульфат, гідроксисечовина, кебузон, левамізол, лобензарит, мелітин, 6-

меркаптопурин, метотрексат, мізорибін, мікофенолятмофетил, міорал, аналог азотистого іприту, D-пеніциламін, піридинолімідазоли, такі як SKNF86002 і SB203580, рапаміцин, тіоли, тимопоетин і вінкристин. До цієї групи входять також структурно споріднені SAARD- або DMARD-засоби які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості.

В іншому специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: інг

ібіторами COX2, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями для лікування хвороб і розладів, що тут розглядаються, включаючи гострі та хронічні запалення. Одним із представників групи інгібіторів COX2, естерних проліків або їхніх фармацевтично прийнятних солей є, наприклад, целекоксиб. До цієї групи входять також структурно споріднені інгібітори COX2, які мають подібні переліченим вище знеболювальні та протизапальні властивості. Селективними інгібіторами COX-2 можуть служити, наприклад, еторикоксиб, валдекоксиб, целекоксиб, лікофелон, люміракоксиб, рофекоксиб і т.п.

У ще одному специфічному варіанті даний винахід спрямований на застосування антиген-зв'язувального білка у комбінації (для прелікування, постлікування або одночасного лікування) з будь-яким одним чи більше із таких засобів: протимікробними, естерними проліками або їхніми фармацевтично прийнятними солями для лікування хвороб і розладів, що тут розглядаються, включаючи гострі та хронічні запалення. Протимікробними засобами можуть служити, наприклад, широкі класи пеніцилінів, цефалоспоринові та інших бета-лактамів, аміноглікозиди, азолі, хінолони, мкроліди, рифаміцини, тетрацикліни, сульфонаміди, лінкозаміди і поліміксини. Пеніцилінами можуть бути, наприклад, пеніцилін G, пеніцилін V, метицилін, нафцилін, оксацилін, флоксацилін, диклоксацилін, флоксацилін, ампіцилін, ампіцилін/сульбактам, амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, гетацилін, циклацилін, бакампіцилін, карбеніцилін, карбеніцилін інданіл, тикарцилін, тикарцилін/клавуланат, азлоцилін, мезлоцилін, пеперацилін і мецилінам. Підходящими цефалоспориновими та іншими бета-лактамами можуть служити, наприклад, цефалотин, цефепірин, цефалексин, цефрадин, цефазолін, цефадроксил, цефаклор, цефамандол, цефотетан, цефокситин, церуроксим, цефоніцид, цефорадин, цефіксим, цефотаксим, моксалактам, цефтизоксим, цетриаксон, цефоперазон, цефтазидим, іміпенем та азтреонам. Підходящими аміноглікозидами можуть служити, наприклад, стрептоміцин, гентаміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин, канаміцин і неоміцин. Підходящим азолом може служити, наприклад, флуконазол. Підходящими хінолонами можуть служити, наприклад, налідиксинова кислота, норфлоксацин, еноксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин і темафлоксацин. Підходящими макролідами можуть служити, наприклад, еритроміцин, спіраміцин і азитроміцин. Підходящим рифаміцином може служити, наприклад, рифампін. Підходящими тетрациклінами можуть служити, наприклад, спіциклін, хлортетрациклін, кломоциклін, демеклоциклін, деоксициклін, гуамециклін, лімециклін, меклоциклін, метациклін, міноциклін, оксутетрациклін, пенімециклін, піпациклін, ролітетрациклін, санциклін, сеноциклін і тетрациклін. Підходящими сульфонамідами можуть служити, наприклад, сульфаніламід, сульфаметоксазол, сульфацетамід, сульфадіазин, сульфізоксазол і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Підходящими лінкозамідами можуть служити, наприклад, кліндаміцин і лінкоміцин. Підходящими поліміксинами (поліпептидами) можуть служити, наприклад, поліміксин В і колістин.

Найбільш згадуваною активністю інтерлейкіну IL-17A *in vitro* є індукція нейтрофіл-мобілізувальних цитокінів і хемокинів стромальними клітинами (наприклад GM-CSF, IL6, IL8). Ці активності отримують потужне підсилення при наявності TNF-фактора (Ruddy et al., 2004). Подібним чином біологічні активності інтерлейкіну IL-17F також підсилюються кофактором TNF. Особливу увагу стосовно патогенної ролі IL-17A у пов'язаних з ревматоїдним артритом руйнуванні хрящів та ерозії кісток викликає те, що IL-17A індукуює експресію NO, MMPs, PGE2 і RANKL і бере участь в антиген-специфічній активації Т і В клітин (Kolls and Linden, 2004, *supra*; Lubberts et al., 2005, Артрит. Res. Ther. 7:29-37). Отже, антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися для інгібування шляху IL-17A і/або IL-17F/IL-17RA і наступного за цим продукування NO, MMP, PGE2 і/або RANKL та лікування хвороб, пов'язаних з IL-17A- і/або IL-17F-позитивною регуляцією NO, MMP, PGE2 і/або RANKL, а також інших описаних тут прозапальних медіаторів.

Окрім наявності підвищених рівнів IL-17A у синовіальному флюїді пацієнтів з ревматоїдним артритом, про те, що IL-17A є ключовим патогенним цитокіном в артриті, свідчать декілька фактів. По-перше, введення IL-17A в суглоби мишей загострює симптоми колаген-індукованого артриту (Lubberts et al., 2003, J. Immunol. 170:2655-2662). По-друге, розчинний IL-17RA.Fc інгібує

колагенне розщеплення в культурах синовіальних кісткових експлантатів людей з RA та пригнічує симптоми колаген-індукованого артриту у миші (Chabaud and Miossec, 2001, *Arthritis Rheum*) 44:1293-1303) (Lubberts et al., 2001, *J. Immunol.* 167:1004-1013)). Як прогнозувалося на основі низькоафінної взаємодії між IL-17F та IL-17R, IL-17R-Fc не нейтралізує активність інтерлейкіну IL-17F і, таким чином, ці ефекти є специфічними для антагонізму IL-17A. По-третє, миші без IL-17A є стійкими до IL-1-індукованого артриту і мають пригнічений колаген-індукований артрит (Nakae et al., 2003a, *J. Immunol.* 171:6173-6177; Nakae et al., 2003b, *supra*). Ці дані вказують на те, що передача сигналу IL-17A через IL-17RA є важливим посередником запалення та ушкодження суглобів при артриті. Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися для інгібування IL-17A і/або IL-17F/IL-17RA активності і тим самим - для зменшення запалення та ушкодження суглобів при артриті.

У пацієнта з ревматоїдним артритом була продемонстрована наявність підвищених рівнів зрілого IL-17A у сироватці та синовіальній рідині. У деяких дослідженнях рівні IL-17A корелювали з активністю хвороби і реакцією на модифікативне лікування хвороби. Вкрай підвищені рівні IL-17A у сироватці послідовно вимірювалися при системному ювенільному ідіопатичному артриті і дуже наближені до нього хвороби Стила у дорослих (WO2005/063290; Cannetti et al., 2003, *J. Immunol.* 171:1009-1015; Charles et al., 1999, *J. Immunol.* 163: 1521-1528; Cunneane et al., 2000, *Online J. Rheumatol.* 27 :58-63; Yoshimoto, 1998, *J. Immunol.* 161: 3400-3407). Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися для інгібування IL-17A і/або IL-17F/IL-17RA активності і, таким чином, для лікування системного ювенільного ідіопатичного артриту і хвороби Стила у дорослих.

З підвищеними рівнями IL-17A як в тканинах, так і в сироватці, асоціювалися різноманітні інші аутоімунні хвороби, а саме системний червоний вовчак, атопічний дерматит, міастенія гравіс, діабет I типу і саркоїдоз. IL-17A може залучатися також до астми і GvHD. Описані тут антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися для зменшення впливу шляху IL-17A і/або IL-17F/IL-17RA у цих хворобах.

Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися для зниження активності IL-17RA шляхом їх введення пацієнту. Винаходом пропонуються також методи інгібування зв'язування з IL-17RA і/або передачі на нього сигналів інтерлейкінів IL-17A і/або IL-17F і включають у себе постачання антиген-зв'язувального білка за даним винаходом у IL-17RA. У деяких варіантах здійснення винаходу антиген-зв'язувальний білок інгібує зв'язування з IL-17RA і/або передачу на нього сигналів інтерлейкінів IL-17A і IL-17F. В інших варіантах антиген-зв'язувальний білок інгібує зв'язування з IL-17RA і/або передачу на нього сигналів інтерлейкіну IL-17A і ні - IL-17F. В інших варіантах здійснення винаходу антиген-зв'язувальний білок інгібує зв'язування з IL-17RA і/або передачу на нього сигналів IL-17F і ні - IL-17A. Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися у лікуванні наслідків, симптомів, і/або патології, зв'язаних з активністю IL-17RA, включаючи введення антиген-зв'язувального білка. Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися для інгібування продукування одного чи більше запальних цитокінів, хемокінів, матричної металопротеїнази або інших молекул, пов'язаних з активацією IL-17RA, включаючи введення антиген-зв'язувального білка. Антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися в методах інгібування продукування молекул, таких як, наприклад: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP (наприклад, MMP3 і MMP9), GRO α , NO, і/або С-телопептид і т.п., включаючи введення антиген-зв'язувального білка. Антиген-зв'язувальні білки інгібують прозапальні і проаутоімунні реакції і можуть використовуватися для лікування хвороб, пов'язаних з активністю шляхів IL-17A і/або IL-17F/IL-17RA.

Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA і частково чи повністю інгібують IL-17RA в утворенні гомомерного або гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, такого, наприклад, як IL-17RA/IL-17RC комплекс та необов'язково інгібують IL-17A і/або IL-17F або гетеромер IL-17A/IL-17F у зв'язуванні їх з IL-17RA або з гетеромерним рецепторним комплексом IL-17RA. Таким чином, хворі стани, пов'язані IL-17RC, є також пов'язаними з IL-17RA завдяки тому, що IL-17RC не може передавати сигнал без IL-17RA (You, Z., et al., *Cancer Res.*, 2006 Jan 1;66(1):175-83 and You, Z., et al., *Neoplasia*, 2007 Jun; 9(6):464-70).

IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть використовуватися в методах лікування пов'язаної з IL-17RA хвороби, включаючи введення IL-17RA-антиген-зв'язувального білка. IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок може використовуватися для лікування таких хвороб як, наприклад, запалення, аутоімунна хвороба, запалення хрящів і/або руйнування кісток, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, олігосуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, полісуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний

ревматоїдний артрит з системними проявами, ювенільний анкілозивний спондилоартрит, ювенільний ентеропатичний артрит, ювенільний реактивний артрит, ювенільний синдром Ретера, SEA синдром (синдром серонегативності, ентеропатії, артропатії), ювенільний дерматоміозит, ювенільний псоріатичний артрит, ювенільна склеродермія, ювенільний системний червоний вовчак, ювенільний васкуліт, олігосуглобовий ревматоїдний артрит, полісуглобовий ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит з системними проявами, анкілозивний спондилоартрит, ентеропатичний артрит, реактивний артрит, синдром Ретера, SEA синдром (синдром серонегативності, ентеропатії, артропатії), дерматоміозит, псоріатичний артрит, склеродермія, системний червоний вовчак, васкуліт, міоліт, поліміоліт, дерматоміоліт, 10 остеоартрит, вузликковий поліартеріїт, грануломатоз Вегенера, артеріїт, ревматична поліміалгія, саркоїдоз, склеродермія, склероз, первинний жовчний склероз, склерозований холангіт, синдром Сьогрена, псоріаз, бляшковий псоріаз, краплеподібний псоріаз, інверсний псоріаз, пустульозний псоріаз, еритродермічний псоріаз, дерматит, atopічний дерматит, атеросклероз, звичайний вовчак, хвороба Стила (Still), системний червоний вовчак (SLE), міастенія гравіс, 15 запальна хвороба кишечника (IBD), хвороба Крона (Crohn), виразковий коліт, глютеніт, хвороба, множинний склероз (MS), астма, COPD, хвороба Гійєна-Барє (Guillain-Barre), цукровий діабет I типу, хвороба Грейвса (Graves), хвороба Адісона, феномен Рейно (Raynaud), аутоімунний гепатит, GVHD і т.п.

Аспекти здійснення даного винаходу включають у себе, в тому числі, різноманітні варіанти і, зокрема, такі типові варіанти втілень: варіант 151: метод лікування хворого стану, пов'язаного з 20 активацією IL-17RA, у пацієнта, який цього потребує, де зазначений метод включає у себе введення пацієнту складу, який містить антитіло, котре специфічно зв'язується з людським IL-17-рецептором A та інгібує зв'язування IL-17A, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, що складається із:

А - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L1-26 (SEQ ID NO:27-53, 25 відповідно);

б) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H1-26 (SEQ ID 30 NO:1-26, відповідно);

с) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (б); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

В - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:185), CDR2 (SEQ ID NO:186), CDR3 (SEQ ID 35 NO:187) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:107), CDR2 (SEQ ID NO:108), CDR3 (SEQ ID NO:109) антитіла AM-1;

б) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:188), CDR2 (SEQ ID NO:189), CDR3 (SEQ ID 40 NO:190) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:110), CDR2 (SEQ ID NO:111), CDR3 (SEQ ID NO:112) антитіла AM-2;

с) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:191), CDR2 (SEQ ID NO:192), CDR3 (SEQ ID 45 NO:193) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:113), CDR2 (SEQ ID NO:114), CDR3 (SEQ ID NO:115) антитіла AM-3;

д) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:194), CDR2 (SEQ ID NO:195), CDR3 (SEQ ID 50 NO:196) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:116), CDR2 (SEQ ID NO:117), CDR3 (SEQ ID NO:118) антитіла AM-4;

е) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:197), CDR2 (SEQ ID NO:198), CDR3 (SEQ ID 55 NO:199) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:119), CDR2 (SEQ ID NO:120), CDR3 (SEQ ID NO:121) антитіла AM-5;

ф) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:200), CDR2 (SEQ ID NO:201), CDR3 (SEQ ID 60 NO:202) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:122), CDR2 (SEQ ID NO:123), CDR3 (SEQ ID NO:124) антитіла AM-6;

г) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:203), CDR2 (SEQ ID NO:204), CDR3 (SEQ ID 65 NO:205) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:125), CDR2 (SEQ ID NO:126), CDR3 (SEQ ID NO:127) антитіла AM-7;

h) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:206), CDR2 (SEQ ID NO:207), CDR3 (SEQ ID 70 NO:208) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:128), CDR2 (SEQ ID NO:129), CDR3 (SEQ ID NO:130) антитіла AM-8;

і) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:209), CDR2 (SEQ ID NO:210), CDR3 (SEQ ID 75 NO:211) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:131), CDR2 (SEQ ID NO:132), CDR3 (SEQ ID

NO:133) антитіла AM-9;

j) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:212), CDR2 (SEQ ID NO:213), CDR3 (SEQ ID NO:214) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:134), CDR2 (SEQ ID NO:135), CDR3 (SEQ ID NO:136) антитіла AM-10;

5 к) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:215), CDR2 (SEQ ID NO:216), CDR3 (SEQ ID NO:217) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:137), CDR2 (SEQ ID NO:138), CDR3 (SEQ ID NO:139) антитіла AM-11;

l) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:218), CDR2 (SEQ ID NO:219), CDR3 (SEQ ID NO:220) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:140), CDR2 (SEQ ID NO:141), CDR3 (SEQ ID NO:142) антитіла AM-12;

m) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:221), CDR2 (SEQ ID NO:222), CDR3 (SEQ ID NO:223) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:143), CDR2 (SEQ ID NO:144), CDR3 (SEQ ID NO:145) антитіла AM-13;

15 n) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

o) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:227), CDR2 (SEQ ID NO:228), CDR3 (SEQ ID NO:229) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:149), CDR2 (SEQ ID NO:150), CDR3 (SEQ ID NO:151) антитіла AM-15;

20 p) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:230), CDR2 (SEQ ID NO:231), CDR3 (SEQ ID NO:232) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:152), CDR2 (SEQ ID NO:153), CDR3 (SEQ ID NO:154) антитіла AM-16;

q) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:233), CDR2 (SEQ ID NO:234), CDR3 (SEQ ID NO:235) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:155), CDR2 (SEQ ID NO:156), CDR3 (SEQ ID NO:157) антитіла AM-17;

r) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

30 s) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

t) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:242), CDR2 (SEQ ID NO:243), CDR3 (SEQ ID NO:244) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:164), CDR2 (SEQ ID NO:165), CDR3 (SEQ ID NO:166) антитіла AM-20;

35 u) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:245), CDR2 (SEQ ID NO:246), CDR3 (SEQ ID NO:247) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:167), CDR2 (SEQ ID NO:168), CDR3 (SEQ ID NO:169) антитіла AM-21;

v) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22;

w) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:251), CDR2 (SEQ ID NO:252), CDR3 (SEQ ID NO:253) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

45 x) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:254), CDR2 (SEQ ID NO:255), CDR3 (SEQ ID NO:256) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:173), CDR2 (SEQ ID NO:174), CDR3 (SEQ ID NO:175) антитіла AM-23;

y) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:257), CDR2 (SEQ ID NO:258), CDR3 (SEQ ID NO:259) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:176), CDR2 (SEQ ID NO:177), CDR3 (SEQ ID NO:178) антитіла AM-24;

50 z) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:260), CDR2 (SEQ ID NO:261), CDR3 (SEQ ID NO:262) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:179), CDR2 (SEQ ID NO:180), CDR3 (SEQ ID NO:181) антитіла AM-25;

z.2) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:263), CDR2 (SEQ ID NO:264), CDR3 (SEQ ID NO:265) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:182), CDR2 (SEQ ID NO:183), CDR3 (SEQ ID NO:184) антитіла AM-26; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

С - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

a) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L1/AM_H1 (SEQ ID NO:27/SEQ ID NO:1);

60 b) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L2/AM_H2 (SEQ ID NO:28/SEQ ID NO:2);

с) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L3/AM_H3 (SEQ ID NO:29/SEQ ID NO:3);

d) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L4/AM_H4 (SEQ ID NO:30/SEQ ID NO:4);

5 е) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L5/AM_H5 (SEQ ID NO:31/SEQ ID NO:5);

f) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L6/AM_H6 (SEQ ID NO:32/SEQ ID NO:6)

10 g) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L7/AM_H7 (SEQ ID NO:33/SEQ ID NO:7);

h) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L8/AM_H8 (SEQ ID NO:34/SEQ ID NO:8);

i) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L9/AM_H9 (SEQ ID NO:35/SEQ ID NO:9);

15 j) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L10/AM_H10 (SEQ ID NO:36/SEQ ID NO:10);

k) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L11/AM_H11 (SEQ ID NO:37/SEQ ID NO:11);

20 l) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L12/AM_H12 (SEQ ID NO:38/SEQ ID NO:12);

m) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L13/AM_H13 (SEQ ID NO:39/SEQ ID NO:13);

n) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

25 o) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L15/AM_H15 (SEQ ID NO:41/SEQ ID NO:15);

p) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L16/AM_H16 (SEQ ID NO:42/SEQ ID NO:16);

30 q) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L17/AM_H17 (SEQ ID NO:43/SEQ ID NO:17);

r) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);

s) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

35 t) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L20/AM_H20 (SEQ ID NO:46/SEQ ID NO:20);

u) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L21/AM_H21 (SEQ ID NO:47/SEQ ID NO:21);

40 v) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22);

w) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L23/AM_H23 (SEQ ID NO: 49 або SEQ ID NO:50/SEQ ID NO:23);

x) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L24/AM_H24 (SEQ ID NO:51/SEQ ID NO:24);

45 y) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L25/AM_H25 (SEQ ID NO:52/SEQ ID NO:25);

z) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L26/AM_H26 (SEQ ID NO:53/SEQ ID NO:26);

де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

50 Варіант втілення 152: метод згідно з варіантом 1, де зазначений хворий стан вибраний із сукупності, складовими якої є: запалення, автоімунна хвороба, запалення хрящів і/або руйнування кісток, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, олігосуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, полісуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит з системними проявами, ювенільний анкілозивний спондилоартрит, ювенільний ентеропатичний артрит, ювенільний реактивний артрит, ювенільний синдром Ретера, SEA синдром (синдром серонегативності, ентеропатії, артропатії), ювенільний дерматоміозит, ювенільний псоріатичний артрит, ювенільна склеродермія, ювенільний системний червоний вовчак, ювенільний васкуліт, олігосуглобовий ревматоїдний артрит, полісуглобовий ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит з системними проявами, анкілозивний спондилоартрит, ентеропатичний артрит, реактивний артрит, синдром

Ретера, SEA синдром (синдром серонегативності, ентеропатії, артропатії), дерматоміозит, псоріатичний артрит, склеродермія, васкуліт, міоліт, поліміоліт, дерматоміоліт, остеоартрит, вузликосий поліартеріїт, грануломатоз Вегенера, артеріїт, ревматична поліміалгія, саркоїдоз, склеродермія, склероз, первинний жовчний склероз, склерозований холангіт, синдром

5 Сьогрена, псоріаз, бляшковий псоріаз, краплеподібний псоріаз, інверсний псоріаз, пустульозний псоріаз, еритродермічний псоріаз, дерматит, атопічний дерматит, атеросклероз, звичайний вовчак, хвороба Стила (Still), системний червоний вовчак (SLE), міастенія гравіс, запальна хвороба кишечника (IBD), хвороба Крона (Crohn), виразковий коліт, глютеніт, хвороба, множинний склероз (MS), астма, COPD, хвороба Гійєна-Барє (Guillain-Barre), цукровий діабет I

10 типу, хвороба Грейвса (Graves), хвороба Адісона, феномен Рейно (Raynaud), автоімунний гепатит і реакція «трансплантат проти хазяїна» (GVHD).

Варіант втілення 153: метод згідно з варіантом 151, який включає у себе, крім того, введення пацієнту другого лікувального засобу, який містить фармакологічний склад). Варіант втілення 154: метод згідно з варіантом 153, де зазначений другий фармакологічний склад

15 вибирають із сукупності, складовими якої є: інгібітор TNF, розчинні рецептори TNF, Etanercept, ENBREL[®], розчинний TNF-рецептор I типу і розчинний TNF-рецептор II типу, мономерні або багатомерні молекули p75 і/або p55 рецептора TNF та її фрагменти, антитіла проти TNF, інфліксимаб, REMICADE[®], D2E7 або HUMIRA[®], інгібітори IL-1, інгібітори IL-1-рецептора, інгібітори CD28, нестероїдні протизапальні ліки (NSAID), протиревматичні ліки повільної дії (SAARD) і протиревматичні ліки, що модифікують хворобу (DMARD). Варіант втілення 155:

20 метод інгібування продукування щонайменше одного цитокіну, хемокину, матричної металопротеїнази або іншої молекули, пов'язаної з активацією IL-17RA, який включає у себе введення антитіла згідно з варіантом 151 пацієнту, який цього потребує. Варіант втілення 156:

25 метод згідно з варіантом 155, де зазначені цитокін, хемокін, матричну металопротеїназу або інші молекули вибирають із сукупності, складовими якої є: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP3, MMP9, GRO α , NO і C-телопептид. Варіант втілення 157: метод лікування хворого стану, пов'язаного з активацією IL-17RA у пацієнта, який цього потребує, який включає у себе введення зазначеному пацієнту складу, який містить антитіло, яке специфічно зв'язується з людським IL-17-рецептором A та інгібує

30 зв'язування IL-17A та IL-17F або інгібує зв'язування IL-17A або IL-17F.

Варіант втілення 158: метод згідно з варіантом 157, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є:

A - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною

35 послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L14, 18, 19 і 22 (SEQ ID NO: 40, 44, 45 і 48 відповідно);

б) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H14, 18, 19 і 22 (SEQ ID NO: 14, 18, 19 і 22 відповідно);

40 в) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (б); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

B - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID

45 NO:148) антитіла AM-14;

б) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

с) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID

50 NO:163) антитіла AM-19;

д) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

С - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

а) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

б) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);

60 в) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла

AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

d) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

5 Варіант втілення 159: метод згідно з варіантом 157, де зазначеним хворим станом є хворий стан згідно з п. 152. Варіант втілення 160: метод інгібування продукування щонайменше одного цитокіну, хемокіну, матричної металопротеїнази або іншої молекули, пов'язаної з активацією IL-17RA, який включає у себе введення антитіла згідно з варіантом 157 пацієнту, котрий цього потребує. Варіант втілення 161: метод згідно з варіантом 160, де зазначені цитокін, хемокін, матричну металопротеїназу або інші молекули вибирають із сукупності, складовими якої є: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP3, MMP9, GRO α , NO і C-телопептид.

10 Варіант втілення 162: метод лікування запалення та автоімунної хвороби у пацієнта, який цього потребує, який включає у себе введення пацієнту складу, що містить антитіло, вибране із сукупності, складовими якої є:

A - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

a) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AM_L14, 18, 19 і 22 (SEQ ID NO: 40,44, 45 і 48 відповідно);

20 b) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AM_H14, 18, 19 і 22 (SEQ ID NO:14, 18, 19 і 22 відповідно);

c) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (a) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (b); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

25 B - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

a) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148) антитіла AM-14;

30 b) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:236), CDR2 (SEQ ID NO:237), CDR3 (SEQ ID NO:238) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:158), CDR2 (SEQ ID NO:159), CDR3 (SEQ ID NO:160) антитіла AM-18;

c) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:239), CDR2 (SEQ ID NO:240), CDR3 (SEQ ID NO:241) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:161), CDR2 (SEQ ID NO:162), CDR3 (SEQ ID NO:163) антитіла AM-19;

35 d) у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:248), CDR2 (SEQ ID NO:249), CDR3 (SEQ ID NO:250) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:170), CDR2 (SEQ ID NO:171), CDR3 (SEQ ID NO:172) антитіла AM-22; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; і

C - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять

40 a) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L14/AM_H14 (SEQ ID NO:40/SEQ ID NO:14);

b) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L18/AM_H18 (SEQ ID NO:44/SEQ ID NO:18);

c) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L19/AM_H19 (SEQ ID NO:45/SEQ ID NO:19);

45 d) варіабельний домен легкого ланцюга і варіабельний домен важкого ланцюга антитіла AM_L22/AM_H22 (SEQ ID NO:48/SEQ ID NO:22); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

Варіант втілення 163: метод згідно з варіантом 162, де зазначені запалення та автоімунні хвороби вибирають із сукупності, складовими якої є: артрит, ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатичний артрит, псоріаз, бляшковий псоріаз, дерматит, atopічний дерматит, системний червоний вовчак, запальна хвороба кишечника, хвороба Крона (Crohn), виразковий коліт, глютеніна хвороба, множинний склероз, астма і хронічна обструктивна хвороба легень. Варіант втілення 164: метод згідно з п. 151, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є: а) гуманізоване антитіло; b) химерне антитіло; c) рекомбінантне

50 антитіло; d) одноланцюгове антитіло; e) подвійне антитіло; f) потрійне антитіло; g) тетраантитіло; h) Fab-фрагмент; i) F(ab')₂-фрагмент; j) IgD-антитіло; k) IgE-антитіло; l) IgM-антитіло; m) IgG1-антитіло; n) IgG2-антитіло; o) IgG3-антитіло; i) p) IgG4-антитіло. Варіант втілення 165: метод згідно з варіантом 158, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є: а) гуманізоване антитіло; b) химерне антитіло; c) рекомбінантне антитіло; d) одноланцюгове антитіло; e) подвійне антитіло; f) потрійне антитіло; g) тетраантитіло; h) Fab-

фрагмент; i) F(ab')₂-фрагмент; j) IgD-антитіло; k) IgE-антитіло; l) IgM-антитіло; m) IgG1-антитіло; n) IgG2-антитіло; o) IgG3-антитіло; i p) IgG4-антитіло.

Варіант втілення 166: метод згідно з п. 151, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є:

- 5 A - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять
 - а) послідовність варіабельного домену легкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену легкого ланцюга SEQ ID NO: 40;
 - б) послідовність варіабельного домену важкого ланцюга, яка є принаймні на 80% ідентичною послідовності варіабельного домену важкого ланцюга SEQ ID NO:14;

- 10 c) варіабельний домен легкого ланцюга послідовності (а) і варіабельний домен важкого ланцюга послідовності (б); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA;

- B - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять у легкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:224), CDR2 (SEQ ID NO:225), CDR3 (SEQ ID NO:226) та у важкому ланцюзі - CDR1 (SEQ ID NO:146), CDR2 (SEQ ID NO:147), CDR3 (SEQ ID NO:148); де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA; i

- 15 C - ізольоване антитіло або його IL-17RA-зв'язувальний фрагмент, які містять варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:40 і варіабельний домен важкого ланцюга SEQ ID NO:14; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

- 20 Варіант втілення 167: метод згідно з варіантом 166, де зазначеним хворим станом є ревматоїдний артрит. Варіант втілення 168: метод згідно з варіантом 166, де зазначеним хворим станом є псоріаз. Варіант втілення 169: метод згідно з варіантом 166, де зазначеним хворим станом є запальна хвороба кишечника. Варіант втілення 170: метод згідно з варіантом 166, де зазначеним хворим станом є астма. Варіант втілення 171: метод згідно з варіантом 166, де зазначене антитіло містить варіабельний домен легкого ланцюга послідовності SEQ ID NO:40 і варіабельний домен важкого ланцюга SEQ ID NO:14; де зазначене антитіло специфічно зв'язується з людським IL-17RA. Варіант втілення 172: метод згідно з варіантом 166, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є: а) гуманізованого антитіла; б) химерного антитіла; с) рекомбінантного антитіла; d) одноланцюгового антитіла; е) подвійного антитіла; f) потрійного антитіла; g) тетраантитіла; h) Fab-фрагмента; i) F(ab')₂-фрагмента; j) IgD-антитіла; k) IgE-антитіла; l) IgM-антитіла; m) IgG1-антитіла; n) IgG2-антитіла; o) IgG3-антитіла; i p) IgG4-антитіла. Варіант втілення 173: метод згідно з п. 171, де зазначене антитіло вибирають із сукупності, складовими якої є: а) гуманізованого антитіла; б) химерного антитіла; с) рекомбінантного антитіла; d) одноланцюгового антитіла; е) подвійного антитіла; f) потрійного антитіла; g) тетраантитіла; h) Fab-фрагмента; i) F(ab')₂-фрагмента; j) IgD-антитіла; k) IgE-антитіла; l) IgM-антитіла; m) IgG1-антитіла; n) IgG2-антитіла; o) IgG3-антитіла; i p) IgG4-антитіла. Варіант втілення 174: метод згідно з варіантом 167, де зазначене антитіло містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ SEQ ID NO:429 і важкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:427. Варіант втілення 175: метод згідно з п. 168, де зазначене антитіло містить легкий ланцюг з послідовністю SEQ SEQ ID NO:429 і важкий ланцюг з послідовністю SEQ ID NO:427.

- 40 Цілком зрозуміло, що описані вище методи охоплюють також порівняні з ними методи для першого і другого медичних застосувань і відповідні ним пункти Формули винаходу, як представлено в даному описі.

- 45 На хронічний вірусний гепатит в усьому світі страждає більше 500 мільйонів людей, включаючи приблизно 10 мільйонів у США та Європі, інфікованих хронічним гепатитом С. У значної частини хворих на хронічний гепатит розвивається прогресивний фіброз печінки і/або гепатоцелюлярний рак. Поряд з існуванням відомих і розробками нових вакцин вірусного гепатиту сучасна терапія інфікованих хворих базується на тривалих курсах прийому комбінацій антивірусних ліків та інтерферону-альфа (INF-α). INF-α вважається цілющим у лікуванні вірусного гепатиту завдяки його перевірній антивірусній імунологічній дії та антипроліферативній дії на фібробласти, але тривалість і рівень його використання обмежуються важкими побічними ефектами.

- 50 Останнім часом повідомлялося про те як INF-α може безпосередньо бути апоптичним для Th17-клітин (American Association for Immunologists, abstract no. 42,8, May 12-16, 2006, Boston). Th17-клітини є особливою підгрупою CD4+ Т-клітин, відповідальних за продукування IL-17A та IL-17F у відповідь на IL-23 (Harrington, et al., Nature Imm, 2005 vol. 6, no. 11, 1123-1132; Park, et al., Nature Imm, 2005 vol. 6, no. 11, 1133-1141). Автори даного винаходу вважають, що це вказує на новий механізм дії INF-α на хронічний вірусний гепатит, який залучає не безпосередньо дію INF-α на вірус або фібробласти, а його непряму дію на Th17-клітини. Крім того, нещодавно було встановлено, що бета-фактор росту пухлин (TGF-β) і/або IL-6 (Kimera, A., et al., PNAS U.S.A., 2007 Jul 17;104(29):12099-104), які обидва є профіброзними цитокінами, також викликає

розвиток TH17-клітин завдяки позитивній регуляції IL-23-рецептора експресії, підтверджуючи цим чутливість до IL-23 (Mangan, et al., Nature, 2006 vol. 441 no. 11, 231-234). Чутливість до IL-23 індукує диференціацію незаражених CD4⁺ Т-клітин на TH17-клітини. Як зазначалося вище, TH17-клітини є відповідальними за вивільнення IL-17A та IL-17F, а про IL-17A відомо, що він

чинить різноманітні стимуляторні ефекти на фібробласти у багатьох тканинах та органах. Таким чином, усі ці факти свідчать про те, що інгібування шляху IL-17RA - IL-17A/IL-17F може давати терапевтичний ефект при прогресивному фіброзі хронічного вірусного гепатиту.

Додатковим ефектом інгібування шляху IL-17RA - IL-17A/IL-17F в лікуванні вірусного гепатиту є можливість зменшувати дозу INF- α , що призначається пацієнту, і таким чином обмежувати руйнівні побічні ефекти, пов'язані з INF- α терапією. Ще одним додатковим ефектом інгібування шляху IL-17RA - IL-17A/IL-17F у лікуванні вірусного гепатиту є можливість досягати синергічного терапевтичного ефекту в INF- α терапії при її проведенні спільно з терапією антагоністами IL-17RA - IL-17A/IL-17F або іншими антагоністами, що більш детально розглянуто нижче.

Таким чином, певні аспекти даного винаходу спрямовані на методи лікування патології, що асоціюється з вірусним гепатитом, шляхом інгібування взаємодії між IL-17RA та IL-17A і/або IL-17F. Інші аспекти даного винаходу спрямовані на методи інгібування фіброзу шляхом інгібування взаємодії між IL-17RA та IL-17A і/або IL-17F. Крім того, даний винахід має спрямування також на методи лікування фіброзу, асоційованого з вірусним гепатитом, шляхом інгібування взаємодії між IL-17RA і IL-17A і/або IL-17F. Антагоністи шляху IL-17RA - IL-17A/IL-17F можуть використовуватися для інгібування взаємодії між IL-17RA and IL-17A і/або IL-17F. Антагоністами шляху IL-17RA - IL-17A є, в тому числі, описані тут IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки, а також IL-17RA білки (включаючи біологічно активні фрагменти та їхні злиті білки, такі як IL-17RA-Fc злиті білки), а також антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з IL-17A та інгібують IL-17A в активації ним IL-17RA, а також антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з IL-17F та інгібують IL-17F в активації ним рецептора IL-17RA.

Певні аспекти винаходу спрямовані на методи лікування патології, пов'язаної з вірусним гепатитом, за допомогою протидії шляху IL-23 - IL-23-рецептор (IL-23R). Інші аспекти винаходу спрямовані на методи інгібування фіброзу за допомогою протидії шляху IL-23 - IL-23R. Крім того, даний винахід має аспекти, спрямовані на методи лікування фіброзу, асоційованого з вірусним гепатитом, шляхом протидії шляху IL-23 - IL-23R. Протидія шляху IL-23 - IL-23R дозволяє запобігати IL-23-індукованій диференціації TH17-клітин і завдяки цьому обмежувати кількість циркулюючих IL-17A та IL-17F, що може зменшити патологію, асоційовану з вірусним гепатитом. Антагоністами для шляху IL-23 - IL-23R можуть бути, в тому числі, антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з IL-23 і блокують активацію ним рецептора IL-23R. Крім того, антагоністами для шляху IL-23 - IL-23R можуть бути антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з IL-23R і блокують активацію ним рецептора IL-23R. Поряд з переліченими вище як антагоністи для шляху IL-23 - IL-23R можуть використовуватися IL-23R-білки, а також їхні біологічно активні фрагменти і злиті білки, такі як злиті білки IL-23R-Fc, що зв'язуються з IL-23 і блокують активацію ним рецептора IL-23R.

Іншими своїми аспектами даний винахід спрямований на методи лікування патології, асоційованої з вірусним гепатитом, шляхом протидії шляху TGF- β - TGF- β RI/ TGF- β RII. Певні аспекти даного винаходу спрямовані на методи інгібування фіброзу шляхом протидії шляху TGF- β - TGF- β RI/ TGF- β RII. Крім того, іншими своїми аспектами даний винахід спрямований на методи лікування фіброзу, асоційованого з вірусним гепатитом, шляхом протидії шляху TGF- β - TGF- β RI/ TGF- β RII. Протидія шляху TGF- β - TGF- β RI/ TGF- β RII дозволяє запобігати TGF- β -індукованому розвитку TH17-клітин і в результаті - обмежувати кількість циркулюючих IL-17A та IL-17F, що може зменшувати патологію, асоційовану з вірусним гепатитом. Антагоністами для шляху TGF- β - TGF- β RI/ TGF- β RII можуть бути, наприклад, антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з TGF- β і блокують активацію ним рецепторів TGF- β RI і/або TGF- β RII. Крім того, антагоністами для шляху TGF- β - TGF- β RI/ TGF- β RII можуть служити антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з TGF- β RI або TGF- β RII і блокують TGF- β в активації ним рецепторів TGF- β RI або TGF- β RII.

Певними своїми аспектами даний винахід спрямований на методи лікування патології, асоційованої з вірусним гепатитом, шляхом протидії шляху IL-6 - IL-6R. Інші аспекти винаходу спрямовані на методи інгібування фіброзу за допомогою протидії шляху IL-6 - IL-6R. Крім того, даний винахід має аспекти, спрямовані на методи лікування фіброзу, асоційованого з вірусним

гепатитом, шляхом протидії шляху IL-6 - IL-6R. Протидія шляху IL-6 - IL-6R дозволяє зменшувати патологію, асоційовану з вірусним гепатитом. Антагоністами для шляху IL-6 - IL-6R можуть бути, в тому числі, антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з IL-6 і блокують активацію ним рецептора IL-6R. Поряд з

переліченими вище як антагоністи для шляху IL-6 - IL-6R можуть використовуватися антиген-зв'язувальні білки, такі як антитіла та їхні біологічно активні фрагменти, що зв'язуються з IL-6R і блокують IL-6 в активації ним рецептора IL-6R.

Певні аспекти даного винаходу передбачають застосування його в комбінованій терапії за допомогою антагоністів для перелічених вище шляхів IL-17RA - IL-17A/IL-17F, IL-23 - IL-23R, TGF- β - TGF- β RI/TGF- β RII і/або IL-6 - IL-6R при комбінуванні їх між собою, а також у комбінаціях з відомими засобами лікування гепатиту, такими як інтерферон і особливо INF- α . Винаходом передбачені в тому числі всі пермутації цих комбінацій.

В інші аспекти даного винаходу входить комбінована терапія із застосуванням антагоністів для вищезгаданих шляху IL-17RA - IL-17A/IL-17F, шляху IL-23 - IL-23R, шляху TGF- β - TGF- β RI/TGF- β RII і/або шляху IL-6 - IL-6R у комбінаціях між собою, а також з відомими засобами лікування гепатиту, такими як інтерферон і особливо INF- α , і з антивірусними засобами, такими як адефовірдіпівоксил, ациклічні аналоги деоксіденозинмонофосфату (адефовір, тенофовірдізопроксилфумарат), (-) енантіомер деоксицитидинового аналога 2'-деокси-3'-тіацидину (Ламівудин), карбоциклічні деоксигуанозинові аналоги (Ентекавір), L-нуклеозиди (β -L-2'-деокситимідин, β -L-2'-деоксицитидин і β -L-2'-деоксиаденозин), [(-)- β -2',3'-дидеокси-5-фтор-3'-тіацидин] (Емтрицитабін), 1- β -2,6-діамінопурин діоксалан (DAPD, амдоксовір), 2'-фтор-5-метил- β -L-арабінофурансилуридин (L-FMAU, клевудин), фамцикловір і/або пенцикловір). Винаходом охоплюються також всі пермутації цих комбінацій.

Методи діагностики

Антиген-зв'язувальні білки згідно з винаходом можуть застосовуватися в цілях діагностики для виявлення, діагнозу або моніторингу хвороб і/або станів, асоційованих з IL-17A або IL-17RA. Даним винаходом пропонується для виявлення наявності IL-17RA у зразку використовувати класичні імуногістологічні методи, відомі фахівцям у даній галузі (Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, vol 15 (Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., 1985, J. Cell. Biol. 101:976-985; Jalkanen et al., 1987, J. Cell Biol. 105:3087-3096). Виявляти наявність IL-17RA можна як *in vivo*, так і *in vitro*.

Запропоноване даним винаходом діагностичне застосування передбачає для виявлення експресії IL-17RA і зв'язування з ним лігандів використовувати антиген-зв'язувальні білки. При цьому для виявлення наявності IL-17RA можуть використовуватися, наприклад, методи імуноаналізу, такі як твердофазний імуноферментний аналіз (ELISA: enzyme linked immunosorbent assay) і радіоімуноаналіз (RIA: radioimmunoassay).

Для цілей діагностики антиген-зв'язувальний білок, як правило, мітять маркувальною групою, що піддається виявленню. Підходящими маркувальними групами є, наприклад: радіоізотопи та радіонукліди (такі як ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), флуоресцентні групи (такі як FITC, родамін, фосфор-лантаніди), ферментативні групи (наприклад, пероксидаза хрину, β -галактозидаза, люцифераза, лужна фосфатаза), хемілюмінесцентні групи, біотинілові групи, наперед визначені поліпептидні епітопи, що розпізнаються вторинним репортером (наприклад, спарені послідовності з лейциновою «застібкою-блискавкою», сайти зв'язування для вторинних антитіл, метал-зв'язувальні домени, епітопні мітки). У деяких варіантах здійснення винаходу маркувальна група зв'язується з антиген-зв'язувальним білком спейсерними групами різної довжини для зменшення можливих просторових перешкод. Фахівцям у даній галузі є відомими різноманітні методи мічення білків, підходящі для використання в даному винаході.

Один із аспектів даного винаходу стосується ідентифікації клітини або клітин, що експресують IL-17RA. В одному з варіантів втілення винаходу антиген-зв'язувальний білок мітять маркувальною групою і виявляють зв'язування міченого антиген-зв'язувального білка з IL-17RA. В іншому специфічному варіанті втілення виявляють зв'язування антиген-зв'язувального білка з IL-17RA *in vivo*. У ще одному специфічному варіанті втілення ізолюють антиген-зв'язувальний білок-IL-17RA і проводять вимірювання за допомогою добре відомих методів, описаних, наприклад, у (Harlow and Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor (ed) 1991 and periodic supplements); John E. Coligan, ed., 1993, Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sons).

Один із аспектів даного винаходу стосується виявлення наявності контрольної молекули, що конкурує з антиген-зв'язувальними білками згідно з винаходом за зв'язування з IL-17RA. В

одному з прикладів такого аналізу виміряють кількість вільного антиген-зв'язувального білка в розчині, що містить певну кількість IL-17RA при наявності контрольної молекули і без неї. При цьому збільшення кількості вільного антиген-зв'язувального білка (тобто антиген-зв'язувального білка, не зв'язаного з IL-17RA) буде вказувати на те, що контрольна молекула є здатною конкурувати з антиген-зв'язувальним білком за зв'язування з IL-17RA. Аналіз проводять таким чином: в одному варіанті маркувальною групою мітять антиген-зв'язувальний білок, а в іншому - контрольну молекулу і проводять вимірювання кількості вільної контрольної молекули при наявності та відсутності антиген-зв'язувального білка.

Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, застосування IL-17RA-антиген-зв'язувальні білків в аналізі *in vitro* в дослідницьких цілях, такі як інгібування продукування молекул, таких як, наприклад: IL-6, IL-8, CXCL1, CXCL2, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1 β , TNF α , RANK-L, LIF, PGE2, IL-12, MMP (наприклад, MMP3 і MMP9), GRO α , NO, і/або С-телопептид і т. п.) Антитіла анти-IL-17RA можуть застосовуватися, наприклад, для очистки IL-17RA-білків методом імуноафінної хроматографії.

Методи лікування: фармацевтичні препарати, шляхи введення

У деяких варіантах здійснення винаходу, пропонуються фармацевтичні складки, які містять терапевтично ефективну кількість одного чи множини антиген-зв'язувальних білків згідно з винаходом разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем, носієм, солюбілізатором, емульсифікатором, консервантом і/або ад'ювантом. Крім того, пропонуються методи лікування пацієнта шляхом уведення такого фармацевтичного складу. Під терміном "пацієнт" тут мається на увазі як людина, так і тварина, відмінна від людини.

Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися для зниження IL-17RA-активності. Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в лікуванні наслідків, симптомів і/або патології, асоційованих з IL-17RA-активністю. Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в методах інгібування зв'язування і/або передачі сигналів IL-17A і/або IL-17F на IL-17RA, які включають у себе постачання антиген-зв'язувального білка за даним винаходом до IL-17RA. У деяких варіантах здійснення винаходу антиген-зв'язувальний білок інгібує зв'язування з IL-17RA і/або передачу на нього сигналів IL-17A та IL-17F. В інших варіантах фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в методах інгібування зв'язування з IL-17RA і/або передачі на IL-17RA сигналів IL-17A, але не IL-17F. В інших варіантах здійснення винаходу фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в методах інгібування зв'язування з IL-17RA і/або передачі на IL-17RA сигналів IL-17F, але не IL-17A. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують IL-17A і/або IL-17F у зв'язуванні з IL-17RA або гетеромерним комплексом із IL-17RA та IL-17RC та їх активації. Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують IL-17A/IL-17F гетеромер у зв'язуванні з IL-17RA або з гетеромерним комплексом із IL-17RA та IL-17RC та їх активації. Цілом зрозуміло, що при вказуванні в тексті даного опису на інгібування IL-17A і/або IL-17F під цим мається на увазі також інгібування гетеромерів IL-17A та IL-17F. Аспектами даного винаходу є, в тому числі, антитіла, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA і частково чи повністю інгібують IL-17RA в утворенні гомомерного або гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, яким є, наприклад, комплекс IL-17RA-IL-17RC. Певними своїми аспектами даний винахід стосується, в тому числі, антитіл, які специфічно зв'язуються з людським IL-17RA і частково чи повністю інгібують IL-17RA в утворенні гомомерного або гетеромерного функціонального рецепторного комплексу, яким є, наприклад, комплекс IL-17RA/IL-17RC, та необов'язково інгібують IL-17A і/або IL-17F або гетеромер IL-17A/IL-17F у зв'язуванні з IL-17RA або з IL-17RA гетеромерним рецепторним комплексом.

Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в методах лікування наслідків, симптомів і/або патології, асоційованих з IL-17RA-активністю. Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в методах інгібування продукування поодинокі чи більше запальних цитокінів, хемокінів, матричної металопротеїнази або інших молекул, пов'язаних з активацією IL-17RA, де зазначені методи включають у себе введення пацієнту IL-17RA-антиген-зв'язувального білка. Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть використовуватися в методах інгібування продукування IL-6, IL-8, GM-CSF, NO, MMP, PGE2 RANKL і/або С-телопептиду і т.п.

Фармацевтичні складки, які містять один чи більше антиген-зв'язувальних білків, можуть

використовуватися для лікування хвороб і станів, включаючи такі, як запалення, автоімунна хвороба, запалення хрящів і/або руйнування кісток, артрит, ревматоїдний артрит, ювенільний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, олігосуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, полісуглобовий ювенільний ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит з системними проявами, ювенільний анкілозивний спондилоартрит, ювенільний ентеропатичний артрит, ювенільний реактивний артрит, ювенільний синдром Ретера, SEA синдром (синдром серонегативності, ентеропатії, артропатії), ювенільний дерматоміозит, ювенільний псоріатичний артрит, ювенільна склеродермія, ювенільний системний червоний вовчак, ювенільний васкуліт, олігосуглобовий ревматоїдний артрит, полісуглобовий ревматоїдний артрит, ревматоїдний артрит з системними проявами, анкілозивний спондилоартрит, ентеропатичний артрит, реактивний артрит, синдром Ретера, SEA синдром (синдром серонегативності, ентеропатії, артропатії), дерматоміозит, псоріатичний артрит, склеродермія, системний червоний вовчак, васкуліт, міоліт, поліміоліт, дерматоміоліт, остеоартрит, вузликовий поліартеріїт, грануломатоз Вегенера, артеріїт, ревматична поліміалгія, саркоїдоз, склеродермія, склероз, первинний жовчний склероз, склерозований холангіт, синдром Сьогрена, псоріаз, бляшковий псоріаз, краплеподібний псоріаз, інверсний псоріаз, пустульозний псоріаз, еритродермічний псоріаз, дерматит, атопічний дерматит, атеросклероз, звичайний вовчак, хвороба Стила (Still), системний червоний вовчак (SLE), міастенія гравіс, запальна хвороба кишечника (IBD), хвороба Крона (Crohn), виразковий коліт, глютеніт, множинний склероз (MS), астма, COPD, хвороба Гійєна-Барє (Guillain-Barre), цукровий діабет I типу, хвороба Грейвса (Graves), хвороба Адісона, феномен Рейно (Raynaud), автоімунний гепатит, GVHD і т. п.

У кращому варіанті прийнятними матеріалами препаратів є такі, які що є нетоксичними для реципієнтів у призначених дозах і концентраціях. У деяких специфічних варіантах запропоновані фармацевтичні складки містять терапевтично ефективну кількість IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків.

У деяких варіантах здійснення винаходу прийнятні матеріали фармацевтичних препаратів є переважно нетоксичними для реципієнтів у призначених дозах і концентраціях. У деяких варіантах здійснення винаходу фармацевтичний склад може містити матеріали фармацевтичного препарату для модифікування, підтримання та збереження, наприклад, рН, осмолярності, в'язкості, прозорості, кольору, ізотонічності, запаху, стерильності, стабільності, швидкості розчинення або вивільнення, адсорбції або проникнення складу. У таких варіантах підходящими матеріалами фармацевтичних препаратів можуть бути, наприклад: амінокислоти (такі як гліцин, глютамін, аспарагін, аргінін або лізин); антимікробні засоби; антиоксиданти (наприклад, аскорбінова кислота, сульфат натрію або гідросульфат натрію); буфери (наприклад, борат, бікарбонат, Tris-HCl, цитрати, фосфати та інші органічні кислоти); наповнювачі для надання об'єму (наприклад, маніт або гліцин); хелатні добавки (наприклад, етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA)); комплексоутворювачі (наприклад, кафеїн, полівінілпіролідон, бета-циклодекстрин або гідроксипропіл-бета-циклодекстрин); заповнювачі; моносахариди; дисахариди; та інші вуглеводи (наприклад, глюкоза, маноза або декстрини); білки (наприклад, сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни); барвники, коригенти смаку та запаху і розріджувачі; емульсифікатори; гідрофільні полімери (наприклад, полівінілпіролідон); низькомолекулярні поліпептиди; солетворні протиіони (наприклад, натрій); консерванти (наприклад, бензалконійхлорид, бензойна кислота, саліцилова кислота, тимерозал, фенол, метилпарабен, пропілпарабен, хлоргексидин, сорбінова кислота або перекис водню); розчинники (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь або поліетиленгліколь); цукрові спирти (наприклад, маніт або сорбіт); суспендувальні засоби; поверхнево-активні або змочувальні речовини (наприклад, блокспівполімери етилену та оксиду пропілену марки Pluronic, поліетиленгліколь (PEG), естери сорбіту, полісорбати, такі як полісорбат 20, полісорбат, тритон, триметамін, лецитин, холестерин, тилоксапал); засоби підвищення стабільності (наприклад, сахароза або сорбіт); засоби підвищення тонічності (наприклад, галоїди лужних металів, переважно - хлориди натрію або калію, маніт, сорбіт); постачальні носії; розріджувачі; ексципієнти і/або фармацевтичні ад'юванти (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed)), 1990, Mack Publishing Company).

У деяких варіантах здійснення винаходу оптимальний фармацевтичний склад визначається фахівцем у даній галузі відповідно, наприклад, до обраного шляху введення, формату постачання і бажаної дози, як описано, наприклад, у (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, supra). У деяких варіантах здійснення винаходу такі складки можуть впливати на фізичний стан, стабільність, швидкість вивільнення in vivo і швидкість кліренсу in vivo антиген-зв'язувальних білків згідно з винаходом. У деяких варіантах здійснення винаходу первинний носій у фармацевтичному складі може за своєю природою бути водним або неводним.

Наприклад, підходящим носієм може бути вода для ін'єкцій, фізіологічний розчин або штучний цереброспинальний флюїд, у разі потреби доповнений іншими матеріалами, які зазвичай використовуються у складах для парентерального введення. Типовими носіями є також нейтральний буферизований фізіологічний розчин або фізіологічний розчин, змішаний з сироватковим альбуміном. У деяких специфічних варіантах фармацевтичні складки згідно з винаходом містять Tris-буферний розчин з pH 7,0-8,5 або ацетатний буферний розчин з pH 4,0-5,5 і може, крім того, включати у себе сорбіт або його підходящий замінник. У деяких варіантах втілення даного винаходу складки IL-17RA-антиген-зв'язувального білка можуть готуватися для їх зберігання шляхом змішування обраного складу, який має бажаний ступінь чистоти з необов'язковими компонентами препарату (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, supra) у формі ліофілізованого коржа або водного розчину. Крім того, у деяких варіантах здійснення винаходу IL-17RA-антиген-зв'язувальний білковий продукт може готуватися у формі ліофілізату із застосуванням підходящих ексципієнтів, наприклад, сахарози.

Фармацевтичні складки за даним винаходом можуть готуватися для постачання парентеральним способом. В альтернативному варіанті запропоновані складки можуть готуватися для постачання шляхом інгаляції або травним шляхом, наприклад, перорально. Препарати з такими фармацевтично прийнятними складами можуть легко готуватися фахівцями в даній галузі.

Компоненти фармацевтичних складів у кращому варіанті є в концентраціях, прийнятних для обраного місця введення. У деяких варіантах здійснення винаходу для підтримання фізіологічного або трохи нижчого рівня pH складу використовують буферні розчини з pH, як правило, в інтервалі приблизно від 5 до 8.

У випадках парентерального введення терапевтичні складки, підходящі для застосування в даному винаході, можуть постачатися у формі безпірогенного, парентерально прийнятного водного розчину, який містить IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок у фармацевтично прийнятному носії. Особливо підходящим для парентеральних ін'єкцій носієм є стерильна дистильована вода, в котрій IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок є в стані стерильного, ізотонічного розчину, котрий у кращому варіанті є консервованим. У деяких варіантах здійснення винаходу бажана молекула входить до складу препарату разом з певним засобом, наприклад, мікросферами для ін'єкцій, біорозкладаними частками, полімерними сполуками (наприклад, полімолочною кислотою або полігліколевою кислотою), ліпосомними гранулами, які можуть забезпечувати регульоване або пролонговане вивільнення даного продукту, який може постачатися шляхом ін'єкції з уповільненим усмоктуванням. У деяких варіантах здійснення винаходу може використовуватися також гіалуронова кислота, що сприяє тривалому перебуванню продукту в кровообігу. У деяких варіантах здійснення винаходу для введення бажаного антиген-зв'язувального білка можуть використовуватися імплантаційні пристрої для постачання ліків.

Фармацевтичні складки за даним винаходом можуть готуватися в інгаляційній формі. У цих варіантах IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки входять до складу у формі сухого порошку для інгаляції. У специфічних варіантах інгаляційні розчини IL-17RA-антиген-зв'язувального білка можуть мати у своїх складах розпоршувальну речовину для створення аерозолів. У деяких варіантах здійснення винаходу розчини можуть розпоршуватися до стану туману. Легеневий спосіб уведення і підходящі для цього препарати описані більш докладно в міжнародній патентній заявці (PCT/US94/001875), включеній тут шляхом посилання. У цій заявці описаний спосіб постачання через легені хімічно модифікованих білків. Крім того, запропоновані препарати можуть вводитися пероральним шляхом. IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки для такого способу введення можуть готуватися в препаратах як з носіями, так і без носіїв, які зазвичай використовуються у твердих лікарських формах - таблетках і капсулах. У деяких варіантах здійснення винаходу така капсула може бути розрахована на вивільнення активної частини препарату в певному місці шлунково-кишкового тракту, коли біодоступність цієї частини буде максимальною, а пресистемне розкладання - зведене до мінімуму. Для полегшення поглинання IL-17RA-антиген-зв'язувального білка до препарату можуть входити додаткові допоміжні засоби. Можуть використовуватися також розріджувачі, коригенти смаку та запаху, низькоплавкий віск, олії, мастила, суспендувальні засоби, дезінтегратори таблеток і сполучні.

Фармацевтичний склад за даним винаходом у кращому варіанті містить ефективну кількість одного або множини IL-17RA-антиген-зв'язувальних білків у суміші з нетоксичними ексципієнтами, підходящими для виготовлення таблеток. Шляхом розчиняння таких таблеток у стерильній воді або іншому підходящому носії можуть готуватися розчини в одиничній лікарській формі. Підходящими ексципієнтами є, наприклад: інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат або бікарбонат натрію, лактоза або фосфат кальцію; сполучні речовини, такі як

крохмаль, желатин або гумірабік; змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк тощо.

Можуть готуватися також інші фармацевтичні складки, які є цілком очевидними для фахівців у даній галузі. Це є, наприклад, препарати, в котрих IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки готують у розрахунку на пролонговане або регульоване постачання. Добре відомими є також форми різноманітних інших типів препаратів пролонгованого або регульованого постачання, такі як ліпосомні носії, мікрочастки або пористі гранули, що піддаються біорозкладанню, ін'єкції речовин уповільненого всмоктування; деякі із них, а саме пористі полімерні мікрочастки для постачання фармацевтичних складів регульованого вивільнення, описані, наприклад, в міжнародній патентній заявці (PCT/US93/00829), включеній тут шляхом посилання. Препаратами пролонгованого вивільнення можуть бути, наприклад, напівпроникні полімерні матриці у вигляді формованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Матриці для пролонгованого вивільнення можуть виготовлятися із: полієстерів, гідрогелів, поліактидів тощо і описані, наприклад, в патентні США (U.S. Patent No. 3,773,919) та в публікації європейської патентної заявки (European Patent Application Publication No. EP 058481), включених тут шляхом посилання; співполімерів L-глутамінової кислоти і гамма-етил-L-глутамату (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556); полі(2-гідроксиетил-інетакрилату (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105); етиленвінілацетату (Langer et al., 1981, supra) та полі-D(-)-3-гідроксимаєляної кислоти (European Patent Application Publication No. EP 133,988). Складки пролонгованого вивільнення можуть мати також форму ліпосом, приготованих будь-яким відомим методом, як описно, наприклад, в (Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; European Patent Application Publication Nos. EP 036,676; EP 088,046, EP 143,949), включених тут шляхом посилання.

Фармацевтичні складки, використовувані для введення *in vivo*, постачаються, як правило, у формі стерильних препаратів. Стерилізація може здійснюватися шляхом перепускання через стерильні фільтрувальні мембрани. Коли склад є ліофілізованим, стерилізація шляхом фільтрування може проводитися перед або після ліофілізації і відновлення. Складки для парентерального введення можуть зберігатися в ліофілізованій формі або в розчині. Парентеральні складки у загальному випадку поміщають в контейнери з входом для стерильного доступу, наприклад, мішечки для внутрішньовенного розчину або пляшечки з кришкою, крізь яку може проходити гіпотермічна голка для ін'єкцій.

Варіантами здійснення даного винаходу є, в тому числі, препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка які самобуферизуються. Такі препарати можуть застосовуватися як фармацевтичні складки та описані в міжнародній патентній заявці (WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599)), включеній тут в усій її повноті шляхом посилання. В одному з варіантів пропонуються препарати, що самобуферизуються, які містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, у котрому загальна концентрація солі є меншою 150 мМ.

Деякими варіантами втілення винаходу є препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються і, поряд з IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком, містять один чи більше поліолів і/або одну чи більше поверхнево-активних речовин. Одним із таких варіантів є препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, у котрому загальна концентрація солі є меншою 150 мМ, і поряд з ним - один чи більше ексципієнтів, включаючи наприклад, фармацевтично прийнятні солі; засоби осмотичного врівноважування (тонізатори); поверхнево-активні речовини, поліолі, анти-оксиданти; антибіотики; протигрибкові засоби; наповнювачі; ліопротектори; анти-спінювальні добавки; желатні добавки; консерванти; барвники; і знеболювальні засоби. В одному з варіантів пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються і, поряд з IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком, містять один чи більше інших фармацевтично активних засобів.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок має буферну здатність на одиницю об'єму та одиницю pH щонайменше приблизно 2,0, або 3,0, або 4,0, або 5,0, або 6,50, або 8,00, або 10,0, або 15,0, або 20,0, або 30,0, або 40,0, або 50,0, або 75,0, або 100, або 125, або 150, або 200, або 250, або 300, або 350, або 400, або 500, або 700, або 1,000, або 1,500, або 2,000, або 2,500, або 3,000, або 4,000, або 5,000 мМ натріяацетатного буферного розчину в чистій воді в інтервалі значень pH 5,0 - 4,0, або pH 5,0 - 5,5, або щонайменше 2,0 мМ, або щонайменше 3,0 мМ, або щонайменше 4,0 мМ, або щонайменше 5,0 мМ, або щонайменше 7,5 мМ, або щонайменше 10 мМ, або щонайменше 20 мМ.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-

зв'язувального білка, які самобуферизуються, де буферна здатність складу, за винятком буферної здатності білка, становить на одиницю об'єму та одинцю рН складу не більше, ніж здатність 1,0 або 1,5, або 2,0, або 3,0, або 4,0, або 5,0 мМ натрійацетатного буферного розчину в чистій воді в інтервалі рН 4,0-5,0, або рН 5,0-5,5, або необов'язково - менше, ніж здатність 1,0

5 мМ, необов'язково - менше, ніж здатність 2,0 мМ, необов'язково - менше, ніж здатність 2,5 мМ, необов'язково - менше, ніж здатність 3,0 мМ і необов'язково - менше, ніж здатність 5,0 мМ зазначеного розчину.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де в інтервалі плюс-мінус 1 одиниця рН відносно величини рН препарату буферна здатність IL-17RA-антиген-зв'язувального білка складає щонайменше приблизно: 1,00, або 1,50, або 1,63, або 2,00, або 3,00, або 4,00, або 5,00, або 6,50, або 8,00, або 10,0, або 15,0, або 20,0, або 30,0, або 40,0, або 50,0, або 75,0, або 100, або 125, або 150, або 200, або 250, або 300, або 350, або 400, або 500, або 700, або 1,000, або 1,500, або 2,000, або 2,500, або 3,000, або 4,000, або 5,000

15 мекв. на літр на одиницю рН, необов'язково - щонайменше приблизно 1,00, необов'язково - щонайменше приблизно 1,50, необов'язково - щонайменше приблизно 1,63, необов'язково - щонайменше приблизно 2,00, необов'язково - щонайменше приблизно 3,00, необов'язково - щонайменше приблизно 5,0, необов'язково - щонайменше приблизно 10,0 і необов'язково - щонайменше приблизно 20,0. В одному з варіантів пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де в інтервалі плюс-мінус 1 одиниця рН відносно величини рН препарату буферна здатність, за винятком буферної здатності IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, складає на одиницю об'єму на одиницю рН препарату не більше, ніж здатність 0,50, або 1,00, або 1,50, або 2,00, або 3,00, або 4,00, або 5,00, або 6,50, або 8,00, або 10,0, або 20,0, або 25,0 мМ натрійацетатного

20 буферного розчину в чистій воді в інтервалі рН 5,0-4,0, або рН 5,0-5,5.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де в інтервалі плюс-мінус 1 одиниця рН відносно бажаної величини рН білок забезпечує щонайменше приблизно 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% або

30 99,5% буферної здатності препарату, і необов'язково - щонайменше приблизно 75%, необов'язково - щонайменше приблизно 85%, необов'язково - щонайменше приблизно 90%, необов'язково - щонайменше приблизно 95%, необов'язково - щонайменше приблизно 99% буферної здатності препарату.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де концентрація IL-17RA-антиген-зв'язувального білка лежить в інтервалі приблизно: 20 - 400, або 20 - 300, або 20 - 250, або 20 - 200, або 20 - 150 мг/мл, і необов'язково - в інтервалі приблизно 20 - 400 мг/мл, необов'язково - в інтервалі приблизно 20 - 250 і необов'язково - в інтервалі приблизно 20 - 150 мг/мл.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де величина рН підтримується буферною дією IL-17RA-антиген-зв'язувального білка в інтервалі приблизно: 3,5 - 8,0, або 4,0 - 6,0, або 4,0 - 5,5, або 4,0 - 5,0, і необов'язково - в інтервалі приблизно 3,5 - 8,0, і необов'язково - в інтервалі приблизно 4,0 - 5,5.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де концентрація солі складає менше: 150 мМ, або 125 мМ, або 100 мМ, або 75 мМ, або 50 мМ, або 25 мМ, і необов'язково 150 мМ, необов'язково 125 мМ, необов'язково 100 мМ, необов'язково 75 мМ, необов'язково 50 мМ і необов'язково 25 мМ.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок та один чи більше із таких компонентів: фармацевтично прийнятні солі; поліолі; поверхнево-активні речовини; засоби осмотичного врівноважування; тонізатори; анти-оксиданти; антибіотики; протигрибкові засоби; наповнювачі; ліопротектори; анти-спінювальні добавки;

55 хелатні добавки; консерванти; барвники; знеболювальні засоби; або додаткові фармацевтичні засоби.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок та один чи більше фармацевтично прийнятних поліолів у кількості, що є гіпотонічною, ізотонічною або гіпертонічною, у кращому варіанті - приблизно ізотонічною, а в особливо

кращому варіанті - ізотонічною, такі як, наприклад, будь-який один чи більше із сорбіту, маніту, сахарози, трегалози або гліцерину, і необов'язково - приблизно 5% сорбіту, 5% маніту, 9% сахарози, 9% трегалози або 2,5% гліцерину.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок і, крім того, - поверхнево-активну речовину, якою у кращому варіанті є одна чи більше із таких речовин: полісорбат 20, полісорбат 80, інші сорбітани жирних кислот, поліетоксилати і полоксамер 188, у кращому варіанті - полісорбат 20, або полісорбат 80, і необов'язково - приблизно від 0,001 до 0,1% полісорбату 20, або полісорбату 80, і необов'язково - приблизно від 0,002 до 0,02% полісорбату 20, або полісорбату 80, або необов'язково - від 0,002 до 0,02% полісорбату 20 або полісорбату 80.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де препарат є стерильним і підходящим для лікування людей і тварин.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок і розчинник, де IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок має буферну здатність на одиницю об'єму на одиницю pH, яка є щонайменше здатністю 4,0 мМ натрійацетату у воді в інтервалі pH 4,0 - 5,0, або pH 5,0 - 5,5, де буферна здатність на одиницю об'єму препарату, за винятком IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, є не більшою буферної здатності 2,0 мМ натрійацетату у воді в тих же інтервалах і в кращому варіанті - визначеною таким самим шляхом.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок і розчинник, де при pH препарату буферна здатність білка є щонайменше 1,63 мекв. на літр для зміни pH препарату плюс-мінус 1 одиниця pH, де буферна здатність препарату, за винятком буферної здатності білка, не перевищує 0,81 мекв. на літр при pH препарату для зміни pH плюс-мінус 1 одиниця pH.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, що містять IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, де препарат є у формі ліофілізату, який після його відновлення дає препарат, який відповідає всьому викладеному вище і нижче.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонуються препарати IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, в наборі, що містить одну чи більше пляшечок з препаратом IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, який самобуферизується, або ліофілізатом препарату IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, який самобуферизується, відповідно до всіх викладених вище і нижче інструкцій стосовно його вживання.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонується процес виготовлення препарату IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, який самобуферизується, або його ліофілізату відповідно до всього викладеного вище і нижче, де зазначений процес включає у себе видалення залишкового буферного розчину за допомогою протиіону.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонується процес виготовлення препарату IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, який самобуферизується, або його ліофілізату відповідно до всього викладеного вище і нижче, де зазначений процес включає у себе видалення залишкового буферного розчину при наявності протиіону за допомогою будь-чого одного чи більше із такого: хроматографії, діалізу і/або тангенціальної проточної фільтрації.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонується процес виготовлення препарату IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, який самобуферизується, або його ліофілізату відповідно до всього викладеного вище і нижче, де зазначений процес включає у себе видалення залишкового буферного розчину за допомогою тангенціальної проточної фільтрації.

В одному з варіантів втілення винаходу пропонується процес виготовлення препарату IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, який самобуферизується, або його ліофілізату відповідно до всього викладеного вище і нижче, де зазначений процес включає у себе стадію діалізу проти розчину при величині pH нижче pH препарату і, в разі потреби, регулювання pH після цього шляхом додавання розбавленої кислоти або розбавленої основи.

Як зазначалося вище, в деяких варіантах втілення винаходу пропонуються складі IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які самобуферизуються, і зокрема фармацевтичні складі IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, які, окрім IL-17RA-антиген-зв'язувального білка, містять один чи більше ексципієнтів, наприклад, таких як з метою ілюстрації описані в даному розділі та в інших розділах даного опису. Ексципієнти можуть застосовуватися в даному винаході у найрізноманітніших цілях, наприклад, для регулювання фізичних, хімічних або біологічних

властивостей препаратів, зокрема в'язкості, і/або процесів за даним винаходом для підвищення ефективності і/або для підвищення стійкості таких препаратів і процесів до деградації і погіршення внаслідок, наприклад, напруг, що виникають під час виготовлення, транспортування, зберігання, готування перед вживанням, введення і після нього.

- 5 В літературі є чимало інформації стосовно стабілізації білків і матеріалів складів, а також стосовно методів, які можуть для цього використовуватися, див., наприклад, публікації (Arakawa et al., "Solvent interaction in pharmaceutical formulations" (Взаємодія з розчинником у фармацевтичних препаратах) Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution" (Фізична стабілізація білків у водному розчині) in: Rational design of stable protein препараты: theory and practice, Carpenter and Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology) 13: 61-84 (2002) і Randolph et al., "Surfactant-protein interactions," (Взаємодія між поверхнево-активними речовинами і білком) Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002)), включені тут в усій їхній повноті шляхом посилання, зокрема в тому, що стосується екципієнтів і процесів, використовуваних у готуванні білкових препаратів, що
- 10 самобуферизуються, відповідно до даного винаходу, і особливо в тому, що стосується білкових фармацевтичних продуктів і процесів, використовуваних у ветеринарії і/або медицині.
- 15

У Табл. 3 перелічені різноманітні екципієнти, які є підходящими для застосування в даному винаході і більш докладно описані нижче.

Таблиця 3

Типи екципієнтів та їхні функції

Тип	Функція	
	Рідини	Ліофілізати
Тонізатори і Стабілізатори	Надають ізотонічності препарату, підходящому для ін'єкцій. Наприклад: поліолі, солі та амінокислоти. Допомагають підтримувати білок у більш компактному стані (поліолі). Мінімізують електростатичну взаємодію між білками в розчині (солі).	До числа стабілізаторів входять кріо- і ліопротектори. Приклади: поліолі, цукри і полімери. Кріопротектори захищають білки від напруг при заморожуванні. Ліопротектори стабілізують білки у ліофілізованому стані .
Наповнювачі для надання об'єму	Не використовуються.	Використовуються для надання продукту приємного вигляду і запобігання його викиданню. Надають ліофілізованому коржю структурної міцності. Приклади: маніт і гліцин.
Поверхнево-активні речовини	Відвертають і регулюють агрегування, утворення часток і поверхневу адсорбцію ліків. Наприклад, полісорбати 20 і 80.	Використовуються, якщо під час процесу ліофілізації має місце агрегування. Можуть служити для зменшення часу відновлення. Приклади: полісорбати 20 і 80.
Анти-оксиданти	Регулюють окислювання білків.	Зазвичай не використовуються, молекулярні реакції в ліофілізованих коржах є значною мірою загальмованими.
Іони металів і хелатні засоби	Специфічний іон металу вводять у рідкий препарат лише як кофактор. Двовалентні катіони, такі як цинк і магній використовуються у суспензійних препаратах. Хелатні добавки використовуються для інгібування реакцій, що каталізуються іонами важких металів.	Можуть використовуватися, якщо специфічний іон металу вводиться лише як кофактор. Хелатні добавки в загальному випадку в ліофілізованих препаратах не потребуються.

Консерванти	Є важливими особливо для багатодозових препаратів. Захищають від мікробного росту. Приклад: бензиловий спирт.	Лише для багатодозових препаратів. Забезпечують захист від мікробного росту у препараті. Зазвичай вводяться у відновний розріджувач (наприклад, bWFI)
-------------	---	---

Солі можуть використовуватися відповідно до деяких варіантів втілення даного винаходу, наприклад, для регулювання іонної сили і/або ізотонічності препарату, що самобуферизується, і/або для поліпшення розчинності і/або фізичної стабільності білка, що самобуферизується, або іншого інгредієнта білкового складу, що самобуферизується, відповідно до даного винаходу.

Добре відомо, що іони можуть стабілізувати нативний стан білків шляхом зв'язування з зарядженими залишками на поверхні білка та шляхом екранування заряджених і полярних груп у білку та зниження напруги їхньої електростатичної взаємодії, взаємодії притягання та відштовхування. Іони можуть також стабілізувати денатурований стан білка шляхом його зв'язування з, особливо, денатурованими пептидними зв'язками (-CONH) білка. Крім того, іонна взаємодія з зарядженими і полярними групами у білку може також зменшувати міжмолекулярні електростатичні взаємодії і тим самим відвертати або зменшувати агрегування і нерозчинність білка.

Вплив іонних речовин на білки може бути дуже різним. Було розроблено декілька класифікацій поділу на категорії іонів та їхньої дії на білки, які (класифікації) можуть застосовуватися у готуванні білкових складів, що самобуферизуються, відповідно до даного винаходу. Однією із них є ряди Хофмайстера (Hofmeister), в котрих іонні і полярні неіонні розчини вишикувані за їхньою дією на конформаційну стабільність білків у розчині. Стабілізуювальні розчини одержали назву "космотропних", а дестабілізуювальні - хаотропних. Космотропи зазвичай використовуються з високими концентраціями (наприклад, >1 молярного сульфату амонію) для преципітації білків із розчину ("висолювання"). Хаотропи зазвичай використовуються для денатурації і/або солюбілізації білків ("всолювання"). Відносною ефективністю іонів у "всолюванні" і "висолюванні" визначається їхнє положення в рядах Хофмайстера.

Окрім їхніх позитивних якостей і недоліків (описаних вище), солі є ефективними у зниженні в'язкості білкових препаратів і можуть для цих цілей застосовуватися в даному винаході.

Для підтримування ізотонічності у парентеральному препараті згідно з кращими варіантами здійснення даного винаходу, поліпшення розчинності і/або стабільності білків, поліпшення характеристик в'язкості, уникнення шкідливого впливу солі на стабільність білків та їх агрегування і для запобігання опосередкованої солями деградації білків, концентрація солей у препаратах, що самобуферизуються, відповідно до різноманітних кращих варіантів за даним винаходом повинна бути меншою 150 мМ (для одновалентних іонів) і 150 мекв./літр для багатовалентних іонів. З цього погляду, в особливо кращих варіантах втілення даного винаходу загальна концентрація солі лежить в інтервалі приблизно від 75 мекв./л до 140 мекв./л.

Вільні амінокислоти можуть застосовуватися в IL-17RA-антиген-зв'язувальних білкових препаратах, що самобуферизуються, відповідно до різноманітних варіантів втілення даного винаходу як наповнювачі, стабілізатори та антиоксиданти, а також в інших звичайних для них цілях. Проте, амінокислоти у складі IL-17RA-антиген-зв'язувальних білкових препаратах, що самобуферизуються, не справляють буферної дії. У зв'язку з цим ті амінокислоти, які мають значну буферну здатність, або взагалі не використовуються при будь-якій величині рН в колі якої вони володіють значною буферною активністю, або використовуються в низьких концентраціях, внаслідок чого їхня буферна здатність у препараті є незначною. Це особливо стосується гістидину та інших амінокислот, які зазвичай використовуються у фармацевтичних препаратах як буфери.

В додаток до вищевикладеного, для стабілізації білків у препараті можуть застосовуватися лізин, пролін, серин та аланін. Гліцин є ефективним у ліофілізації для забезпечення правильних властивостей і структури коржа. Аргінін може бути корисним в інгібуванні агрегування білків як у рідких, так і в ліофілізованих препаратах. Метіонін є ефективним антиоксидантом.

Поліолями можуть служити цукри, наприклад, маніт, сахароза і сорбіт, та багатоатомні спирти, такі як, наприклад, гліцерин і пропіленгліколь і, в цілях, що тут розглядаються, - поліетиленгліколь (PEG) і споріднені з ним речовини. Поліолі є космотропними. Вони є ефективними стабілізаторами як у рідких, так і в ліофілізованих препаратах для захисту білків від процесів фізичної і хімічної деградації. Поліолі можуть використовуватися також для регулювання тонічності препаратів.

Одним із поліолів, підходящих для використання в певних варіантах втілення даного

винаходу, є маніт, який зазвичай використовують для забезпечення структурної стабільності коржа в ліофілізованих препаратах. Він надає коржу структурної стійкості і в загальному випадку використовується разом з ліопротектором, наприклад, сахарозою. Сорбіт і сахароза є одними з кращих засобів регулювання тоничності, а також можуть служити стабілізаторами для захисту від напруг заморожування та розморожування під час транспортування або під час готування об'ємних препаратів у виробничому процесі. Відновні цукри (що містять вільні альдегідні або кетонів групи), такі як глюкоза і лактоза, можуть гліколювати поверхневі лізінові та аргінінові залишки. Отже, в загальному випадку вони не належать до кращих поліолів у застосуванні відповідно до даного винаходу. Крім того, цукри, що утворюють такі хімічно активні речовини, наприклад сахароза, котра гідролізується в кислих умовах на фруктозу і глюкозу і після цього викликає гліколювання, з цього погляду також не є серед кращих амінокислот згідно з даним винаходом. PEG може використовуватися для стабілізації білків і як кріопротектор, а отже може застосовуватися в цих цілях у даному винаході, як це має місце в Recombinate®.

У деяких варіантах втілення IL-17RA-антиген-зв'язувальних білкових препаратів, що самобуферизуються вони містять поверхнево-активні речовини. Білкові молекули можуть бути чутливими до адсорбції на поверхнях, до денатурації, а отже і до агрегування на поверхнях поділу повітря-рідина, тверде тіло-рідина і рідина-рідина. Ці ефекти у загальному випадку є в обернено-пропорційній залежності до концентрації білка. Ці шкідливі взаємодії у загальному випадку є в обернено-пропорційній залежності до концентрації білка і, як правило, загострюються в умовах механічного руху, наприклад, при завантажувально-розвантажувальних операціях і маніпулюванні продуктом.

Поверхнево-активні речовини зазвичай використовуються для відвертання, мінімізації або зниження поверхневої адсорбції. З цього погляду поверхнево-активними речовинами, підходящими для використання в даному винаході є, наприклад, полісорбат 20, полісорбат 80, інші сорбітанполіетоксилати жирних кислот і полоксамер 188.

Поверхнево-активні речовини зазвичай використовуються також для регулювання конформаційної стабільності білків. Використання поверхнево-активних речовин у цьому відношенні протеїн-специфічним, оскільки будь-яка певна поверхнево-активна речовина як правило стабілізує одні білки і дестабілізує інші.

Полісорбати є чутливими до окисної деградації і часто у стані їх постачання містять пероксиди в кількостях, достатньо великих, щоб викликати окислювання бічних ланцюгів залишків у білках, і особливо метіоніну. У зв'язку з цим, полісорбати слід використовувати обережно і в їхніх найнижчих ефективних концентраціях. З цього погляду полісорбати являють собою типовий приклад для загального правила про те, що ексципієнти слід використовувати в їхніх найнижчих ефективних концентраціях.

У деяких варіантах втілення IL-17RA-антиген-зв'язувальних білкових препаратів, що самобуферизуються, ці препарати містять один чи більше антиоксидантів. Шкідливому окислюванню білків до певної міри можна запобігти у фармацевтичних препаратах шляхом підтримання відповідних рівнів навколишнього кисню і температури та оберігання препаратів від потрапляння на них світла. Антиоксиданти в ексципієнтах можуть застосовуватися також для запобігання окисній деградації білків. Підходящими з цього погляду антиоксидантами є відновлювальні засоби, поглиначі кисню на основі безкисневих радикалів і хелатні добавки. Антиоксиданти для застосування в терапевтичних білкових препаратах відповідно до даного винаходу в кращому варіанті є розчинними у воді і зберігають свою активність протягом всього терміну їх складування після виготовлення препарату. З цього погляду кращим антиоксидантом для запропонованих препаратів є EDTA, який може застосовуватися в даному винаході багато в чому так само, як він використовувався у препаратах кислотного фактора росту фібробластів і в таких продуктах, як Kineret® та Ontak®.

Антиоксиданти можуть пошкоджувати білки. Наприклад, відновлювальні засоби і, зокрема, такі як глутатіон, можуть розривати міжмолекулярні дисульфідні зв'язки. Таким чином, антиоксиданти для застосування в даному винаході вибираються поряд з іншим таким чином, щоб уникнути або в достатній мірі зменшити імовірність самоушкодження білків у препараті.

Препарати відповідно до даного винаходу можуть включати до свого складу іони металів, що є кофакторами білків і є необхідними для утворення білкових координаційних комплексів; це є, наприклад, цинк, потрібний для утворення певних інсулінових суспензій. Іони металів можуть також інгібувати деякі процеси, що деградує білки. Проте, іони металів можуть також каталізувати фізичні і хімічні процеси, що руйнують білки.

Іони магнію (10 - 120 мМ) можуть застосовуватися для інгібування ізомеризації аспартанової кислоти на ізоаспартанову кислоту. Іони Ca^{+2} (до 100 мМ) можуть підвищувати стабільність людської дезоксирибонуклеази (rhДНКаз, Pulmozyme®). Проте іони Mg^{+2} , Mn^{+2} і Zn^{+2} можуть

дестабілізувати rhДНКазу). Подібним чином іони Ca^{+2} і Sr^{+2} можуть стабілізувати фактор VIII, який може дестабілізуватися іонами Mg^{+2} , Mn^{+2} і Zn^{+2} , Cu^{+2} і Fe^{+2} , а його агрегування можуть збільшувати іони Al^{+3} .

У деяких варіантах втілення винаходу IL-17RA-антиген-зв'язувальні білкові препарати, що самобуферизуються, містять, крім того, один чи більше консервантів. Консерванти є необхідними в багатодозових парентеральних препаратах, для котрих передбачається більше одного видобувань із одного і того ж контейнера. Головною функцією консервантів є інгібування мікробного росту і забезпечення стерильності продукту протягом терміну його складування або терміну вживання лікувального виробу. До числа звичайно використовуваних для цього консервантів входять бензиловий спирт, фенол і m-крезол. Хоча консерванти мають довгу історію їх використання з низькомолекулярними парентеральними ліками, розробки білкових препаратів, до складу яких входять консерванти, може бути перспективною. Консерванти майже завжди чинять дестабілізуючу дію (агрегація) на білки, і це стало головним фактором обмеження їх застосування в багатодозових білкових препаратах. Дотепер більшість білкових ліків розробляли лише в розрахунку на разове вживання. Проте, коли є можливими багатодозові препарати, вони дають додаткову перевагу в тому, що є більш вигідними для пацієнта і мають підвищену придатність для продажу. Хорошим прикладом цього є препарат людського гормону росту (hGH), де розробки препаратів, захищених консервантами, привели до промислового виготовлення більш вигідного у вживанні, багатодозового приладу у формі ручки з препаратами для ін'єкцій. Сьогодні у продаж надходять щонайменше чотири таких прилади, що містять захищені консервантами препарати hGH-гормону: Norditropin® (рідина, Novo Nordisk), Nutropin AQ® (рідина, Genentech) і Genotropin (ліофілізований, двокамерний патрон, Pharmacia & Upjohn), які містять фенол, і прилад Somatrop® (Eli Lilly), до складу якого входить m-крезол.

При складанні і розробці захищених консервантами лікарських форм потрібно розглядати декілька аспектів. Ефективна концентрація консерванту в лікувальному продукті повинна бути оптимізованою. Для цього потребується проводити випробування даного консерванту в лікарській формі в інтервалах концентрації, що підтверджують антимікробну ефективність без зниження стабільності білка. Наприклад, при розробці рідинного препарату для рецептора інтерлейкіну-1 (I типу) були успішно добрані три консерванти методом диференціальної сканувальної калориметрії (DSC: differential scanning calorimetry). Добрані консерванти були вишикувані в ряд по рангу на основі їхнього впливу на стабільність в концентраціях, які зазвичай застосовуються в промислових продуктах.

Як і слід було очікувати, рідинні препарати з консервантами є більш перспективними, ніж ліофілізовані препарати. Продукти, висушені заморожуванням, можна ліофілізувати без консервантів і безпосередньо перед вживанням відновити розчинником, що містить консервант. Це скорочує час, протягом якого консервант перебуває в контакті з білком, значно знижуючи ризики виникнення пов'язаної з цим нестабільності. У рідинних препаратах ефективність консерванту і стабільність повинні підтримуватися протягом всього терміну складування продукту (приблизно від 18 до 24 місяців). При цьому слід зауважити, що ефективність консерванту повинна бути продемонстрована в кінцевому препараті, який містить активні ліки і всі ексципієнти.

IL-17RA-антиген-зв'язувальні білкові препарати, що самобуферизуються, у загальному випадку розраховуються поряд з іншим на специфічні шляхи і способи введення, на специфічні дози введення і частоту введення, на специфічні способи лікування специфічних хвороб у певних діапазонах біодоступності та стійкості.

Таким чином, дані препарати можуть проектуватися відповідно до даного винаходу для постачання будь-яким підходящим шляхом, включаючи наприклад пероральний, вушний, очний, ректальний і вагінальний шляхи, а також парентеральний спосіб введення, включаючи внутрішньовенні та внутрішньоартеріальні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції і підшкірні ін'єкції.

Склади відповідно до даного винаходу можуть виготовлятися за допомогою добре відомих, звичайних методів, що використовуються при виготовленні, готуванні складів і вживанні білків, і зокрема - фармацевтичних білків. З цього погляду в деяких кращих варіантах численних аспектів даного винаходу методи готування складів включають у себе використання протиіонів для видалення залишкових буферних засобів. Використовуваний тут термін „протиіон” означає будь-який полярний або заряджений компонент, дія якого спрямована на заміщення ним буферного розчину зі складу під час готування останнього. Протиіонами, підходящими для застосування в цих цілях, можуть бути, наприклад, гліцин, хлорид, сульфат і фосфат. У цьому сенсі термін „протиіон” означає майже те саме, що і заміщувальний іон.

Залишкові буферні засоби можуть видалятися за допомогою протиіонів при застосуванні

підходящих добре відомих методів, включаючи наприклад, стандартні методи діалізу і високопродуктивні методи дифузії крізь мембрану, такі як тангенціальна проточна фільтрація. Процеси видалення залишкового буфера за допомогою протиіона можуть у деяких випадках проводитися також за допомогою гель-хроматографії.

У деяких кращих варіантах, що стосуються розглянутої вище операції, склади відповідно до даного винаходу готують за допомогою процесу, до якого залучається діаліз проти безбуферного розчину при рН нижче рН препарату, який містив білок, що самобуферизується. В особливо кращих варіантах за даним винаходом безбуферний розчин у такому процесі містить протиіони, котрими зокрема є такі, що полегшують видалення залишкового буфера і не чинять шкідливого впливу на білок, що самобуферизується, або на склад, котрий цей білок містить. В інших особливо кращих варіантах за даним винаходом у даному процесі після діалізу величину рН препарату встановлюють на бажаний рівень за допомогою розбавленої кислоти або розбавленої основи.

У деяких особливо кращих варіантах цього аспекту склади відповідно до даного винаходу готують за допомогою процесу, до котрого залучається тангенціальна проточна фільтрація проти безбуферного розчину при рН нижче рівня рН препарату, який містить білок, що самобуферизується. В особливо кращих варіантах за даним винаходом у цьому аспекті безбуферний розчин містить протиіони, і зокрема ті, що полегшують видалення залишкового буфера і при цьому не чинять шкідливого впливу на білок, що самобуферизується, або на препарат, що такий білок містить. У ще кращих варіантах у даному аспекті після діалізу величину рН препарату встановлюють на бажаний рівень за допомогою розбавленої кислоти або розбавленої основи.

Коли фармацевтичний склад приготовано, його можна зберігати у стерильних пляшечках у формі розчину, суспензії, гелю, емульсії, твердого тіла, кристалу або у формі дегідрованого або ліофілізованого порошку. Такі препарати можуть зберігатися як у готовій до вживання формі, так і у формі (наприклад, ліофілізований), що відновлюється безпосередньо перед введенням. Винаходом передбачені також набори для виготовлення односторових одиниць введення. Набори згідно з даним винаходом можуть містити кожний перший контейнер з висушеним білком і другий контейнер з водним препаратом. У деяких варіантах втілення даного винаходу запропоновані набори містять однокамерні і багатокамерні заповнені шприци (наприклад, шприци для рідин і ліошприци).

Терапевтично ефективна кількість призначеного для введення фармацевтичного складу, що містить IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, залежить, наприклад, від терапевтичного контексту та поставлених цілей. Для фахівця у даній галузі цілком зрозуміло, що підходящі лікування рівні доз залежать частково від молекули, що постачається, від показань, відповідно до котрих використовується даний IL-17RA-антиген-зв'язувальний білок, від шляху введення і розмірів (маси тіла, поверхні тіла або розмірів органу) і/або від стану (віку і загального стану здоров'я) пацієнта. У деяких варіантах здійснення винаходу клінічний лікар може титрувати дозування і змінювати шлях введення для одержання оптимального терапевтичного ефекту. Типові дози можуть лежати в інтервалі приблизно від 0,1 мкг/кг до 30 мг/кг чи більше в залежності від факторів, згаданих вище. У специфічних варіантах дози можуть лежати в інтервалі приблизно від 0,1 мкг/кг до 30 мг/кг і необов'язково - приблизно від 1 мкг/кг до 30 мг/кг або приблизно від 10 мкг/кг до 5 мг/кг).

Частота введення доз залежить від фармакокінетичних параметрів конкретного IL-17RA-антиген-зв'язувального білка у використовуваному препараті. Як правило, клінічний лікар проводить введення даного складу доти, поки загальна доза не досягне тої, що дає бажаний ефект. Таким чином, даний склад може вводитися однією дозою або двома чи більше дозами (які можуть містити або не містити однакову кількість бажаної молекули) впродовж потрібного часу або шляхом безперервної інфузії через імплантаційний прилад чи катетер. Подальше уточнення відповідної дози здійснюється рутинним чином фахівцями у даній галузі і лежить у сфері завдань, рутинно вирішуваних ними. Підходящі дози можуть визначатися за результатами спостережень реакції пацієнта на введені дози. У деяких варіантах здійснення винаходу запропоновані антиген-зв'язувальні білки можуть вводитися пацієнтам протягом подовженого часу. Постійне введення антиген-зв'язувального білка за даним винаходом знижує до мінімуму негативну імунну або алергічну реакцію, що зазвичай асоціюється з антиген-зв'язувальними білками, які є не повністю людськими, наприклад, антитіло, що виникло проти людського антигена у тварини, що не є людиною, наприклад, неповністю людське антитіло або відмінне від людського антитіло, вироблене у відмінних від людини видів.

Шлях введення запропонованого фармацевтичного складу відповідає відомим способам, наприклад, пероральний, внутрішньовенні ін'єкції, інтраперитонеальний, інтрацеребральний

(внутрішньопаренхімальний), інтрацеребровентрикулярний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочний, внутрішньоартеріальний, інтрапортальний або безпосередньо в місце ураження, а також за допомогою пристроїв пролонгованого вивільнення або імплантаційних пристроїв. У деяких варіантах здійснення винаходу запропоновані складки можуть вводитися шляхом болюсних ін'єкцій чи безперервно шляхом інфузії або за допомогою імплантаційних пристроїв.

Запропонований склад може також вводитися локально шляхом імплантації мембрани, губки або іншого відповідного матеріалу з адсорбованою або інкапсульованою на ньому бажаною молекулою. У деяких варіантах здійснення винаходу, де використовується імплантаційний пристрій, цей пристрій може бути імплантований у будь-яку підходящу тканину або орган, постачання бажаної молекули може здійснюватися шляхом дифузії, пролонгованого вивільнення болюсом або безперервного введення.

Може бути також бажаним використовувати фармацевтичні складки з IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком згідно з винаходом *ex vivo*. У такому випадку клітини, тканини і/або органи, взяті у пацієнта, піддають дії фармацевтичних складів з IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком, а потім клітини, тканини і/або органи імплантують назад даному пацієнту.

Зокрема, IL-17RA-антиген-зв'язувальні білки можуть постачатися шляхом імплантування певних клітин, які були модифіковані такими, як розглянуто в даному описі, методами генної інженерії для експресії і виділення потрібного поліпептиду. У деяких варіантах здійснення винаходу такі клітини можуть бути взяті у тварини або людини від однієї особи, гетерологічними або належати до іншого роду. У деяких варіантах здійснення винаходу зазначені клітини можуть бути імуорталізовані. В інших варіантах з метою зменшення імовірності імунологічної реакції, клітини можуть бути інкапсульованими для уникнення інфільтрації навколишніх тканин. Можливими є також варіанти, де матеріали інкапсуляції є, як правило, біосумісними, напівпроникними полімерними оболонками або мембранами, які дозволяють вивільнятися білковому продукту (або продуктам), але запобігають руйнуванню клітин імунною системою пацієнта або іншими руйнівними факторами із навколишніх тканин.

Усі літературні джерела, цитовані в даному описі, включені цим в усій їхній повноті шляхом посилання.

ПРИКЛАДИ

Наведені нижче приклади, включаючи проведені в них експерименти та отримані результати, мають виключно ілюстративні цілі і не повинні розглядатися як такі, що тим чи іншим чином обмежують даний винахід.

Приклад 1

IL-17RA нокаутні миші створювалися так, як описано в (Ye et al., 2001, J. Exp. Med) 194:519-527) і досліджувалися в стандартній моделі колаген-індукованого артриту (CIA). Коротко про методику експерименту. Геномні клони, що кодуєть мишачий IL-17R, були виділені із 129-виведеної лямбда-бібліотеки за допомогою мишачий-IL-17R-кДНК-зонду і картовані комбінацією із PCR, гідролізату рестрикції та аналізів послідовностей, використовуючи депозитні геномні послідовності, що відповідали локусу IL-17R у мишачій хромосомі 6 (GenBank/EMBL/DDBJ, номер доступу AC018559). Ген-націлювальний вектор був сконструйований шляхом заміщення 5,7 т.п.н. геномної послідовності, що містила екзони 4 - 11 (які відповідали нуклеотидам 445 - 1,172 мишачої IL-17R кДНК), PGKneo-кластером. Тимідинкіназний кластер (MC-TK) був вставлений у 5'-кінець цього вектора. Виведені зі штаму 129 ембріональні стовбурові (ES) клітини були піддані електропорації націлювальним вектором і добрані при наявності G418 і ганцикловіру. ES-клони, що несли націлену мутацію в IL-17R, ідентифікувалися за допомогою комбінації із PCR і геномних аналізів методом саузерн-блотінгу і шляхом ін'єкції були введені у C57BL/6-бластоцити. Утворені в результаті чоловічі химери були схрещенні з C57BL/6 самицями, і в результаті отримані гетерозиготи мишей для IL-17R-мутації (IL-17R^{+/−}), котрі після цього були піддані інтеркросу (схрещуванню з неспорідненими особинами) і в результаті утворені IL-17R-дефіцитні миші (IL-17R KO). Ці миші були перенесені на фон C57BL/6 п'ятьма послідовними зворотними схрещуваннями з C57BL/6 мишами.

Як можна бачити на Фіг. 4, IL-17RA нокаутні миші на моделі CIA показали знижений середній клінічний бал, див. також (Kolls et al., 2001, J. Ex. Med. 194:519-527; Lubberts et al., 2005, *supra*). Крім того, IL-17RA нокаутні миші показали лише 5% відсоток хвороби, у той час як у мишей дикого типу відсоток хвороби складав 71%.

Приклад 2

Було проведено порівняння гістопатологій CIA-індукованих IL-17RA ^{−/−} мишей і мишей, що експресували IL-17RA, і таким чином визначена кореляція між індукованим артритом і відсутністю передачі сигналів IL-17RA.

Мишей готували так, як описано у Прикладі 1. Тварин умертвляли у віці від п'ятнадцяти до двадцяти тижнів, і досліджували гістопатологію суглобів умертвлених тварин. Гістопатологія кісті і хряща у IL-17RA $-/-$ нокаутних мишей та мишей, що експресували IL-17A/IL-17R (WT C57/BL6 (No. 2-18)) показала ерозію субхондральної кісті таранної кісті і помітне руйнування архітектури суглоба тарзальних-метатарзальних зчленувань (ерозію субхондральної кісті та суглобового хряща), а також утворення реактивної періостальної кісті (остеофітоз). Гістопатологія гомілкових суглобів у мишей, дефіцитних на IL-17RA $-/-$, на експериментальній моделі індукованого CIA показала мале запалення суглобів і суглобового хряща, а також малу ерозію кісті. Проте, гістопатологічний аналіз гомілкового суглоба задніх лап мишей, що експресували IL-17RA, показав помітне хронічне активне запалення. Значно знижений відсоток запалення суглобів та ерозії суглобів і кісті порівняно з мишами дикого типу ще раз свідчить про залучення IL-17RA і передачі сигналів IL-17RA до запалення й ерозії.

Приклад 3

Дефіцитні на IL-17RA миші в моделі MOG (мієлін-олігодендроцит-глікопротеїн)-пептид-індукованого експериментального аутоімунного енцефаломієліту (EAE) показали затримку виникнення артрити, а також загальне зниження клінічних балів порівняно з мишами дикого типу.

IL-17RA нокаутних мишей готували так, як описано у Прикладі 1. На Фіг. 5 показані відсоток і усереднене виникнення артрити в часі як для IL-17RA $-/-$ мишей, так і для IL-17RA-мишей дикого типу. Можна бачити, що 15 із 15 мишей дикого типу, що експресували IL-17RA, показали артритні симптоми і усереднене виникнення на 13 день. На противагу цьому, із 15 IL-17RA $-/-$ мишей артритні симптоми виявляли 14 особин, а усереднене виникнення хвороби наставало на 22 день ($p < 0,0001$ відносно дикого типу).

Клінічні бали у IL-17RA $-/-$ нокаутних мишей показували більш низький середній клінічний бал і більш пізнє виникнення хвороби, ніж миші дикого типу. На Фіг. 6 можна бачити знижені клінічні бали у IL-17RA $-/-$ нокаутних мишей порівняно з мишами дикого типу на MOG-індукованій моделі. IL-17RA $-/-$ нокаутна популяція показала значно більш пізнє виникнення артрити, ніж популяція дикого типу, що експресувала IL-17RA. Крім того, IL-17RA $-/-$ нокаутна популяція мала більш низький середній клінічний бал в усіх часових точках виникнення артрити. Більш тривалий середній час виникнення артрити і нижчий середній клінічний бал для артрити, що спостерігалися у IL-17RA $-/-$ мутантів порівняно з тваринами дикого типу, що експресували IL-17RA, служать додатковим свідченням залучення передачі сигналів IL-17RA до запалення та ерозії.

Приклад 4

Сенсибілізовані та заражені овальбуміном IL-17RA KO миші показували значне зменшення кількості запальних клітин у BAL-флюїді (бронхоальвеолярному лаважу) порівняно з мишами дикого типу. IL-17RA KO мишей готували так, як описано у Прикладі 1, а потім піддавали інтраназальному зараженню овальбуміном. Кількість запальних клітин у популяції IL-17RA KO порівнювали з популяцією дикого типу, що експресувала IL-17RA. На Фіг. 7 показано, що IL-17RA KO миші мали знижені загальні кількості запальних клітин у BAL-флюїді порівняно з мишами дикого типу, що експресували IL-17RA, після третього овальбумін-індукованого зараження астмою.

Популяцію IL-17RA KO мишей порівнювали з мишами дикого типу, що експресували IL-17RA, за відсотком еозинофілів (A), нейтрофілів (B), лімфоцитів (C) і макрофагів (D) у BAL-флюїді у моделі овальбумін-індукованої астми. На Фіг. 8A-8D можна бачити, що IL-17RA KO миші мали знижені кількості еозинофілів (8A), нейтрофілів (8B) і лімфоцитів (8C) у BAL-флюїді в IL-17RA KO популяції порівняно з популяцією дикого типу, що експресувала IL-17RA. Ні у мишей дикого типу, ні у IL-17RA KO мишей (незаражених і з контрольним OVA-зараженням), жодних змін у макрофагах (8D) у BAL-флюїді не спостерігалось. Ці дані свідчать про те, що передача сигналів IL-17RA є важливим чинником у регуляції імуніопосередкованих запальних реакцій.

Приклад 5

IL-17RA-антитіла показували зниження відсотка артрити у мишей CIA (колаген-індукованого артрити) моделі при їх профілактичному і терапевтичному введенні. Інгібування IL-17RA знижувало клінічний артрит як при профілактичному, так і терапевтичному режимі введення в декількох моделях CIA.

Введений профілактично сурогат, що нейтралізував мишаче IL-17RA mAb-антитіло, знижував середній клінічний бал на CIA-моделі дикого типу залежним від дози чином. На Фіг. 9 показане залежне від дози інгібування IL-17RA mAb-антитілом на CIA моделі дикого типу. Мишам вводили або IL-17RA mAb-антитіло або контрольний Ig по графіку: понеділок, середа і п'ятниця протягом 2,5 тижнів після повторної імунізації. Введення 100 мкг і 300 мкг IL-17RA-

антитіла давало більш низький клінічний бал протягом 18 днів після повторної імунізації, ніж ізотипний контрольний Ig.

Зменшення розсмоктування кістки та ерозії хряща в суглобі було пов'язане зі зниженням середнього клінічного бала при дозі 300 мкг IL-17RA mAb-антитіла. Був проведено порівняння результатів гістопатологічного аналізу та аналізу радіографічних знімків з IgG-контрол. Обидва аналітичні дослідження показали, що гомілковий суглоб задньої лапи CBA/1 миші-самця, що піддавався лікуванню IL-18R mAb-антитілом (з ізотипним контролем), мав помітне запалення: ерозію сухондриальної кістки таранної кістки, помітне руйнування архітектури суглобів тарзальних-метатарзальних зчленувань (ерозію сухондриальної кістки та суглобового хряща) і утворення реактивної періостальної кістки (остеофітоз). На противагу цьому, гомілковий суглоб задньої лапи DBA/1 миші, що отримувала лікування 300 мкг анти-IL-17RA mAb-антитілом, показала добре визначені суглобні зазори, відсутність набряку і періостальної реактивної кістки або літичних ушкоджень, що свідчило про зменшене розсмоктування кістки та зменшену ерозію хряща.

Приклад 6

Дослідження на CIA моделі, коли ліки починали вводити після виникнення клінічних ознак (тобто за терапевтичним протоколом уведення ліків) у дикого типу і на TNFR p55/p75 KO моделі, також показали ефективність інгібування IL-17RA. Лікування починали приблизно на 6-7 день після введення колагену в обох моделях. На Фіг. 10 можна бачити, що терапевтичне лікування анти-IL-17RA mAb-антитілом стабілізувало середній клінічний бал в обох мишах дикого типу. На Фіг. 11 показано, що терапевтичне лікування анти-IL-17RA mAb-антитілом стабілізувало середній клінічний бал у TNFR p55/p75 KO моделях. Мишей лікували анти-IL-17RA mAb-антитілом, анти-IL-1R mAb-антитілом, або вводили контрольний Ig за графіком: понеділок, середа, п'ятниця протягом 2 тижнів після рандомізації (випадкового поділу) на групи терапевтичного втручання. Ці дані є типовими для 2 незалежних експериментів, проведених на CIA моделях як дикого типу, так і TNFR p55/p75 KO моделі. Введення анти-IL-17RA mAb-антитілу давало зниження клінічного бала порівняно з контрольним IgG у CIA-індукованих мишах дикого типу. На подив подібна ефективність анти-IL-17RA mAb-антитілу у TNF p55/p75 KO моделі стабілізувало CIA незалежно від передачі сигналів TNF. Ці дані свідчать про те, що анти-IL-17RA-антиген-зв'язувальна білкова терапія може активувати толерантні чинники на анти-TNF терапію. Комбінована терапія, складена із лікування анти-IL-17RA-антиген-зв'язувальним білком та анти-TNF терапії, може бути більш ефективною, ніж сама.

Приклад 7

Розробку повністю людських моноклональних антитіл, спрямованих проти людського IL-17RA, проводили за допомогою технології XenoMouse[®] фірми Abgenix (тепер: Amgen Fremont Inc.), див. (United States Patent №№ 6,114,598; 6,162,963; 6,833,268; 7,049,426; 7,064,244, включені тут в усій їхній повноті шляхом посилання; Green et al, 1994, Nature Genetics 7:13-21; Mendez et al., 1997, Nature Genetics 15:146-156; Green and Jakobovitis, 1998, J. Ex. Med. 188:483-495). У Табл. 4 показані частини білка IL-17R, що використовувалися як імуноген, і клітинні лінії, що використовувалися для створення і скринінгу анти-IL-17RA-антитіл.

Таблиця 4

Реагент	Опис
IL-17RA.Fc	Людський IL-17RA зовнішньоклітинний домен з С-кінцевим людським Fc-доменом. Експресований у стабільній CHO клітинній лінії.
IL-17RA-FLAG-поліHis (SEQ ID NO:431)	Людський IL-17RA зовнішньоклітинний домен з С-кінцевою FLAG-поліHis міткою. Експресований шляхом тимчасового трансфікування в COS PKB клітинах.
IL-17RA CHO клітини	Людський IL-17RA повної довжини експресований на поверхні CHO клітин.

IgG2 XenoMouse[®] миші були імунізовані і повторно інфіковані IL-17RA-Fc (1 група) і IL-17RA-FLAG-поліHis (2 група). Титри сироватки досліджувалися методом ELISA-аналізу, і миші з кращими титрами зливалися, утворюючи гібридами. Утворювані в результаті поліклональні супернатанти піддавали скринінгу методом ELISA за зв'язуванням з IL-17RA, а позитивні супернатанти піддавали скринінгу методом FMAT за зв'язуванням з IL-17RA CHO-клітин. Позитивні супернатанти піддавали додатковому скринінгу. IgG2 XenoMouse[®] мишей імунізували такими імуногенами: IL-17RA-Fc (3 група) і IL-17RA-FLAG-pHis (4 група) і після додаткових

імунізацій піддавали випробуванням.

Приклад 8

Даний приклад стосується характеристики анти-IL-17RA-антитіл. В 1-2 мл об'ємах були приготовані супернатанти неклональної гібридоми (концентрації Ig для цих супернатантів не визначалися). Супернатанти анти-IL-17RA неклональної гібридоми спочатку піддавали скринінгу клітинним сортером зі збудженням флуоресценції (FACS) за їхньою здатністю інгібувати зв'язування біотинільованого людського IL-17A з CHO-клітинами, що надекспресують людський IL-17RA, та іншими CHO-клітинними лініями, що надекспресують IL-17RA макака-циномологус. Неклональні супернатанти, які були здатними повністю або майже повністю інгібувати зв'язування людського IL-17A з CHO-huIL-17RA і CHO-cynoIL-17RA, піддавалися послідовному скринінгу з кількома ступенями розбавлення у випробуваннях на IL-17A-індуковану секрецію цитокінів і хемокінів у клітинній лінії фібробласту крайньої плоти людини (HFF). Неклональні супернатанти анти-IL-17RA інкубували з HFF-клітинами (5000 клітин/лунку на 96-лунковому планшеті) протягом 30 хвилин при температурі 36°C, а потім стимулювали протягом ночі самим лише інтерлейкіном IL-17A (5 нг/мл) або інтерлейкіном IL-17F (20 нг/мл) і TNF-альфа (5 нг/мл). Після цього супернатанти культури фібробласту піддавали ELISA-аналізу на наявність IL-6 або GRO-альфа. Анти-IL-17RA неклональні гібридоми добирали за субклонуванням на основі їхньої продуктивності в CHO-IL-17RA FACS-випробуваннях і HFF-біовипробуваннях. Один із прикладів такої селекції показаний у Табл. 5, 6 і 7.

Таблиця 5

	позитив. %	позитив. %	MFI	HFF Біовипробув.				
Негат. контр.	1,09	1,57	10			Повторні випробування		
IL-17 біотин. (500 нг/мл)	8,85	10,22	77	Розбавлен. 1:4	1:32	1:4	1:32	1:128
					% інгібування продукування IL-6			
Супернатант I.D.								
1	1,34	1,78	9	56	14			
2 (включаючи AM _H 15/AM _L 15)	0,60	3,77	6	80	72	98	91	81
3	1,04	1,60	8	46	-5			
4 (включаючи AM _H 14/AM _L 14)	1,72	0,79	10	90	82	99	92	84
5	1,59	1,43	11	76	52			
6	1,45	1,93	14	82	79			
7	1,00	1,28	8	71	58			
8	1,43	1,60	14	69	31			
9	1,34	2,28	18	59	20			
10	0,79	1,96	11	58	-2			
11	1,93	1,69	11	72	21			
12	2,23	1,69	8	69	7			
13 (включаючи AM _H 21/AM _L 21)	1,49	0,49	6	82	53			
14	1,01	1,25	8	63	23			
15	1,31	1,45	9	74	45			
16	1,39	0,72	8	58	4			
17	0,91	0,94	7	73	38			
18	1,37	2,85	13	49	6			
19	1,47	1,15	8	74	61			
20	1,60	1,20	7	72	46			
21	1,30	1,65	8	47	4			
22	0,93	1,02	8	54	16			
23	1,08	1,12	7	72	59			

У Табл. 5 наведені результати скринінгу супернатантів анти-IL-17RA неклональної гібридоми

за зв'язуванням з IL-17RA. У першій половині Табл. 5 показані відсотки позитивної і середньої флуоресцентної інтенсивності (MFI) за результатами проточної цитометрії (тобто, FACS). Позитивним відсотком показане інгібування зв'язування біотин-huIL-17A з huIL-17RA⁺ CHO клітинами неклональними гібридомними супернатантами. У колонці MFI показане інгібування зв'язування біотинільованого huIL-17A з цино-IL-17RA⁺ CHO клітинами неклональними гібридомними супернатантами. У другій половині Табл. 5 показана інтенсивність HFF-зв'язування для неклональних і mAb-антитіл, виміряна у відсотках інтенсивності продукування IL-6. У перших 2 колонках показані результати IL-17A/HFF біовипробувань з неклональними гібридомними супернатантами, а в останніх 4 колонках показані результати повторних IL-17A/HFF біовипробувань з неклональними гібридомними супернатантами.

Таблиця 6

FACS результати на клітинах, що експресують 293-Супо IL-17RA									
				HFF біови- пробування		Повто- рні			
				1:4 розбавлення	1:32	1:4	1:32	1:128	1:512
	Пози- тивні %	Позити- вні %	MFI	% інгібування продукування IL-6					
Негативний контроль	1,09	1,57	1,0						
IL-17біотин.									
(500 нг/мл)	8,85	10,22	77						
Супернатант									
I.D.									
1 (включаючи AM _H 11/AM _L 11)	1,32	1,4	9						
2	0,87	2,92	9						
3	1,0	4,47	16						
4	1,03	5,01	17						
5	0,6	6,53	18						
6 (включаючи AM _H 5/AM _L 5)	0,73	4,55	9						
7	0,59	5,18	8						
8	0,45	7,25	7						
9	2,34	2,36	6	61	36				
10	6,76	8,35	64	37	12				
11	0,78	1,16	6	61	24				
12	0,61	1,64	6	74	56	71	67	45	35
13	2,98	5,48	22	-2	-13				
14	5,34	10,64	49	22	2	3	39	31	34
15	0,5	3,24	11	51	-7				
16 (включаючи AM _H 22/AM _L 22)	0,54	2,93	18	92	72	91	73	73	29
17	1,25	2,2	17	-8	-76				
18	0,61	0,99	7	73	28				
19 (включаючи AM _H 23)	0,69	1,72	10	79	72	86	76	67	50
20	1,53	1,94	31	5	-31				
21	6,66	9,63	66	-15	4				
22	6,33	10,32	71	1	14				
23	0,3	2,55	7	50	35				
24	0,24	4,11	6	34	15				

25	0,81	0,99	8	-49	11				
26	0,43	1,31	7	67	48				
27	0,7	1,23	11	50	26				
28	0,58	1,32	9	56	47				
Супернатант ID.									
29 (включаючи AM _H 1/AM _L 1)	0,8	1,85	11	77	76	90	87	79	66
30	0,69	1,55	11	40	16				
31	0,56	1,96	12	12	-11				
32	0,21	1,11	8	46	7				
33	1,24	1,15	13	68	43				
34	0,74	0,81	11	36	8				
35	0,71	1,37	9	65	21				
36	0,57	1,21	7	78	32				
37	0,59	1,0	8	71	3				
38	0,65	1,43	8	63	-38				
39	0,28	1,23	7	43	-21				
40	0,35	2,48	9	50	-39				
41	0,64	1,61	8	49	-19				
42	0,12	1,04	8	87	68	96	92	80	66
43	0,21	1,12	11	79	34				
44	0,32	1,33	8	68	-3				
45	0,74	1,68	10	40	-16				
46	0,58	1,74	10	64	7				

У Табл. 6 наведені дані скринінгу неклонального гібридомного супернатанту. Позитивними відсотками і в MFI колонках показані результати проточної цитометрії (FACS). У колонках з позитивними відсотками показане інгібування зв'язування біотин-huIL-17A з клітинами huIL-17RA⁺ СНО неклональними гібридомними супернатантами. У колонці MFI показане інгібування зв'язування біотинільованого huIL-17A з цино-IL-17RA⁺ СНО клітинами неклональними гібридомними супернатантами. У перших 2 колонках HFF-біовипробувань наведені результати IL-17A/HFF біовипробувань з неклональними гібридомними супернатантами, а в останніх 4 колонках біовипробувань наведені результати повторних IL-17A/HFF біовипробувань з вибраними неклональними гібридомними супернатантами. Певна кількість супернатантів була відібрана для субклонування.

Таблиця 7

	Позитив %		MFI			
Негатив. Контроль	1,09	1,57	10			
IL-17біотин. (500 нг/мл)	8,85	10,22	77		HFF біовипробування	
				1:4	1:32	1:128
Супернатант I.D.					% інгібування продукування IL-6	
1	1,85	1,33	10	29	9	21
2	1,08	1,46	16	90	61	50
3	1,29	1,39	22	33	10	4
4	1,55	1,33	18	53	66	58
5	1,69	0,7	8	76	46	30
6 (включаючи AM _H 13/AM _L 13)	1,52	0,89	6	73	78	75
7	1,54	0,98	7	79	71	45
8	1,78	3,44	34	73	63	30
9	6,34	8,45	53	57	48	34

10	1,23	1,58	10	82	71	31
11	1,62	2,1	28	-10	-6	-10
12	1,15	1,04	16	71	63	37
13	2,43	1,67	12	58	23	-4
14	1,43	1,03	13	42	17	18
15	1,62	1,59	18	67	59	31
16	1,79	2,2	25	61	57	45
17	0,91	1,85	10	49	54	23
18 (включаючи AM _H 12/AM _L 12)	1	1,36	6	75	82	61
19 (включаючи AM _H 17/AM _L 17)	1,75	1,23	8	90	81	73
20	2,31	0,49	9	35	20	38
21 включаючи AM _H 16/AM _L 16)	1,84	0,76	6	86	90	71

У Табл. 7 показані результати скринінгу неклонального гібридомного супернатанту анти-IL-17RA. У перших 2 колонках показані результати проточної цитометрії (FACS). У колонках позитивних відсотків показане інгібування зв'язування біотин-huIL-17A з huIL-17RA⁺ CHO клітинами неклональними гібридомними супернатантами. У колонці MFI показане інгібування зв'язування біотинільованого huIL-17A з IL-17RA⁺ CHO-клітинами цитомологуса неклональними гібридомними супернатантами. В останніх трьох колонках показані результати IL-17A/HFF біовипробувань з неклональними гібридомними супернатантами. Супернатанти 6, 18, 19 і 21 були відібрані для субклонування.

Таблиця 8

Субклон ID	IL-17A/HFF біовипробування IC ₅₀ (nM)	BIAcore низького розрізнення K _D (nM)
1. Субклон (AM _H 14/AM _L 14)	0,12	0,69
2. Субклон (AM _H 14/AM _L 14)2	0,20	ND
3. Субклон (AM _H 14/AM _L 14)3	0,075	ND
4. Субклон (AM _H 21/AM _L 21)	2,3	ND
5. Субклон (AM _H 21/AM _L 21)	3,1	ND
6. Субклон (AM _H 21/AM _L 21)	3,3	16,7
7. Субклон (AM _H 20/AM _L 20)	8,1	ND
8. Субклон (AM _H 20/AM _L 20)	6,6	ND
9. Субклон (AM _H 20/AM _L 20)	6,7	11,6
10. Субклон (AM _H 19/AM _L 19)	0,22	3,1
11. Субклон (AM _H 19/AM _L 19)	1,1	ND
12. Субклон (AM _H 19/AM _L 19)	0,50	ND
13. Субклон (AM _H 13/AM _L 13)	> 10	7,6
14. Субклон (AM _H 18/AM _L 18)	0,44	ND
15. Субклон (AM _H 18/AM _L 18)	0,40	ND
16. Субклон (AM _H 18/AM _L 18)	0,17	14,9
17. Субклон (AM _H 12/AM _L 12)	3,5	ND
18. Субклон (AM _H 12/AM _L 12)	3,7	8,2
20. Субклон (AM _H 12/AM _L 12)	5,5	ND
21. Субклон (AM _H 17/AM _L 17)	2,5	8,2
22. Субклон (AM _H 17/AM _L 17)	5,3	ND
23. Субклон (AM _H 17/AM _L 17)	0,57	ND
24. Субклон (AM _H 16/AM _L 16)	1,6	ND
25. Субклон (AM _H 16/AM _L 16)	2,3	6,2
26. Субклон (AM _H 16/AM _L 16)	1,4	ND
27. Субклон (AM _H 22/AM _L 22)	0,046	1,5
28. Субклон (AM _H 22/AM _L 22)	0,09	ND
29. Субклон (AM _H 22/AM _L 22)	0,07	ND

ND: не визначено

У Табл. 8 наведені величини IC₅₀ IL-17A/HFF-біовипробувань і величини K_D аналізу BIACore[®] низького розрізнення для субклонованих гібридом. Більш низькі величини IC₅₀ і K_D у випробуваннях на зв'язування IL-17A/HFF IL-17RA свідчать про те, що IL-17RA mAb-антитіла інгібували зв'язування інтерлейкіну IL-17A з IL-17-рецептором A. Антитіла відбирали за їхньою подальшою характеристикацією на основі низьких величин K_D для інгібування зв'язування IL-17A з людським IL-17RA.

Приклад 9

Клони IL-17RA-людського mAb, які мали послідовності важких і легких ланцюгів (AM_H22/AM_L22), (AM_H19/AM_L19), (AM_H18/AM_L18) і (AM_H14/AM_L14), відбирали для подальшої характеристики у біовипробуваннях. У Табл. 9 наведені величини IC₅₀ для відібраних Ab-антитіл у HFF біовипробуваннях і результати первинних біовипробувань фібробласту легенів проти як IL-17A, так і IL-17F.

Таблиця 9

IL-17RA mAb	IL-17A/HFF IC ₅₀ (нМ)	IL-17F/HFF IC ₅₀ (нМ)	IL-17A/ фібробласт легенів IC ₅₀ (нМ)
(AM _H 14/AM _L 14)	0,13	0,067	0,04
(AM _H 22/AM _L 22)	0,10	0,033	0,14
(AM _H 19/AM _L 19)	0,20	0,087	0,22
(AM _H 18/AM _L 18)	0,33	0,073	0,081

Відібрані людські mAb-антитіла інгібували зв'язування IL-17A з IL-17RA. Окрім більш низьких величин IC₅₀, що спостерігалися у зв'язуванні IL-17A з IL-17RA, відібрані людські mAb-антитіла виявляли знижені величини IC₅₀ інгібування зв'язування IL-17F з IL-17RA (друга колонка). Таким чином, відібрані людські mAb-антитіла інгібували як зв'язування IL-17A - IL-17RA, так і зв'язування IL-17F - IL-17RA.

Приклад 10

Типові IL-17RA людськ mAb-антитіла піддавали випробуванням у циномологусі на епітеліальній клітинній лінії JTC-12 нирок циномологуса, стимульованій інтерлейкіном IL-17A циномологуса. На Фіг. 12 показані результати, одержані з IL-17RA mAb-антитілами, які мали послідовності (AM_H22/AM_L22), (AM_H19/AM_L19), (AM_H18/AM_L18) і (AM_H14/AM_L14) важких і легких ланцюгів, в інгібуванні циномологус-IL-17A-індукованого продукування IL-6 із JTC-12 клітин. Лінією (----) показана величина позитивного контролю IL-17 циномологуса в комбінації з TNF-альфа. Лінією (-.-.-) показана величина позитивного контролю TNF-альфа циномологуса. Лінією (...) показана середня величина контролю. Клітини JTC-12 піддавали попередньому інкубуванню протягом 30 хвилин з анти-IL-17RA mAb-антитілами, а потім протягом ночі стимулювали інтерлейкіном IL-17A (5 нг/мл) циномологуса і людським TNF-альфа (5 нг/мл). На Фіг. 12 можна бачити, що всі антитіла були здатними інгібувати IL-17A циномологуса у зв'язуванні з IL-17RA, а також інгібувати активацію IL-17RA, що визначається продукуванням IL-6 клітинами JTC-12. IL-17RA-антитіло (AM_H14/AM_L14) було здатним протистояти циномологус-IL-17A-індукованому продукуванню IL-6 клітинами JTC-12 з величиною IC₅₀ приблизно 1,2 нМ.

Приклад 11

Були проведені випробування на зв'язування IL-17RA mAb-антитіл in vitro. Вимірялася афінність зв'язування IL-17RA-антитіл за поверхневим плазмонним резонансом на приладі Biacore 3000[®] добре відомим стандартним методом. Антитіла-кандидати захоплювалися на CM4 чипах, виведених із IgG (H + L) антитіла кози проти людини (Jackson Immuno Research, Bar Harbor, ME). Еталоном служив CM4 чип, покритий IgG (H + L) антитілом кози проти людини, але без захопленого антитіла. Потік розчинного huIL-17RA-FLAG-поліHis (SEQ ID NO:431) в інтервалі концентрацій 0,46 - 1000 нМ перепускали по чипам протягом 2 хвилин (фаза асоціації), слідом за чим йшла 15-30 хвилинна фаза дисоціації. FLAG-пептид, Asp-Tyr-Lys-Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (DYKDDDDK) (SEQ ID NO:447), описаний у (Hopp et al., Bio/Technology 6:1204, 1988 і U.S. Patent 5,011,912) дозволяв проводити швидкі випробування і легку очистку експресованого рекомбінантного білка. Реагенти, підходящі для готування злитих білків, у котрих FLAG-пептид зливається з даним поліпептидом, виготовляються промисловістю і є у продажу (Sigma, St. Louis, MO).

Експерименти проводили при температурі 25°C з витратою 50 мкл/хв. Отримані дані

апроксимували до 1:1 Моделі + Local Rmax за допомогою програми BIAeval® (v. 4,1).

Таблиця 10

Людське антитіло	k_a (1/Ms)	K_D (1/s)	K_A (1/M)	K_D (M)
(AM _H 14/AM _L 14)	$2,60 \times 10^5$	$6,22 \times 10^{-5}$	$4,18 \times 10^9$	$2,39 \times 10^{-10}$
(AM _H 22/AM _L 22)	$2,35 \times 10^5$	$1,17 \times 10^{-4}$	$2,01 \times 10^9$	$4,98 \times 10^{-10}$
(AM _H 19/AM _L 19)	$1,42 \times 10^5$	$1,14 \times 10^{-4}$	$1,25 \times 10^9$	$8,02 \times 10^{-10}$
(AM _H 18/AM _L 18)	$1,02 \times 10^5$	$1,01 \times 10^{-3}$	$1,01 \times 10^8$	$9,88 \times 10^{-9}$

У Табл. 10 наведені величини K_D клонів людського mAb. Ці величини лежали в інтервалі 10^{-10} - 10^{-9} , де клон з послідовностями (AM_H14/AM_L14) важкого і легкого ланцюгів мав найвищу афінність. Кінетичні дані всіх людських моноклональних антитіл відповідали рівноважним даним. Антитіло варіабельними послідовностями важкого і легкого ланцюгів AM_H14/AM_L14; SEQ ID NO:14 і SEQ ID NO:40, відповідно, мало найвищу афінність до IL-17RA, а також найнижчу швидкість від'єднання.

Приклад 12

У цьому експерименті оцінювали in vitro агоністичний потенціал IL-17RA-людське mAb, яке мало варіабельні послідовності (AM_H14/AM_L14) важкого і легкого ланцюгів. IL-17RA mAb (AM_H14/AM_L14) випробували на його агоністичну дію на клітини HFF. IL-17RA mAb-антитіло, яке мало послідовності (AM_H14/AM_L14) важкого і легкого ланцюгів, перед інкубуванням на клітинах HFF випробували також у стані, де воно було зшитим з антитілом F(ab')₂ кози проти людини, IgG кози проти людини і IgG миші проти людини. Реконбінантне IL-17RA mAb-антитіло AM_H14/AM_L14 у концентраціях 0, 0,1, 0,5, 1, 1,5 і 10 мкг/мл, взяті окремо і попередньо зшите з мишачим IgG проти людини (Zymed/Invitrogen, San Diego, CA), F(ab')₂ кози проти людини (Goat a-h-Fab) і IgG кози проти людини (Goat a-h IgG), інкубували протягом ночі з клітинами HFF. Шляхом ELISA-аналізу оцінювали GRO-альфа. У цьому експерименті позитивним контролем для продукування GRO-альфа служив окремо взятий інтерлейкін IL-17A. Подані тут дані є типовими для двох незалежно проведених експериментів. IL-17RA mAb-антитіло (AM_H14/AM_L14), взяті окремо, не чинило впливу на клітини HFF. Попередньо зшите анти-IL-17RA mAb-антитіло (AM_H14/AM_L14) не чинило впливу на продукування GRO-альфа клітинами HFF. Ці результати свідчать про те, що анти-IL-17RA mAb-антитіло (AM_H14/AM_L14) ні саме ні попередньо зшите та інкубоване з клітинами HFF не було здатним викликати реакцію GRO-альфа і отже не є агоністичним mAb для IL-17RA.

Приклад 13

Шляхом HFF-біовипробувань були проведені дослідження впливу змін у зародковій лінії (GL) на послідовності AM_H14/AM_L14 IL-17RA mAb-антитіла. На Фіг. 13 показані зміни в послідовності на каркасних ділянках послідовності SEQ ID NO:40 (AM_L14) відносно амінокислотні залишки зародкової лінії та їх вплив на величину IC50. Послідовність SEQ ID NO:40 (AM_L14) містила чотири неамінокислотні залишки зародкової лінії в каркасі, два на FR2 і два на FR3. Шляхом стандартних методів сайт-спрямованого мутагенезу були створені версії A і B послідовностей AM_H14/AM_L14 зародкової лінії. Ці варіанти були протестовані у HFF-біовипробуваннях з інтерлейкінами IL-17A та IL-17F: клітини HFF піддавалися попередньому інкубуванню протягом 30 хвилин з різними анти-IL-17RA mAb-антитілами, а потім протягом ночі стимулювалися інтерлейкіном IL-17 (5 нг/мл).

На Фіг. 14 показано, що два варіанти, котрі мали залишки, що повернулися в зародкову лінію (див. Фіг. 13), мали знижену IL-17A-інгібіторну активність стосовно AM_H14/AM_L14. Це свідчить про те, що певна варіація на каркасних ділянках була цілком припустимою, але деякі залишки при цьому могли впливати на активність. Лінією (----) показана величина позитивного контролю стимулювання IL-17 за відсутності антитіла (приблизно 4062 пг/мл). Контроль лише середовища давав величину приблизно 71 пг/мл.

На Фіг. 15 можна бачити, що два варіанти, котрі мали залишки, що повернулися в зародкову лінію (див. Фіг. 13), мали знижену IL-17A-інгібіторну активність стосовно AM_H14/AM_L14. Це свідчить про те, що певна варіація на каркасних ділянках була цілком припустимою, але деякі залишки при цьому могли впливати на активність. Величина позитивного контролю інтерлейкіну IL-17F у комбінації зі стимуляцією TNF-альфа за відсутності антитіла складала приблизно 10994 пг/мл, величина лише для TNF-альфа складала приблизно 1534 пг/мл, а контроль лише середовища давав величину приблизно 55 пг/мл.

Приклад 14

Були проведені дослідження з метою визначення того, де різноманітні IL-17RA-антиген-

зв'язувальні білки (у формі людського антитіла) зв'язувалися з людським IL-17RA. Для вимірювання зв'язування антитіл може поряд з іншими застосовуватися прилад ForteBio™ Octet System. Методики, використовувані для скринінгу зв'язування антитіл, по суті були такими, що пропонувалися виробником. Більш докладно з цими методиками можна ознайомитися на сайті www.fortebio.com.
 5 Коротко, вони полягали в тому, що стрептавідинові датчики (ForteBio™) попередньо протягом 10 хвилин просочувалися в розчині PBSAT (1% BSA/PBS + 0,05% Tween20® (поліоксіетиленсорбітмонолаурат). На датчики впродовж 900 секунд завантажували біотинільовані AM_H14/AM_L14 у концентрації 10 мкг/мл у PBSAT. Нова базова лінія проводилася протягом 600 секунд у PBSAT. Після цього з датчиками протягом 900 секунд зв'язувався IL-17RA-FLAG-поліHis (SEC ID NO:431) дикого типу в концентрації 10 мкг/мл у PBSAT. Протягом 600 секунд встановлювалася нова базова лінія у PBSAT. Протягом 900 секунд асоціювалися 200 нМ таких mAb-антитіл: AM_H22/AM_L22, AM_H19/AM_L19 і AM_H18/AM_L18. Після цього відбувалася дисоціація впродовж 900 секунд у PBSAT. Таким чином, антитіла AM_H18/AM_L18 не конкурували з AM_H14/AM_L14 за зв'язування, і, очевидно, AM_H14/AM_L14 та AM_H18/AM_L18 зв'язувалися з різними нейтралізуючими детермінантами. AM_H22/AM_L22 і AM_H19/AM_L19 не зв'язувалися при наявності AM_H14/AM_L14, засвідчуючи те, що всі ці три антитіла зв'язувалися з одними і тими самими але з подібними нейтралізуючими детермінантами і, отже, їх слід розглядати як такі, що зв'язуються одне з одним.

Приклад 15

Були проведені дослідження з перехресного конкурування з метою визначення характеристик зв'язування з IL-17RA типових IL-17RA-антитіл. При цьому використовувалася одна з модифікацій методу мультиплексного зв'язування, описана в (Jia, et al., J. Immun. Meth., 2004, 288:91-98). У цьому методі використовували установку Bio-Plex і програму BioRad (Hercules, CA), а також реактиви від Luminex® Corp. (Austin, TX). В цілому дотримувалися базових протоколів виробника, за винятком зазначених нижче випадків; більш докладно див. (www.bio-rad.com і www.luminexcorp.com). Покриті стрептавідином гранули Luminex® (Luminex®, #L100-L1XX-01, де "XX" означає код гранул) інкубували у 150 мкл біотинільованого одновалентного IgG імобілізованого антитіла миші проти людини (BD Pharmingen, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, продукт № 555785) у концентрації 50 мкг/мл протягом 1 години при кімнатній температурі в темноті, а потім тричі промивали розчином PBSAT. Проводили оцінку покриття IgG-миші проти людини і кількості гранул за допомогою FACS. Гранули кожного коду інкубували окремо з 10 мкл анти-IL-17RA-антитіла протягом 1 години при кімнатній температурі, а потім промивали. Далі гранули об'єднували в пули і розподіляли на 96-лунковому фільтрувальному планшеті (Millipore, Billerica, MA, виріб № MSBVN1250). В одну половину лунок додавали 80 мкл 2 мкг/мл IL-17RA (SEQ ID NO:431), а в іншу додавали буферний розчин. Все це інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім промивали розчином PBSAT. В одну лунку з IL-17RA (SEQ ID NO:431) додавали 10 мкл анти-IL-17RA-антитіла, а одну лунку залишали без IL-17RA, та інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім промивали розчином PBSAT. Як негативний контроль включали людський IgG (Jackson Labs., Bar Harbor, ME, виріб № 009-000-003), який не мав прямого стосунку до даних досліджень. До кожної лунки додавали по 50 мкл PE-кон'югованого одновалентного IgG миші проти людини (BD Pharmingen, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, № 555787), і планшет інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім промивали розчином PBSAT. PE-мічене одновалентне антитіло повинно було виявляти присутність другого mAb, доданого в лунку, а не першого mAb, імобілізованого одновалентним IgG антитілом миші проти людини. Гранули повторно суспендували в 120 мкл PBSAT і на установці Bio-Plex згідно з методикою виробника збирали щонайменше 100 подій/код гранули.

Для нормування до фонового шуму із сигналу середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) відповідного реакційного середовища, що містило IL-17RA, віднімали MFI-сигнал пари антитіл без IL-17RA. Критерієм для визначення того, чи має місце перехресна конкуренція між двома антитілами і, отже, чи "зв'язуються" вони одне з одним, було визначення ступеня, до якого могло виявлятися друге антитіло. Якщо нормований сигнал MFI був вищим за найбільшу із будь-яких наступних трьох величин, то анти-IL-17RA-антитіла вважалися такими, що одночасно зв'язувалися з IL-17RA і, таким чином, потрапляли до різних сортів (тобто ці антитіла перехресно не конкурували між собою): нормована MFI-інтенсивність є більшою за трикратну MFI величину антитіла, спареного саме з собою, за трикратну величину MFI антитіла, спареного з hulgG контролем, або за MFI = 300. У загальному випадку, антитіла, віднесені до різних сортів, зв'язуються з різними частинами IL-17RA-рецептора, а антитіла, віднесені до одного сорту (або сортів), зв'язуються з однаковими частинами IL-17RA-рецептора.

На Фіг. 16A і 16B показані результати мультиплексного зв'язування анти-IL-17RA-антитіл.

Затемнені величини вказують на пари антитіл, що зв'язуються з IL-17RA одночасно, тобто ці антитіла зв'язуються з різними нейтралізуючими детермінантами. Величини в рамках указують на антитіла, що спарені одне проти одного і перехресно конкурують. Були проведені випробування таких моноклональних людських антитіл, що містили приписані їм важкий і легкий варіабельні домени: A: AM_H11/AM_L11, B: AM_H4/AM_L4, C: AM_H8/AM_L8, D: AM_H7/AM_L7, E: AM_H6/AM_L6, F: AM_H10/AM_L10, G: AM_H18/AM_L18, H: AM_H1/AM_L1, I: AM_H22/AM_L22, J: AM_H23/AM_L23, K: AM_H14/AM_L14, L: AM_H19/AM_L19, M: AM_H12/AM_L12, N: AM_H17/AM_L17, O: AM_H16/AM_L16, P: AM_H26/AM_L26, Q: AM_H21/AM_L21 і R: AM_H20/AM_L20.

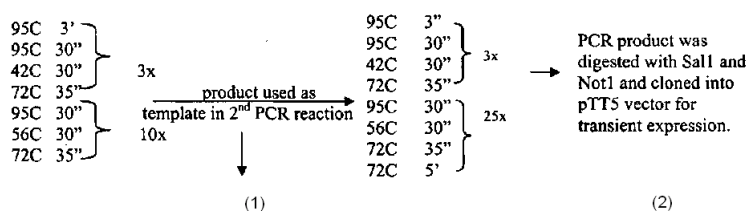
На Фіг. 16A і 16B показано також, що антитіла A: AM_H11/AM_L11, B: AM_H4/AM_L4, C: AM_H8/AM_L8, D: AM_H7/AM_L7, E: AM_H6/AM_L6, F: AM_H10/AM_L10 і G: AM_H18/AM_L18 конкурують між собою за зв'язування з людським IL-17RA і, таким чином, потрапляють до певної групи (Сорту 1). У загальному випадку антитіла I: AM_H22/AM_L22, J: AM_H23/AM_L23, K: AM_H14/AM_L14, L: AM_H19/AM_L19, M: AM_H12/AM_L12, N: AM_H17/AM_L17, O: AM_H16/AM_L16 конкурують між собою за зв'язування з людським IL-17RA і, таким чином, потрапляють до певної групи (Сорту 3). У загальному випадку антитіла Сорту 1 не конкурують з антитілами групи, що належить до Сорту 3.

Антитіло Н: АМ_Н1/АМ_Л1 мало унікальний профіль конкурування і утворювало Сорт 2, але є найбільш подібним групі СОРТУ 3. Антитіло Р: АМ_Н26/АМ_Л26 утворювало Сорт 4 і показувало мале перехресне конкурування з будь-яким із інших антитіл, що свідчить про унікальність нейтралізуючої детермінанти для цього антитіла. Антитіла Q: АМ_Н21/АМ_Л21 і R: АМ_Н20/АМ_Л20 показали унікальні індивідуальні профілі конкурування, які проте мали значну подібність до антитіла СОРТУ 3 і утворювали Сорти 5 і 6, відповідно. Ці результати свідчать про існування декількох видів у межах підроду антитіл, що перехресно конкурують між собою.

Приклад 16

Таким чином, відповідно до викладеного вище були створені та охарактеризовані антитіла, що зв'язувалися з людським IL-17RA та інгібували або нейтралізували зв'язування з IL-17A і/або IL-17F. Для визначення нейтралізуючих детермінант у людському IL-17RA, з якими зв'язуються ці різні IL-17RA-антитіла, була сконструйована певна кількість химерних білків типу людський/мишачий IL-17RA. Перевага цього методу полягає у неперехресній реактивності різних IL-17RA-антитіл з мишачим IL-17RA. У кожної химери одна або дві ділянки зовнішньоклітинного домену (SEQ ID NO:431) людського IL-17RA заміщувалися відповідними ділянками мишачого IL-17RA (SEQ ID NO:432). На Фіг. 17 показані мишачий IL-17RA (SEQ ID NO:432) і 5 доменів - A, B, C, D, E і F, які заміщували відповідні їм домени в послідовності людського IL-17R. Такі методи є добре відомими фахівцям у даній галузі, див., наприклад (Stemmer, W.P.C. et al., 1995 Gene 164:49-53).

У рТТ5 векторах були сконструйовані шість одноділянкових і 8 дводілянкових химер. Химерні конструкції А - F (одноділянкові химери) були одержані синтетичним шляхом - методом PCR відпалювання 65-мерних смислових і протисмислових олігонуклеотидів, що перекривали білок від 5' кінця Sal1-сайта стартового кодону до 3'-кінця сайту Not1 стоп-кодону. Матрицею, що використовувалася у першому колі PCR, була суміш олігонуклеотидів (смислових і протисмислових), що перекривали ділянку від Sal1 сайту до Not1 сайту. PCR проводилася у 2 стадії таким чином:



(1) Продукт, використовуваний як матриця у другій PCR-реакції

(2) PCR-продукт був гідролізований ферментами Sal1 і Not1 і клонований у вектор pTT5 для перехідної експресії.

Шляхом гідролізу поодиноких химер А - D ферментами рестрикції Sac1 і Not1 і 3-шляхового лігування з химерами Е і F, гідролізованими ферментами Sac1 і Not1, при використанні рТТ5 як вектора експресії були створені подвійні химерні конструкції. Створені таким чином химери, hUL-17RA-FLAG-поліHis (SEQ ID NO:431) і mUL-17RA-FLAG-поліHis (SEQ ID NO:432), були тимчасово експресовані за допомогою 293Е клітин від Національної канадської дослідницької ради (National Research Council of Canada, NRCC), більше докладно в документі (NRCC document L-11565), що служили клітинами-хазяїнами, у ролер-флаконах. Такі методи тимчасової експресії є добре відомими в даній галузі, див., наприклад (Durocher, Y. et al., 2002

Nucleic Acids Res. Jan 15;30(2):E9). Супернатанти очищали за допомогою HP колонки HisTrap™ згідно з методикою виробника (GE Healthcare, Piscataway NJ) та промивали зі стандартним градієнтом імідазолу (згідно з методикою виробника). Очищений білок знесолювали у PBS, pH 7,2.

Первинні структури химер піддавалися порівняльному аналізу на стандартних аналітичних приладах, таких як ClustalW (EMBL-EBI). Отримані в результаті химерні білки показані на Фіг. 18A-18D. На Фіг. 17 і 18A-18D показані: Химера А (SEQ ID NO:433), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачим доменом А; Химера В (SEQ ID NO:434), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачим доменом В; Химера С (SEQ ID NO:435), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачим доменом С; Химера D (SEQ ID NO:436), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачим доменом D; Химера Е (SEQ ID NO:437), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачим доменом Е; Химера F (SEQ ID NO:438), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачим доменом F; Химера G (SEQ ID NO:439), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами А і Е; Химера H (SEQ ID NO:440), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами В і Е; Химера I (SEQ ID NO:441), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами С і Е; Химера J (SEQ ID NO:442), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами D і Е; Химера K (SEQ ID NO:443), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами А і F; Химера L (SEQ ID NO:444), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами В і F; Химера M (SEQ ID NO:445), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами С і F; і Химера N (SEQ ID NO:446), що є зовнішньоклітинним доменом людського IL-17RA з мишачими доменами D і F.

Відповідно до методів, аналогічних описаним у Прикладі 15, був проведений множинний аналіз за допомогою установки Bio-Plex і програмного забезпечення BioRad (Hercules, CA) для визначення нейтралізуючих детермінант у людському IL-17RA; при цьому аналізували диференціальне зв'язування типових людських IL-17RA mAb-антитіл з химерами по відношенню до IL-17RA білків дикого типу. Для імобілізації міченого гістидином білка використовували дванадцять кодів пентаHis-покрытих гранул (Qiagen, Valencia, CA; див. www1.qiagen.com). Ці 12 кодів гранул дозволяли здійснити мультиплексування 11 химерних IL-17RA і людських IL-17RA дикого типу.

Для готування гранул 100 мкл супернатанту IL-17RA дикого типу із культури тимчасової експресії і 100 мкл химерного білка в концентрації 2,5 мкг/мл зв'язувалися з пента-His-покрытими гранулами протягом ночі при температурі 4°C або протягом 2 годин при кімнатній температурі в умовах інтенсивного струшування. Гранули промивали відповідно до рекомендацій виробника і збирали у 12 груп, із котрих відбирали аліквоти у 2 або 3 колонки 96-лункового фільтрувального планшета (Millipore, Billerica, MA, виріб № MSBVN1250) для точок подвійного або потрійного аналізу, відповідно. У лунки додавали по 100 мкл анти-IL-17RA-антитіла з 4-кратним розбавленням, інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі і промивали. До кожної лунки додавали по 100 мкл розбавленого у пропорції 1:100 PE-кон'югованого IgG Fc проти людини (Jackson Labs., Bar Harbor, ME, продукт № 109-116-170), інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі і промивали. Гранули повторно суспендували в 1% BSA, струшували протягом 3 хвилин і зчитували на установці Bio-Plex. Зв'язування антитіл з химерним IL-17RA-білком порівнювали зі зв'язуванням антитіл з людським IL-17RA дикого типу із того самого пулу. Проводили титрування антитіл у приблизно 5 log масштабі. Будували графік залежності середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) химерних білків у відсотках відносно максимального сигналу від людського IL-17RA дикого типу. Мутації (тобто мишачі домени), що втричі або більше раз збільшували величину EC50 (виражену в нМ) у IL-17RA mAb-антитіла (при обчислюванні за допомогою GraphPad Prism®), вважалися такими, що негативно впливають на зв'язування IL-17RA-mAb. За допомогою цих методів були визначені нейтралізуючі детермінанти для різних IL-17RA-антитіл.

На Фіг. 19 подана таблиця, в котрій підсумована здатність IL-17RA mAb-антитіл зв'язуватися з різноманітними химерними білками. Затемненими величинами позначені ті випадки, коли IL-17RA mAb-антитіло не задовольняло критеріям зв'язування для конкретного химерного білка ("n.d." тобто "не визначено" означає, що дана химера аналізу не піддавалася). Значення величини EC50 описано вище. Нульова величина означає те, що зв'язування даного антитіла було виключено із розгляду. Підкреслена величина була визначена для EC50 програмою GraphPad Prism®, незважаючи на те, що крива титрування була практично плоскою. У Табл. 11 подані контрольні величини в нМ для аналізу.

Таблиця 11

mAb	Миш. дик. типу	Люд. дик. типу контр.	3х дик. типу контр.	2х дик. типу контр.
AM _H 18/AM _L 18	0,000	0,061	0,182	0,121
AM _H 1/AM _L 1	1,879	0,134	0,403	0,269
AM _H 22/AM _L 22	0,000	0,043	0,128	0,085
AM _H 14/AM _L 14	3416,000	0,027	0,082	0,055
AM _H 19/AM _L 19	770,100	0,062	0,187	0,125
AM _H 23/AM _L 23	0,000	0,053	0,158	0,106
AM _H 26/AM _L 26	0,000	0,281	0,843	0,562
AM _H 21/AM _L 21	0,196	0,018	0,055	0,037
AM _H 20/AM _L 20	1,333	0,022	0,066	0,044

На Фіг. 19 можна бачити, що принаймні три нейтралізуючі детермінанти було ідентифіковано на основі тих ділянок, що впливали на зв'язування нейтралізуючого IL-17RA-антитіла, а саме домен В, який лежить в інтервалі амінокислот 75-96 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), домен С, який лежить в інтервалі амінокислот 128-154 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), і домен D, який лежить в інтервалі амінокислот 176-197 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431). Домен В, який лежить в інтервалі амінокислот 75-96 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431) негативно впливає на зв'язування нейтралізуючого антитіла AM_H1/AM_L1 і AM_H23/AM_L23. Домен С, який лежить в інтервалі амінокислот 128-154 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), негативно впливає на зв'язування нейтралізуючого антитіла AM_H22/AM_L22 і AM_H23/AM_L23. Домен D, який лежить в інтервалі амінокислот 176-197 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431), негативно впливає на зв'язування нейтралізуючого антитіла AM_H1/AM_L1, AM_H22/AM_L22, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H23/AM_L23, AM_H21/AM_L21 і AM_H20/AM_L20. Характеристики зв'язування IL-17RA-антитіла стосовно того, де антитіла зв'язуються з людським IL-17RA, були підтверджені подвійними химерами. Таким чином, домени В, С і D вважаються нейтралізуючими детермінантами.

Приклад 17

Згідно з викладеним вище, були створені та охарактеризовані антитіла, що зв'язуються з людським IL-17RA та інгібують або нейтралізують зв'язування з ним IL-17A і/або IL-17F. Для визначення нейтралізуючих детермінант у людському IL-17RA, з яким зв'язуються ці різноманітні IL-17RA-антитіла, були сконструйовані мутантні IL-17RA білки, які мали заміщення аргініном вибраних амінокислотних залишків людського IL-17RA. Аргінінове сканування є визнаним фахівцями методом оцінки того, де антитіла або інші білки зв'язуються з іншим білком, див. наприклад (Nanevich, T., et al., 1995, J. Biol. Chem., 270:37, 21619-21625; Zupnick, A., et al., 2006, J. Biol. Chem., 281:29, 20464-20473). У загальному випадку аргініновий бічний ланцюг є позитивно зарядженим і відносно об'ємним порівняно з іншими амінокислотами, який може розривати зв'язування антитіла з ділянкою антигена, де вводиться мутація. Аргінінове сканування є методом, який визначає те, чи є залишок частиною нейтралізуючої детермінанти і/або епітопу.

Для мутації на аргінін було вибрано 95 амінокислот, розподілені по зовнішньоклітинному домену людського IL-17RA. Ці селекції були зсунуті в напрямку заряджених або полярних амінокислот для максимального збільшення імовірності того, що даний залишок буде на поверхні і буде зменшена імовірність мутації, внаслідок якої утвориться неправильно складений білок. На Фіг. 20 показані амінокислотні залишки, які були заміщені аргініновим залишком у SEQ ID NO:431. За допомогою добре відомих стандартних методів, на основі критеріїв, запропонованих фірмою Stratagene Quickchange® II методичний набір (Stratagene/Agilent, Santa Clara, CA), були розроблені смислові та протисмислові олігонуклеотиди, що містили мутовані залишки. За допомогою II набору Quickchange® (Stratagene) був здійснений мутагенез Hull-17RA-Flag-pHis дикого типу (WT). Усі химерні конструкції були сконструйовані для кодування FLAG-гістидинової мітки (шість гістидинів) на карбоксильному кінці зовнішньоклітинного домену з метою полегшення очистки за допомогою полі-His-мітки.

Був проведений множинний аналіз за допомогою установки Bio-Plex і програмного забезпечення BioRad (Hercules, CA) для визначення нейтралізуючих детермінант на людському IL-17RA шляхом аналізу диференціального зв'язування типових людських IL-17RA-mAb-антитіл з аргініновими мутантами відносно IL-17RA-білків дикого типу. Для іммобілізації гістидин-міченого білка використовували дванадцять кодів пента-His-покритих гранул (Qiagen, Valencia, CA; див. www1.qiagen.com). Ці 12 кодів гранул дозволяли здійснити мультиплексування 11 IL-17RA аргінінових мутантів і людського IL-17RA дикого типу (SEQ ID NO:431).

Для готування гранул 100 мкл супернатантів IL-17RA дикого типу і IL-17RA-аргінінового

мутанта із культури тимчасової експресії зв'язувалися пента-His-покритими гранулами протягом ночі при температурі 4°C або протягом 2 годин при кімнатній температурі в умовах інтенсивного струшування. Гранули промивали відповідно до рекомендацій виробника і збирали у 12 груп, із котрих відбирали аліквати у 2 або 3 колонки 96-лункового фільтрувального планшета (Millipore, Bellerica, MA, виріб № MSBVN1250) для точок подвійного або потрійного аналізу, відповідно. У лунки додавали по 100 мкл анти-IL-17RA-антитіла з 4-кратним розбавленням, інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі і промивали. До кожної лунки додавали по 100 мкл розбавленого у пропорції 1:100 РЕ-кон'югованого IgG Fc проти людини (Jackson Labs., Bar Harbor, ME, продукт № 109-116-170), інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі і промивали. Гранули повторно суспендували в 1% BSA, струшували протягом 3 хвилин і зчитували на установці Bio-Plex. Зв'язування антитіл з IL-17RA-аргініновим мутантним білком порівнювали зі зв'язуванням антитіл з людським IL-17RA дикого типу із того самого пулу. Проводили титрування антитіл у приблизно 5 log масштабі. Будували графік залежності середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) IL-17RA-аргінінових мутантних білків у відсотках відносно максимального сигналу від людського IL-17RA дикого типу. Ті мутанти, у котрих сигнали від усіх антитіл були нижче 30% від IL-17RA дикого типу, вважалися такими, що або мали занадто низьку концентрацію білка на гранулі внаслідок поганої експресії в тимчасовій культурі, або такими, що можливо були неправильно складеними, і, такими чином, виключалися із аналізу: це були T51R, K53R, S55R, H64R, D75R, E110R, Q118R, T121, E123R, S147R, H148R, E158R, T160R, H163R, K191R, T193R, E213R, H251R, T269R, H279R і D293R. Мутації (тобто аргінінові заміщення), що втричі або більше раз збільшували величину EC50 у IL-17RA mAb-антитіла (при обчислюванні за допомогою GraphPad Prism®), вважалися такими, що негативно впливають на зв'язування IL-17RA-mAb. За допомогою цих методів були визначені нейтралізуючі детермінанти для різних IL-17RA-антитіл.

На Фіг. 21 показані криві титрування зв'язування різноманітних IL-17RA mAb-антитіл з IL-17RA-мутантом D152R (тобто де аспартанова кислота в положенні 152 послідовності SEQ ID NO:431 була мутагенізована на аргінін). Антитіла AM_H1/AM_L1, AM_H22/AM_L22, AM_H14/AM_L14, AM_H19/AM_L19, AM_H23/AM_L23, AM_H21/AM_L21 і AM_H20/AM_L20 втратили здатність зв'язуватися з IL-17RA-мутантом D152R. Антитіла AM_H18/AM_L18 і AM_H26/AM_L26 були зачеплені дуже мало, але критерію відсікання не задовольняли.

На Фіг. 22 підсумовані результати аргінінового сканування, зв'язування та експерименту з химерами. Методологія аргінінового сканування дозволила ідентифікувати декілька нейтралізуючих детермінант: AM_H18/AM_L18 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 220-284 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H1/AM_L1 зв'язувалися з доменом, сфокусованим на амінокислотний залишок 152 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H22/AM_L22 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-198 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H14/AM_L14 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-297 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H19/AM_L19 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-186 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H23/AM_L23 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 97-297 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H26/AM_L26 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 138-270 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); AM_H21/AM_L21 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 113-198 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431); і AM_H20/AM_L20 зв'язувалися з доменом, що лежить в інтервалі амінокислот 152-270 людського IL-17RA (SEQ ID NO:431).

Як показали результати експерименту, всі залишки, відображені на Фіг. 22, руйнували зв'язування нейтралізуючого людського моноклонального антитіла, яке специфічно зв'язується з людським IL-17RA.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ізольоване антитіло або його фрагмент, який зв'язує людський IL-17-рецептор А, вибраний з групи, що складається з антитіла або фрагмента, який містить:

а) легкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 218, легкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 219, легкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 220, та важкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 140, важкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 141, і важкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 142;

б) легкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 224, легкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 225, легкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 226, та важкий ланцюг CDR1, який

містить SEQ ID NO: 146, важкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 147, і важкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 148;

с) легкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 230, легкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 231, легкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 232, та важкий ланцюг CDR1, який

містить SEQ ID NO: 152, важкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 153, і важкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 154;

д) легкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 233, легкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 234, легкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 235, та важкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 155, важкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 156, і важкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 157;

е) легкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 239, легкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 240, легкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 241, та важкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 161, важкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 162, і важкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 163; і

ф) легкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 248, легкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 249, легкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 250, та важкий ланцюг CDR1, який містить SEQ ID NO: 170, важкий ланцюг CDR2, який містить SEQ ID NO: 171, і важкий ланцюг CDR3, який містить SEQ ID NO: 172.

2. Ізольоване антитіло або його фрагмент за п. 1, яке вибрано з групи, що складається з:

а) антитіла або його фрагмента, що містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 38, і варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 12;

б) антитіла або його фрагмента, що містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 40, і варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 14;

в) антитіла або його фрагмента, що містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 42, і варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 16;

г) антитіла або його фрагмента, що містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 43, і варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 17;

д) антитіла або його фрагмента, що містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 45, і варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 19; і

е) антитіла або його фрагмента, що містить варіабельний домен легкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 48, і варіабельний домен важкого ланцюга, який містить SEQ ID NO: 22.

3. Ізольоване антитіло або його фрагмент за п. 1 або п. 2, яке **відрізняється** тим, що антитіло містить послідовність важкого ланцюга, яка містить SEQ ID NO: 427, і послідовність легкого ланцюга, яка містить SEQ ID NO: 429.

4. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло за будь-яким з пп. 1-3.

5. Ізольований полінуклеотид, який кодує антитіло за будь-яким з пп. 1-3.

6. Плазмід, яка містить полінуклеотид за п. 5.

7. Плазмід за п. 6, яка **відрізняється** тим, що містить вектор експресії.

8. Ізольована клітина, яка містить плазмід за п. 7, де зазначена клітина вибрана з групи, що складається з:

а) прокариотної клітини;

б) еукаріотної клітини;

в) клітини ссавця;

г) клітини комах; і

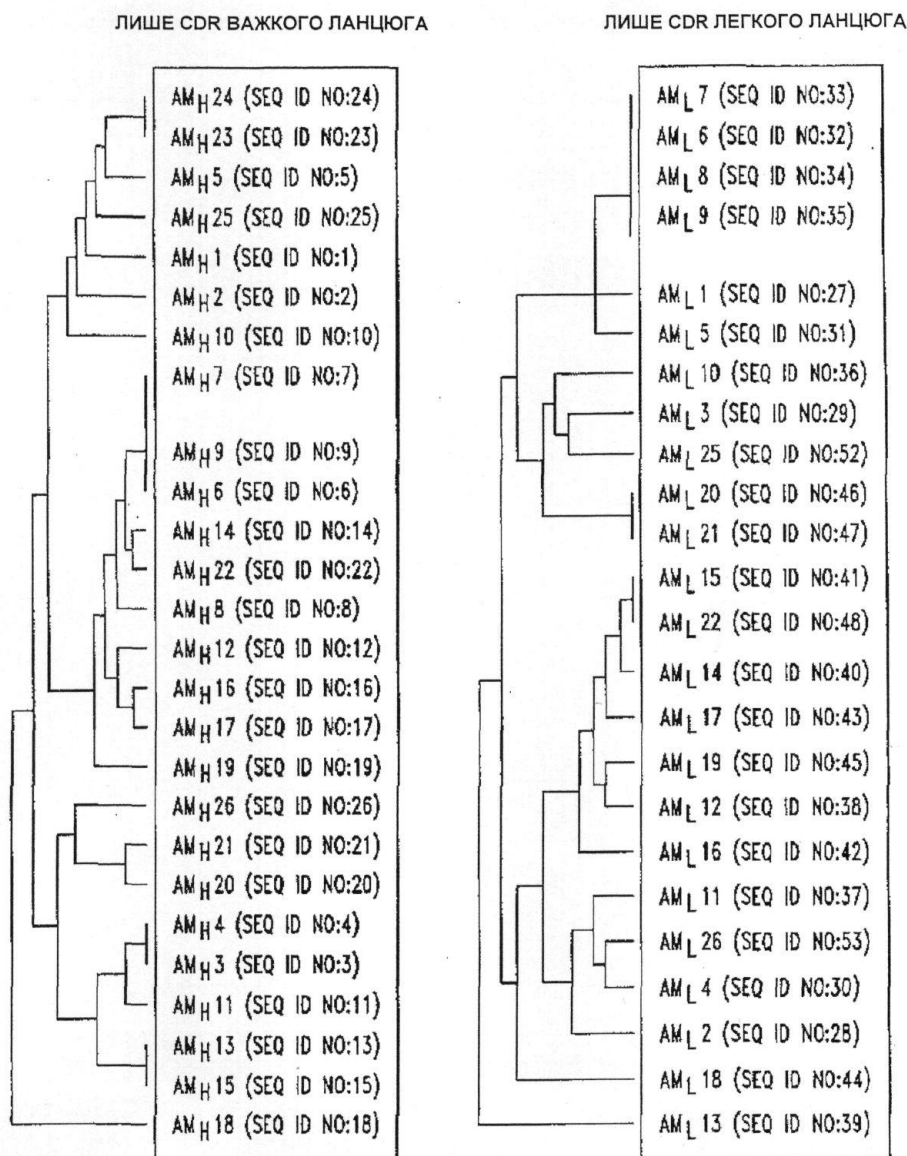
д) клітини CHO.

9. Спосіб виготовлення антитіла за будь-яким з пп. 1-3, який включає інкубування ізольованої клітини за п. 8 в умовах, які дозволяють їй експресувати зазначене антитіло.

10. Застосування антитіла або його фрагмента за будь-яким з пп. 1-3 у лікуванні запалення, автоімунної хвороби, артриту, ревматоїдного артриту, ювенільного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, пауртикулярного ревматоїдного артриту, пауртикулярного ювенільного ревматоїдного артриту, ревматоїдного поліартриту, ювенільного ревматоїдного поліартриту, ювенільного ревматоїдного артриту з системними проявами, анкілозивного спондилоартриту, ювенільного анкілозивного спондилоартриту, псоріатичного артриту, ювенільного псоріатичного артриту, псоріазу, бляшкового псоріазу, ревматоїдного артриту з системними проявами, дерматоміозиту, дерматиту, atopічного дерматиту, склеродермії, ювенільної склеродермії, поліомієліту, саркоїдозу, атеросклерозу, звичайного вовчака, системного червоного вовчака, ювенільного системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, астми, хронічного обструктивного захворювання легень і реакції "трансплантат проти хазяїна".

11. Застосування за п. 10, яке **відрізняється** тим, що додатково включає введення пацієнту другого лікувального засобу, який містить фармацевтичну композицію.

12. Фармацевтична композиція за п. 4 для застосування у лікуванні запалення, автоімунної хвороби, артриту, ревматоїдного артриту, ювенільного артриту, ювенільного ревматоїдного артриту, пауртикулярного ревматоїдного артриту, пауртикулярного ювенільного ревматоїдного артриту, ревматоїдного поліартриту, ювенільного ревматоїдного поліартриту, ювенільного ревматоїдного артриту з системними проявами, анкілозивного спондилоартриту, ювенільного анкілозивного спондилоартриту, псоріатичного артриту, ювенільного псоріатичного артриту, псоріазу, бляшкового псоріазу, ревматоїдного артриту з системними проявами, дерматоміозиту, дерматиту, атопічного дерматиту, склеродермії, ювенільної склеродермії, поліомієліту, саркоїдозу, атеросклерозу, звичайного вовчака, системного червоного вовчака, ювенільного системного червоного вовчака, розсіяного склерозу, астми, хронічного обструктивного захворювання легень і реакції "трансплантат проти хазяїна".
13. Ізольоване антитіло, що містить антитіло, вироблене клітиною CHO за п. 8, де зазначене антитіло містить важкий ланцюг, кодований послідовністю, що містить SEQ ID NO: 426, і легкий ланцюг, кодований послідовністю, яка містить SEQ ID NO: 428.
14. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло за п. 13.



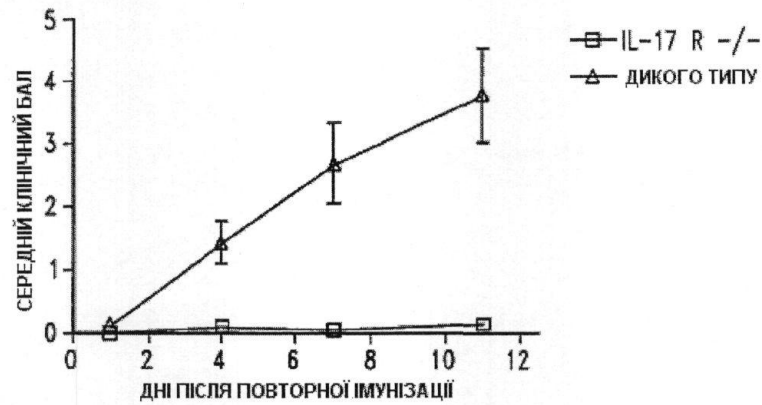
ФІГ. 1

ДОМЕНІ ВАЖКОГО ЛАНЦЮГА	CDR1	СИНТЕТИЧНИЙ ЛІНКЕР	CDR2	СИНТЕТИЧНИЙ ЛІНКЕР	CDR3
SEQ ID NO:24	--SYWNS	GGGAAAGGGAAA	RIY...PSG.RTN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	...E.A..Y.ELQLG...LYYYYGMDV
SEQ ID NO:23	--SYWNS	GGGAAAGGGAAA	RIY...PSG.RTN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	...E.A..Y.ELQLG...LYYYYGMDV
SEQ ID NO:5	--SYWNS	GGGAAAGGGAAA	RIY...PSG.NTI...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	...E.N..YSE.SSG...LYYYYGMDV
SEQ ID NO:1	--NYWN	GGGAAAGGGAAA	DIY...YSG.STN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	D.GELANY...GSGSYQFYYYYGMDV
SEQ ID NO:2	--GYWNS	GGGAAAGGGAAA	EIN...HSG.RTN...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	..GP...YYFD.SSG.Y.LYYYGLDV
SEQ ID NO:25	SGGYWNS	GGGAAAGGGAAA	YIY...YSG.NTY...YNPSLRS	GGGAAAGGGAAA	EAGGNSAYY.....Y..GMDV
SEQ ID NO:10	SGGYWNS	GGGAAAGGGAAA	YIY...FSG.SAY...YNPSLKS	GGGAAAGGGAAA	E.....YY.D.SSG....YPDAFDI
SEQ ID NO:7	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G....YYNGFDP
SEQ ID NO:9	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G....YYNGFDP
SEQ ID NO:6	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G....YYNGFDP
SEQ ID NO:8	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	R.....DYDILT.G....YYNGFDP
SEQ ID NO:14	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISTYSG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	R..QLYFDY-----
SEQ ID NO:22	--RYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYSG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	R..QLYFDY-----
SEQ ID NO:16	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYNG.NTK...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	K..QLYFDY-----
SEQ ID NO:17	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYSG.NTK...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	K..QLYFDY-----
SEQ ID NO:12	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISTYKG.NTN...YAQKLG	GGGAAAGGGAAA	K..QLYFDY-----
SEQ ID NO:19	--SYGIS	GGGAAAGGGAAA	..WISAYSG.NTK...YAQKFG	GGGAAAGGGAAA	R..QLALDY-----
SEQ ID NO:13	--SYGMQ	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDG.NKK..YYADSVKG	GGGAAAGGGAAAGRVR.D....YYYGMDV
SEQ ID NO:15	--SYGMQ	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDG.NKK..YYADSVKG	GGGAAAGGGAAAGRVR.D....YYYGMDV
SEQ ID NO:4	--SYGMH	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDGSN.K..HYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...D.T...G.V.....Y-----
SEQ ID NO:3	--SYGMH	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDGSN.K..HYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...D.T...G.V.....Y-----
SEQ ID NO:11	--SYGMH	GGGAAAGGGAAA	VIW...YDGSN.K..YYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...D.T...K.D.....Y-----
SEQ ID NO:21	--SYSMN	GGGAAAGGGAAA	II....SSRS.SIIHYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...PKV...G..G.....GMDV
SEQ ID NO:20	--SYSMN	GGGAAAGGGAAA	FI....SARS.STIYYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...PKV...G..G.....GMDV
SEQ ID NO:26	--DYWNS	GGGAAAGGGAAA	YI....SS.SGSIYYADSVKG	GGGAAAGGGAAA	...DRTYFSG.G.S....Y.EGMDV
SEQ ID NO:18	--DYWMH	GGGAAAGGGAAA	..WMHPNSGG.TDL...AQRFG	GGGAAAGGGAAA	.CG....Y..CST.LSCSFYFY.FDL

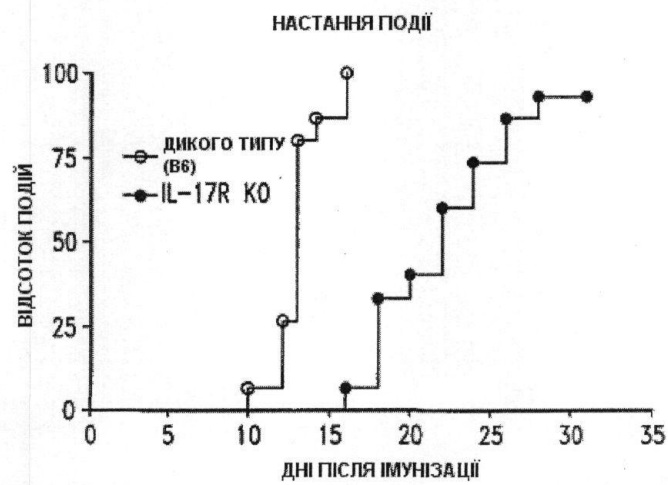
ФІГ. 2

ДОМЕНІ ВАЖКОГО ЛАНЦЮГА	CDR1	СИНТЕТИЧНИЙ ЛІНКЕР	CDR2	СИНТЕТИЧНИЙ ЛІНКЕР	CDR3
SEQ ID NO:33	RASQGIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:32	RASQGIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:34	RASQGIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:35	RASQGIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.KSY...PL.T
SEQ ID NO:31	RASQGIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSFQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.NSY...PP.T
SEQ ID NO:27	RASQGIR.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.NSN...PF.T
SEQ ID NO:49	RASQGI.N...D.LG	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	LQH.NSY...PP.T
SEQ ID NO:36	RASQGIR.S...WLA	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.ANNFPR.T
SEQ ID NO:52	RASQAI.S...IYLA	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YSSYPR.T
SEQ ID NO:46	RASQGI.S...NYLA	GGGAAAGGGAAA	AASTLQS	GGGAAAGGGAAA	.Q..K.YNRAPF.T
SEQ ID NO:47	RASQGI.S...NYLA	GGGAAAGGGAAA	AASTLQS	GGGAAAGGGAAA	.Q..K.YNRAPF.T
SEQ ID NO:29	RASQSI.S...SYLN	GGGAAAGGGAAA	AASSLQS	GGGAAAGGGAAA	.Q..QSYS.TPF.T
SEQ ID NO:53	RASQSV.YS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YYNWP.WT
SEQ ID NO:30	RASQSV..SR...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YNNWPTWT
SEQ ID NO:37	RASQSV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAA	GGGAAAGGGAAA	.Q..H.YINWPKWT
SEQ ID NO:41	RASQSV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	DASTRAA	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDNWPL.T
SEQ ID NO:48	RASQSV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	DASTRAA	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDNWPL.T
SEQ ID NO:40	RASQSV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	DASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDNWPL.T
SEQ ID NO:43	RASQSV..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDNWPL.T
SEQ ID NO:38	RASQSI..SS...S.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDNWPL.T
SEQ ID NO:45	RASQSI..SS...N.LA	GGGAAAGGGAAA	GASTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDTWPL.T
SEQ ID NO:42	RASQSI..ST...S.LA	GGGAAAGGGAAA	GTSTRAT	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YDIWPL.T
SEQ ID NO:28	RASQSV..SR...N.LV	GGGAAAGGGAAA	GASTRAN	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YKSW..RT
SEQ ID NO:44	KTSQSVLYSSKNKNFLA	GGGAAAGGGAAA	WASTRES	GGGAAAGGGAAA	.Q..Q.YYSTP.FT
SEQ ID NO:39	KSSQSLHS.DGKTYLY	GGGAAAGGGAAA	EVSTRFS	GGGAAAGGGAAA	MQSIQL....PL.T
SEQ ID NO:50	RSSQSLVYS.DGHTCLN	GGGAAAGGGAAA	KVSNWDS	GGGAAAGGGAAA	MQ....GTHWPLCS
SEQ ID NO:51	RSSQSLVYS.DGHTCLN	GGGAAAGGGAAA	KVSNWDS	GGGAAAGGGAAA	MQ....GTHWPLCS

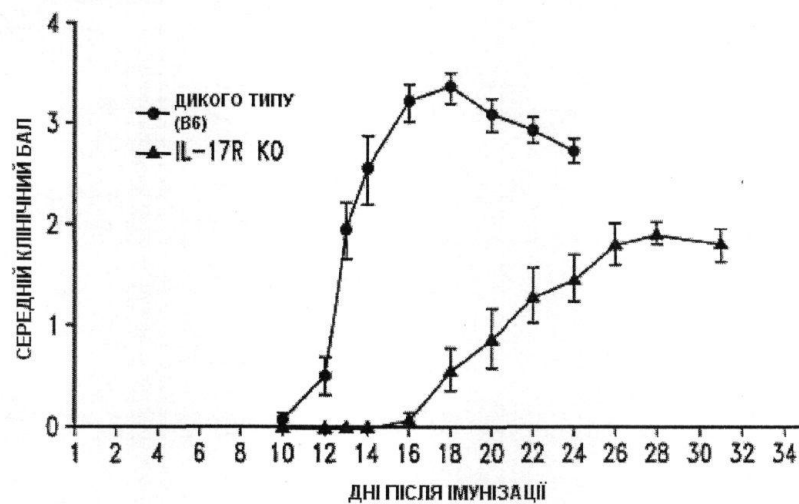
ФІГ. 3



ФІГ. 4



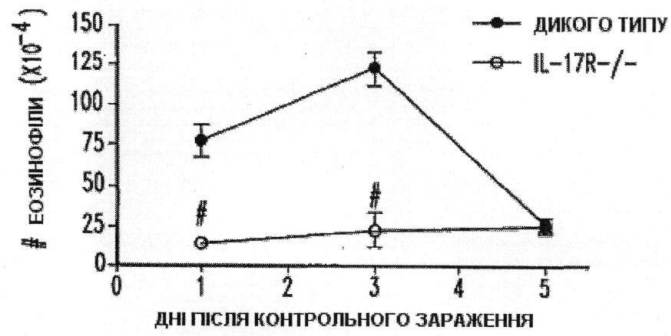
ФІГ. 5



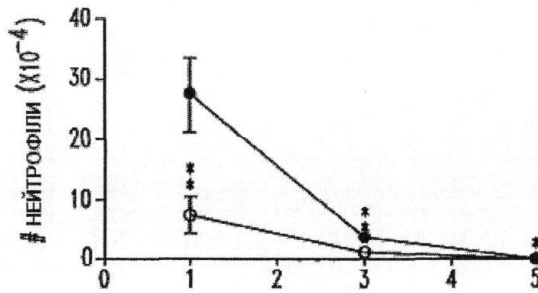
ФІГ. 6



ФІГ. 7



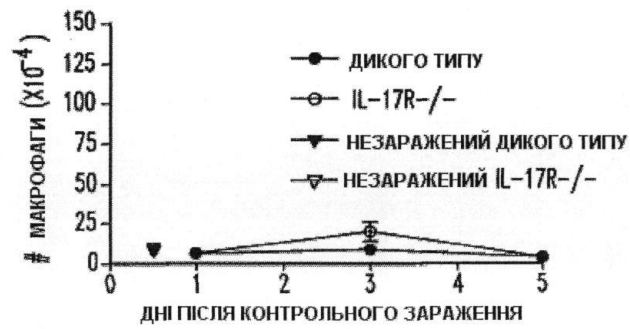
ФІГ. 8А



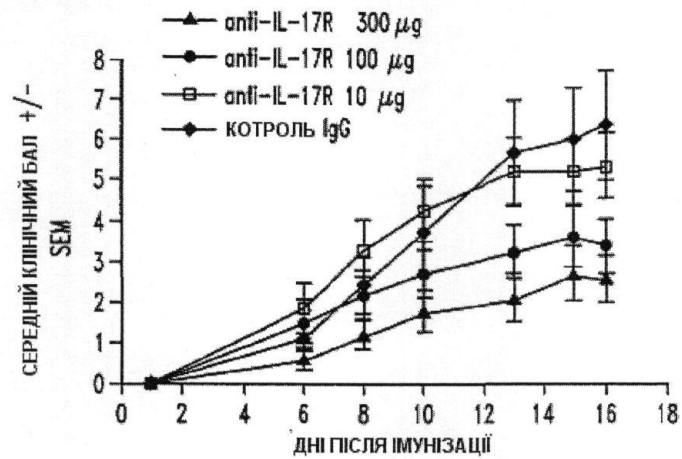
ФІГ. 8В



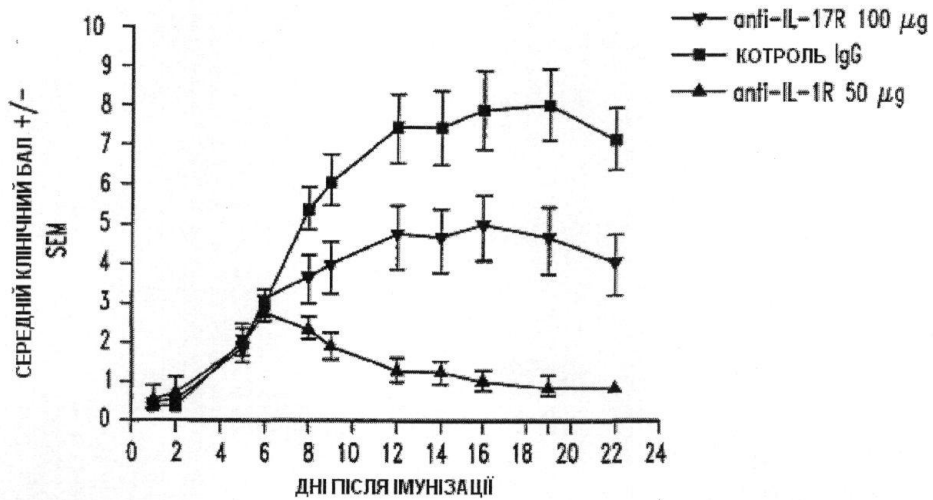
ФІГ. 8С



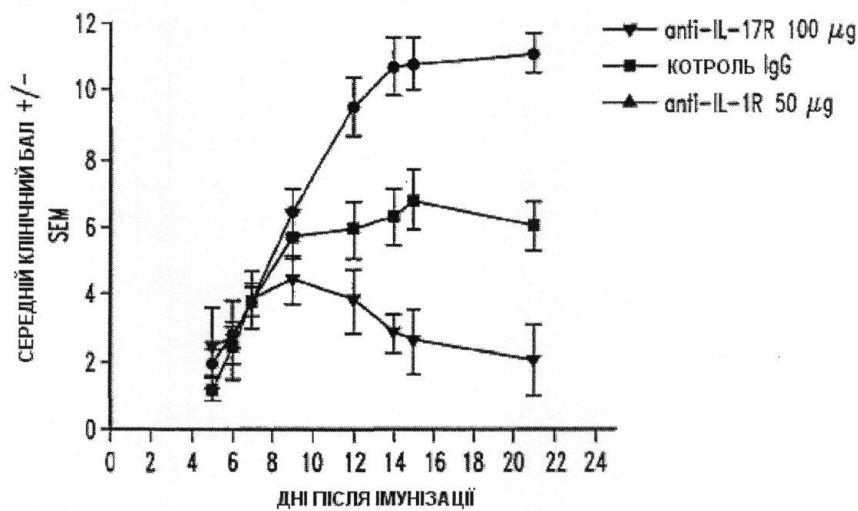
ФІГ. 8D



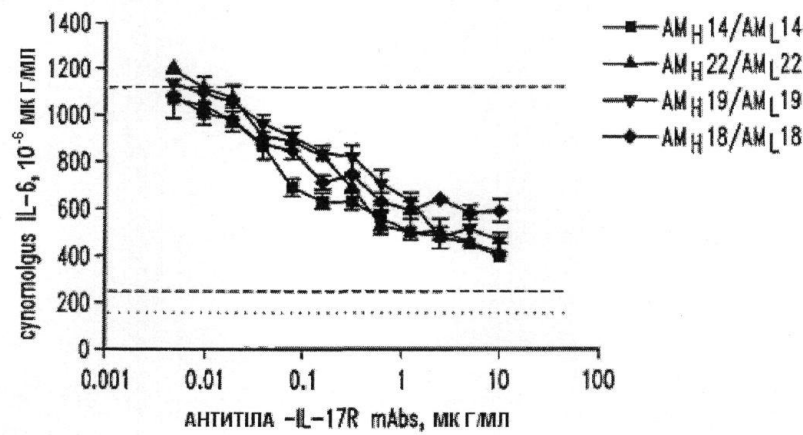
ФІГ. 9



ФІГ. 10



ФІГ. 11



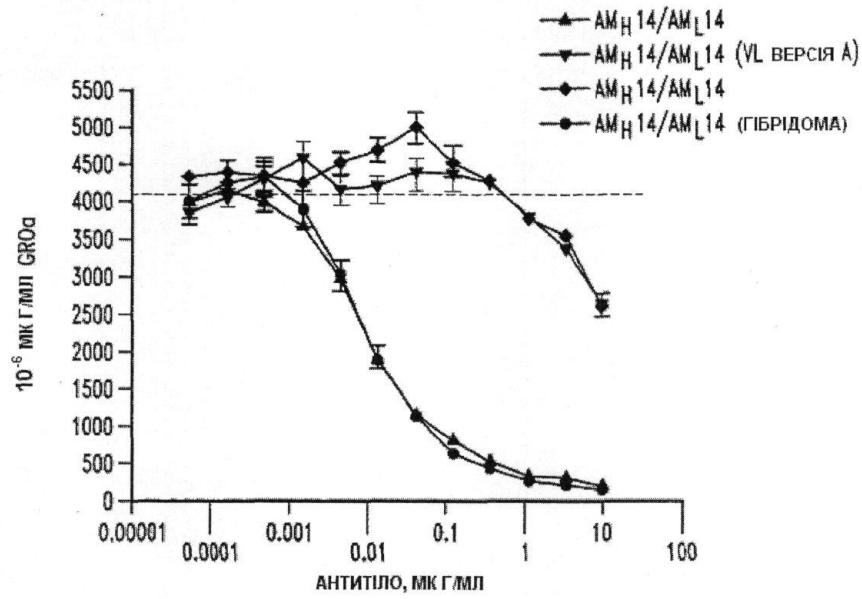
ФІГ. 12

	FR1	1	2	CDR1	3	FR2	4	CDR2	5	FR3	6	7	8
Kabat		12345678901234567890123	45678901234	5678901234	567890123456789	0123456	78901234567890123456789012345678						
Seq ID NO: 344	1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	RASQSVSSNLA	WFQKPGQAPRLIY	DASTRAT	GVPARFSCSGSGTDFTLTISSLQSEDFAVYYC							
Seq ID NO: 449	93.5
Seq ID NO: 449	93.5
Seq ID NO: 450	92.0
Seq ID NO: 451	89.5
Seq ID NO: 452	88.5

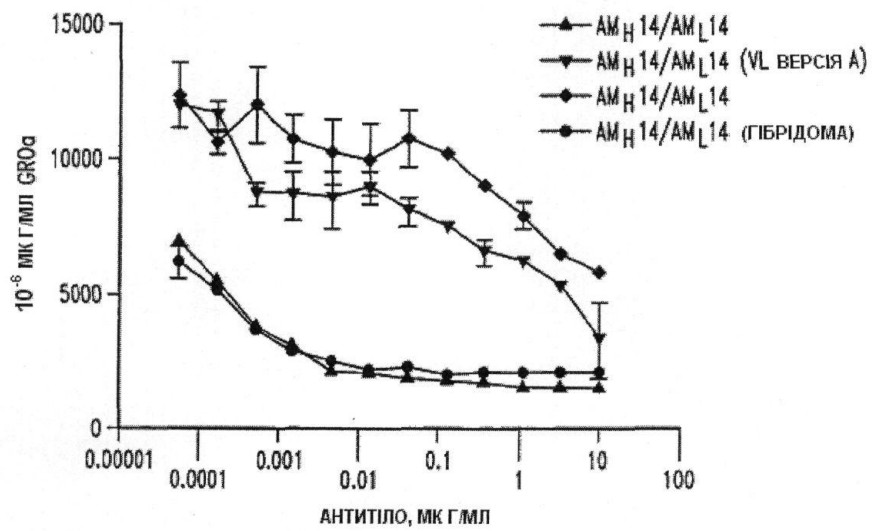
AM _H 14/AM _L 14	F	P	V	D
ЗАРОДКОВА ЛІНІЯ, ВЕРСІЯ А	Y	L	I	D
ЗАРОДКОВА ЛІНІЯ, ВЕРСІЯ В	Y	L	I	E

IC₅₀ = ~0.1 nM
IC₅₀ = ~107 nM
IC₅₀ = ~103 nM

ФІГ. 13



ФІГ. 14



ФІГ. 15

СОРТ	ДІЛЯНКА ГРАНУЛИ	33	34	35	36	37	38	42	43	72
		mA	mA	mA	mA	mA	mA	mA	mA	huIgG
1	A	-220	1199	6592	330	337	300	8643	345	84
1	B	-326	453	5020	150	213	182	6786	173	37
1	C	-178	816	5963	260	264	163	2948	239	54
1	D	-233	684	5645	217	207	192	3181	269	123
1	E	-70.5	447	3527	173	168	130	2536	152	26
1	F	114	545	1716	253	179	175	3971	187	140
1	G	-162	1305	4487	354	344	260	3995	304	-5
2	H	7507	1643	3421	2495	790	573	-140	2805	74
3	I	3482	853	2627	4910	1636	1360	211	2133	22
3	J	1812	420	2258	2775	875	807	-109	1810	35
3	K	3125	834	2605	4553	1622	1412	216	2124	100
3	L	2356	571	2093	3517	1084	890	64	1589	34
3	M	1936	455	1897	3040	888	765	73	1410	32
3	N	2473	597	2468	3975	1202	999	68	1917	56
3	O	2998	630	2536	4511	1368	1256	120	2223	95
4	P	12079	3005	474	10707	3369	3424	6069	2543	73
5	Q	9527	1897	2157	4766	1383	1174	10203	2201	28
6	R	6796	1065	1411	2994	783	666	8296	1242	50
	huIgG	-194	-6	216	118	46	45	-34	25.5	65

ФІГ. 16A

СОРТ	ДІЛЯНКА ГРАНУЛИ	45	46	47	51	52	53	55	56	61	62	72
		mA	mA	mA	mA	mA	mA	mA	mA	mA	mA	huIgG
1	A	7064	5302	2323	7206	9649	3017	454	1859	2646	3800	84
1	B	5885	3710	1395	4970	8280	1980	235	1303	1948	2638	37
1	C	3954	6723	3591	8223	5497	3540	346	2882	3632	5517	54
1	D	3552	6652	3644	8684	4686	4257	318	2975	3843	5545	123
1	E	1655	4333	2420	5605	2394	2661	334	1766	2409	3313	26
1	F	1120	3107	2123	4107	1650	1724	342	1021	1511	2626	140
1	G	5109	6887	2901	8972	7846	3591	480	2377	3231	5377	-5
2	H	7525	-5	-51	-111	9606	-41	3208	-75	24	5.5	74
3	I	48	33	2	-182	57	-26	4909	13	56	16	22
3	J	53.5	-5	72	-100	86	-11	1915	10	38	75	35
3	K	114	1	-3	-196	90	-76	4492	85	66	28	100
3	L	52	63	61	-25	105	39	3714	44	41	72	34
3	M	40	26	31	-5	60	18	3275	20	11	49	32
3	N	76	18	8	-44	98	-1	4258	40	43	55	56
3	O	76	10	59	-111	135	18	4492	73	83	139	95
4	P	2553	5003	4475	6271	3718	2521	6001	1645	2359	3788	73
5	Q	34	2.5	23	-181	100	-58	6276	44.5	39	175	28
6	R	25	58	26	-29	60	15	4016	24	24	140	50
	huIgG	31	-72	42	-235	64	-36	216	27	3	20	65

ФІГ. 16B

MAIRRCWPRVVPGPALGWLLLLLV LAPGRASPRLLDFPAPVCAQEGLSR
YK ДОМЕН А

NSTCLDDSWIHPKNLTPSSPKNIYINLSVSSTQHGLVPVLHVENTLQTDASI
LY ДОМЕН В

LEGAELSVLQLNTNERLCVKQFLSNLQHHRKRWRFSSHFVVDPGQEYE
ДОМЕН С

VTVHHLPKPIPDGDPNHKSKIIFVPCEDSKMKMTTSCVSSGSLWDPNITV
ДОМЕН D

ETLDTQHLRVDFTLWNESTPYQVLLSFSDSENNHSCFDVVKQIFAPRQEEF
HQ ДОМЕН Е ДОМЕН F

RANVTFTLSKFHWCCHHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVTVPCPVISNTTVP
KPVADYIPLW

SEQ ID NO:432

ФИГ. 17

		1		50
SEQ ID NO:433	Construct A	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDFPAPVCAQEGLSG	
SEQ ID NO:434	Construct B	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:435	Construct C	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:436	Construct D	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:437	Construct E	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:438	Construct F	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:439	Construct G	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDFPAPVCAQEGLSG	
SEQ ID NO:440	Construct H	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:441	Construct I	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:442	Construct J	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:445	Construct M	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:446	Construct N	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:443	Construct K	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDFPAPVCAQEGLSG	
SEQ ID NO:444	Construct L	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:431	huIL17R _{FpH}	(1)	MGAARSPPSAVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDHRAVCSQPGLN	
SEQ ID NO:432	muIL-17R	(1)	MAIRICNPRVVPGP LG LLLLGLAPGGASRLDDFPAPVCAQEGLSG	
		51		100
	Construct A	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct B	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKNTYINLSVSSQHGELVPVLHVEWTL	
	Construct C	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct D	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct E	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct F	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct G	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct H	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKNTYINLSVSSQHGELVPVLHVEWTL	
	Construct I	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct J	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct M	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct N	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct K	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	Construct L	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKNTYINLSVSSQHGELVPVLHVEWTL	
	huIL17R _{FpH}	(51)	TVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKDLOTQLHFAHTQGGDLPVAHTEWTL	
	muIL-17R	(51)	RVKNSTCLDDSWIHPRNLTSSPKNTYINLSVSSQHGELVPVLHVEWTL	

ФИГ. 18A

		101	150
Construct A	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct B	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct C	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKQFLSMQHHHRKWRFSFSHFV	
Construct D	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct E	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct F	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct G	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct H	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct I	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKQFLSMQHHHRKWRFSFSHFV	
Construct J	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct M	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKQFLSMQHHHRKWRFSFSHFV	
Construct N	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct K	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
Construct L	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
huIL17RfH	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRWRHTFSHFV	
muIL-17R	(101)	QTDASILYLEGAELSVLQLNTNERLCVKQFLSMQHHHRKWRFSFSHFV	
		151	200
Construct A	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct B	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct C	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct D	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	
Construct E	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct F	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct G	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct H	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct I	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct J	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	
Construct M	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct N	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	
Construct K	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
Construct L	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
huIL17RfH	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKMTTPCMSSG	
muIL-17R	(151)	VDPDQYEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNIFVPDCEDSKMKMTTSCVSSG	

Фиг. 18В

		201	250
Construct A	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct B	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct C	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct D	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct E	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVDFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct F	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDMVK	
Construct G	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVDFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct H	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVDFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct I	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVDFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct J	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVDFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
Construct M	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDMVK	
Construct N	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDMVK	
Construct K	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDMVK	
Construct L	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDMVK	
huIL17RfH	(201)	SLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLWNESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMH	
muIL-17R	(201)	SLWDPNITVETLDTQHLRVDFTLWNESTPYQVLLSFSDSENHSCFDMVK	
		251	300
Construct A	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct B	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct C	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct D	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct E	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct F	(251)	QTFAPRQEEFHQRANVTITLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVT	
Construct G	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct H	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct I	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct J	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
Construct M	(251)	QTFAPRQEEFHQRANVTITLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVT	
Construct N	(251)	QTFAPRQEEFHQRANVTITLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVT	
Construct K	(251)	QTFAPRQEEFHQRANVTITLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVT	
Construct L	(251)	QTFAPRQEEFHQRANVTITLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVT	
huIL17RfH	(251)	HTPAPRPEEFHQRSNVTITLRLKGCCRHQVQIQPFSSCLNDCLRHSAT	
muIL-17R	(251)	QTFAPRQEEFHQRANVTITLSKFHWCCHHVQVQPFSSCLNDCLRHAVT	

ФІГ. 18С

301349

```

Construct A (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct B (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct C (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct D (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct E (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct F (301) MPCPVLISNTITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct G (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct H (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct I (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct J (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct M (301) MPCPVLISNTITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct N (301) MPCPVLISNTITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct K (301) MPCPVLISNTITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
Construct L (301) MPCPVLISNTITVPKPVADYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
huIL17RFpH (301) VSCPEMPDT--PEIPDYIPLWEPRSGSSDYKDDDKGSSHHHHHH...
muIL-17R (301) MPCPVLISNTITVPKPVADYIPLW.....

```

ФІГ. 18D

		aa 38-51	75-96	128-154	176-197	213-220	229-319	A+E	B+E	C+E	D+E	A+F	B+F	C+F	D+F
		chimera A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
BIN 1	AM _H 18/AM _L 18	0.052	0.063	0.052	0.059	0.067	3105.0	0.052	0.088	0.059	0.064	31.310	0.00	1.551	n.d.
BIN 2	AM _H 1/AM _L 1	0.228	0.00	0.049	0.00	0.172	0.156	0.219	0.088	0.074	159.30	0.235	277.200	0.078	n.d.
BIN 3	AM _H 22/AM _L 22	0.042	0.084	0.160	0.00	0.057	0.041	0.054	0.063	0.190	150.50	0.033	0.056	0.125	n.d.
	AM _H 14/AM _L 14	0.022	0.038	0.061	14.500	0.030	0.021	0.023	0.050	0.067	1.181	0.017	0.040	0.047	n.d.
	AM _H 19/AM _L 19	0.066	0.112	0.092	51.020	0.075	0.053	0.076	0.130	0.131	149.40	0.043	0.100	0.092	n.d.
	AM _H 23/AM _L 23	0.072	0.504	3.959	2.100	0.076	0.046	0.083	2.269	2.650	710.50	0.041	0.185	0.769	n.d.
BIN 4	AM _H 26/AM _L 26	0.249	0.201	0.156	0.145	0.323	0.00	0.283	0.410	0.289	0.234	0.00	0.006	0.00	n.d.
BIN 5	AM _H 21/AM _L 21	0.018	0.017	0.030	0.134	0.026	0.026	0.025	0.025	0.032	0.104	0.017	0.025	0.035	0.378
BIN 6	AM _H 20/AM _L 20	0.023	0.020	0.040	2.675	0.027	0.029	0.027	0.033	0.042	0.897	0.022	0.027	0.040	192.400

ФІГ. 19

```

1   MGAARSPPSA VPGPLLGLLL LLLGV LAPGG ASLRLLD HRA LVCSQPGLNC
51  TVKNSTCLDD SWIHPRNLTP SSPKDLQIQL HFAHTQGGDL FPAHIEWTL
101 QTDASILYLE GAELSVLQLN TNERLCVRFE FLSKLRHHHR RWRFTFSHFV
151 VDPDQEYEVV VHHLPKPIPD GPNHQSKNF LVPDCEHARM KVTTPCMSSG
201 SLWDPNITVE TLEAHQLRVS FTLWNESTHY QILLTSFPHM ENHSCFEHMH
251 HIPAPRPPEF HQRSNVTLT L RNLKGCCRHQ VQIQPFSSC LNDCLRHSAT
301 VSCPEMPDTP EPIPDYMWLW EPRSGSSDYK DDDDKGSSHH HHHH

```

SEQ ID NO:431

FIG. 20

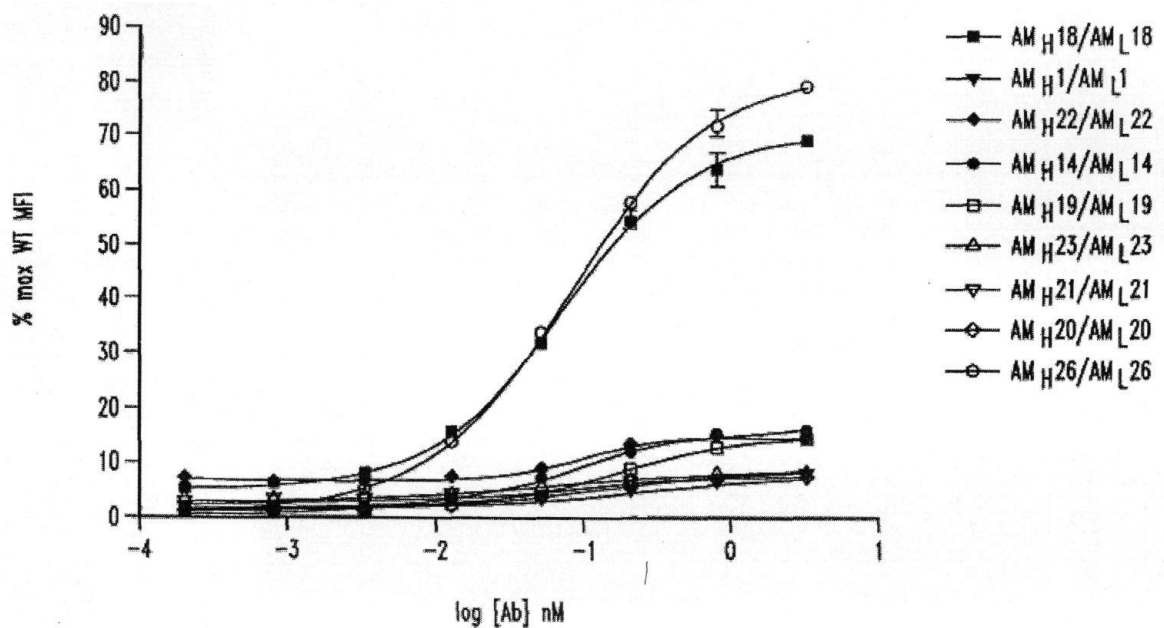


FIG. 21

		ХИМЕРА	АРГІНІНОВІ МУТАНТИ
COPT 1	AM _H 18/AM _L 18	F: 229-319	S220R, E226R, T228R, S236R, L270R, Q284R
COPT 2	AM _H 1/AM _L 1	B: 75-96 D: 176-197	D152R
COPT 3	AM _H 22/AM _L 22	C: 128-154 D: 176-197	D152R, D154R, E156R, D184R, E186R, S198R
	AM _H 14/AM _L 14	D: 176-197	D152R, D154R, E156R, D184R, E186R, H297R
	AM _H 19/AM _L 19	D: 176-197	D152R, D154R, E156R, D184R, E186R
	AM _H 23/AM _L 23	B: 75-96 C: 128-154 D: 176-197	E97R, D152R, D154R, E156R, Q176R, D184R, E186R, S198R, T235R, H297R
COPT 4	AM _H 26/AM _L 26	F: 229-319	H138R, K166R, H215R, S220R, E226R, T228R, S236R, E241R, H243R, L270R
COPT 5	AM _H 21/AM _L 21	D: 176-197	E113R, S115R, D152R, D154R, E156R, S177R, S198R
COPT 6	AM _H 20/AM _L 20	D: 176-197	D152R, D154R, E156R, S177R, L270R

ФІГ. 22

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> AMGEN INC.

<120> IL-17 РЕЦЕПТОР-АНТИГЕН-ЗВ'ЯЗУВАЛЬНІ БІЛКИ

<130> A-1116-WO-PCT

<140> --to be assigned--

<141> 2007-10-01

<150> 60/969,895

<151> 2007-09-04

<150> 60/873,072

<151> 2006-12-05

<150> 60/827,882

<151> 2006-10-02

<160> 470

<170> Патент у версії 3.3

<210> 1

<211> 131

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

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

Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			

Gly	Asp	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
	50					55					60				

Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65						70				75					80

Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	

Arg	Asp	Gly	Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Gln	Phe
			100					105					110		

Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr
		115					120					125			

Val	Ser	Ser
		130

<210> 2

<211> 127

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

<210> 3

<211> 114

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

<210> 4

<211> 114

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 4

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

<210> 5

<211> 125

<212> Бигок

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

<210> 6

<211> 124

<212> Бигок

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

<210> 7

<211> 124

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

<210> 8

<211> 124

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp
 100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 9

<211> 124

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp
 100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 10

<211> 124

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

<210> 11

<211> 114

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 11

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

<210> 12

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

<210> 13

<211> 121

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 13

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

<210> 14

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

<210> 15

<211> 121

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

<210> 16

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

<210> 17

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

<210> 18

<211> 126

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

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

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

Gly Trp Met His Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp Leu Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Cys Ser Thr Leu Ser Cys Ser Phe Tyr Trp Tyr
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19

<211> 116

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
 <211> 118
 <212> Бiлoк
 <213> Homo sapiens

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

<210> 21
 <211> 118
 <212> Бiлoк
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ser Ile Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Lys Val Gly Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 22
 <211> 116
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 23
 <211> 125
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Ala Tyr Glu Leu Gln Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 24
 <211> 125
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Ala Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Ala Tyr Glu Leu Gln Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 25
 <211> 124
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

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

<210> 26
 <211> 125
 <212> Бiлoк
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Thr Tyr Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 27
 <211> 107
 <212> Бiлoк
 <213> Homo sapiens

<400> 27
 Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Asn Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 28

<211> 106

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Asn Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Trp Arg Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 29

<211> 107

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 30

<211> 108

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 30

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 31
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Phe Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 32
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

```

          35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu
          85          90          95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 33
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 33
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
  1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
          20          25          30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
          35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
  65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu
          85          90          95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105

```

<210> 34
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

```

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
  1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
          20          25          30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
          35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
  50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

```

<210> 35
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

```
<210> 36
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens
```

145

100

105

<210> 37
 <211> 108
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Gly Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Lys
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 38
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asn Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 39
 <211> 112
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 39

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ala Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Phe Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95
 Ile Gln Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 40

<211> 107

<212> Билор

<213> Homo sapiens

<400> 40

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 41

<211> 107

<212> Билор

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 42
<211> 107
<212> Билжок
<213> Homo sapiens

<400> 42
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 43
<211> 107
<212> Билжок
<213> Homo sapiens

<400> 43
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Ser Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 113
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Thr Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Lys Asn Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Leu Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110
Lys

<210> 45
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 45
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Asp
50 55 60

Asn Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 46
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Phe Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 47
 <211> 107
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 47
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Phe Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 48
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ala Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 107
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 49
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 50
<211> 113

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 50

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1           5           10           15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
          20           25           30

Asp Gly His Thr Cys Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
          85           90           95

Thr His Trp Pro Leu Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          100          105          110

```

Lys

<210> 51
<211> 113
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 51

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1           5           10           15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
          20           25           30

Asp Gly His Thr Cys Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
          35           40           45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
          85           90           95

Thr His Trp Pro Leu Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
          100          105          110

```

Lys

<210> 52
<211> 107

<212> Билнок

<213> Homo sapiens

<400> 52

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 53

<211> 107

<212> Билнок

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn
 20 25 30

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

Ser Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 54

<211> 393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctcaggtgg ctccatcagt aattactact ggaactggat ccggcagtc 120
ccaggggaagg gactggagtg gattggggat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccac tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agatggggaa 300
ctcgccaatt actatgggtc ggggagttat cagttctact actactacgg tatggacgtc 360
tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc tca 393

<210> 55
<211> 381
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 55
caggtgcagc tacagcagtg gggcgagga ctgtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggtg gtccttcagt gggtactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccaggggaagg ggctggaatg gattggggaa atcaatcata gtggacgcac caattacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtttatt actgtgagag aggcccttat 300
tactttgata gtagtggtta cctttactac tactacgggt tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 56
<211> 342
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 56
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggaat caacttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatact 300
ggggtctact gggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 57
<211> 342
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 57
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggaat caacttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatact 300
ggggtctact ggggccaggg aacctgtgtc accgtctcct ca 342

<210> 58
<211> 375
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 58
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcaga agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
gccgggaagg gactggagtg gattgggcgt atctatcgca gtgggaacac catctacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca atagacagc ccaagaacca gttctccctg 240
acgctgagtt ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaattac 300
tctgagagta gtggtctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 59
<211> 372
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 59
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta caccttaacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aacctgtgtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 60
<211> 372
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 60
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta caccttaacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca cgtccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 61
<211> 372
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 61
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtaa cacctttacc ggctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaacc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 62
<211> 372
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 62
caggttcagc tgggtgcagtc tggagttgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caccttaacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagggat 300
tacgatattt tgactgggta ttataacggg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 63
<211> 372
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 63
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcaccocg ggaagggcct ggagtggatt ggggtacatct atttcagtgg gagcgctac 180
tacaaccocg cctcaagag tcgagtcgcc atatcagtgg acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagagaa 300
tactatgata gtagtgggta ccccgatgct ttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 64
<211> 342
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 64
caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cgtccggaat caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacg 300
aaggactact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 65
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 65
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caccctcacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcagcactt acaaaggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaagcag 300
ctcgtctttg actactgggg tcagggaacc ctgggtcaccg tctcctca 348

<210> 66
<211> 363
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 66
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcagtgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatgggatg atggaaataa gaaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggacgt 300
 gttagggact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 67
 <211> 350
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 67
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcactt acagtggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagacggcag 300
 ctttactttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctcagc 350

<210> 68
 <211> 363
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcagtgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaaataa gaaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggacgt 300
 gttagggact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 69
 <211> 348
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 69
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaagtat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagtctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaagcag 300
 ctctgtctttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 70
 <211> 348
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 70
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccgc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctactgggta caccttgacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa taaaaagtat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaagcag 300
 ctctgtctttg actactgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 71
 <211> 378
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 71
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata ctccttcacc gactactaca tgcaactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atgcacccta acagtgggtg cacagactta 180
 gcacagaggt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggtgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggga 300
 tattgtagta ctttgagctg ctccttctac tgggtacttcg atctctgggg ccgtggcacc 360
 ctggtcactg tctcctca 378

<210> 72
 <211> 348
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta caccttgacc agctatggaa tcagttgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa caaaaagtat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaaggcag 300
ctcgcgttgg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 73
<211> 354
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 73
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccttcagc agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtgtga gaagtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacctaaa 300
gtggggggcg gtatggacgt ctggggccaa ggaaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 74
<211> 354
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 74
gaggtgcagt tgggtggagtc tgggggaggc tcggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtttcaatc attagtagta gaagtagtat cataactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacctaaa 300
gtggggggcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 75
<211> 348
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 75
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtaa cacaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagacggcag 300
ctttactttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 76
 <211> 375
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 76
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tcaactggtg ctccatcagg agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
 gccgggaaga gactggagtg gattgggcgt atctatccca gtgggagaac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcatat 300
 gagctgcaac tgggcctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacccccg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 77
 <211> 375
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 77
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tcaactggtg ctccatcagg agttactact ggagctggat ccggcaggcc 120
 gccgggaaga gactggagtg gattgggcgt atctatccca gtgggagaac caactacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcgacacg gccgtgtatt actgtgagag agaggcatat 300
 gagctgcaac tgggcctcta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggacccccg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 78
 <211> 372
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 78
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtg ctccatcagc agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggtacatct attacagtgg gaacacctac 180
 tacaaccctg ccctcaggag tcgagttacc atatcagttg acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300
 gccggtggta actccgcta ctactacgt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 79
 <211> 375
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 79
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtagta gtggtagtag catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcgc 300
 acgtattact ttggttcggg gagttatgaa gggatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 80
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 80
 gacatcctga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180
 aggttcagcg gcagtggctc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagta acccattcac tttcggcctt 300
 gggaccaaaag tggatatcaa a 321

<210> 81
 <211> 318
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 81
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcg gactgttagc agaaacttag tctgggtacca gcagagacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacta gggccaatgg tatccagacc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc agggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagctt 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataaaagct ggcggacgtt cggccaaggg 300
 tccaagggtg aatcaaaa 318

<210> 82
 <211> 321

<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 82
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 83
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 83
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt aggaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcccacgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 84
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 84
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaagcca 120
gggaaagccc ctaaagcct gatctatgct gcatccagtt tccaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagga ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 85
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 85
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataaaagtt acccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 86
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 86
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataaaagtt acccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 87
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 87
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataagagtt acccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 88
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 88
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctacgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataaaagtt acccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 89
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 89
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagg agctggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tccctcgga gttcgccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 90
<211> 324
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 90
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccgctgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcggtgggtc tgggacagcg ttcactctca ccatcagcaa cctacagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tatataaact ggcctaagtg gacgttcggc 300
caagggacca agtgggacat caaa 324

<210> 91
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 91
gaaatagtaa tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagcttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaaaattttg cagtttatta ctgtcagcaa tatgataact ggccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 92
 <211> 336
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 92
 gatattgtga tgaccagac tccactctct ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
 atgcctgca agtctagtca gagcctcctg catagtgatg gaaagaccta tttgtattgg 120
 tacctgcaga agccaggcca gcctccacag ctctgatct atgaagtctt caccgggttc 180
 tctggagtgc cagatagggt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac actgaaaatc 240
 agcggggtgg aggtgagga tgttggggtt ttttactgca tgcaaagtat acagcttccg 300
 ctcaatttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 93
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 93
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctctgggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctgggtcca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggcccct catctatgat gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 94
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagtcacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctgggtcca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggcccct catctatgat gcatccacca gggccgctgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 95
 <211> 324
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 95

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc accagcttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcaacag tatgatatct ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 96

<211> 321

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 96

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttattc ctgtcagcag tatgataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 97

<211> 339

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 97

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agaccagcca gagtgtttta tacagctcca aaaacaagaa cttcttagct 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctctt aacctgctca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatataaaa 339

<210> 98

<211> 321

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 98

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gaggattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg acaatgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcagcag tatgatacct ggcctctcac ttccggcggc 300
gggaccaag tggagatcaa a 321

<210> 99
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 99
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaatttc ctgagctcct gatctatgct gcatccactt tacaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataaccgtg cccattcac ttccggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 100
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 100
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaatttc ctgagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataaccgtg cccattcac ttccggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 101
<211> 321
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 101
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagtcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag cctgggtcca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggccct catctatgat gcatccacca gggccgctgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagttttatta ctgtcagcag tatgataact ggccggtcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 102
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 102
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atctcttgcc gggcaagtca gggcattata aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactttca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctccgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 103
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 103
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tatagtgatg gacacacctg ottgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgacga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggcct 300
 ctgtgcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 104
 <211> 339
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 104
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tatagtgatg gacacacctg ottgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtgg aggctgacga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggcct 300
 ctgtgcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 105
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 105
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggccattagc atttatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aagttcagcg gcagtgtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtagtt accctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 106
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 106
 gaaatattga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtttac agcaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctctggt gcttccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tattataact ggccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 107
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 107
 Asn Tyr Tyr Trp Asn
 1 5

<210> 108
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 108
 Asp Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 109

<211> 23
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 Asp Gly Glu Leu Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Gln Phe Tyr
 1 5 10 15
 Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 110
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 110
 Gly Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 111
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 111
 Glu Ile Asn His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 112
 <211> 19
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 112
 Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
 1 5 10 15
 Leu Asp Val

<210> 113
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 113
 Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 114
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 114
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 115
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 115
 Asp Thr Gly Val Tyr
 1 5

<210> 116
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 116
 Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 117
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 117
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 118
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 118
 Asp Thr Gly Val Tyr
 1 5

<210> 119
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 119
 Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 120
 <211> 16
 <212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 120

Arg Ile Tyr Arg Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 121

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 121

Glu Asn Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 122

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 122

Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 123

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 123

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 15

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 124

Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 125

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 125

Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 126
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 126
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 127
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 127
 Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 128
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 128
 Gly Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 129
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 129
 Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 130
 <211> 15
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 130
 Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro
 1 5 10 15

<210> 131
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Arg Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 132

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 132

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

1 5 10 15

Gly

<210> 133

<211> 15

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 133

Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Gly Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 134

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 134

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 135

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 135

Tyr Ile Tyr Phe Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 136

<211> 14

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 136

Glu Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 137

<211> 5

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 137
Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 138
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 138
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 139
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 139
Asp Thr Lys Asp Tyr
1 5

<210> 140
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 140
Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 141
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 141
Trp Ile Ser Thr Tyr Lys Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 142
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 142
Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr
1 5

<210> 143
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 143
 Ser Tyr Gly Met Gln
 1 5

<210> 144
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 144
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 145
 <211> 12
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 145
 Gly Arg Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 146
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 146
 Arg Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 147
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 147
 Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 148
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 148

Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 149
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 149
Ser Tyr Gly Met Gln
1 5

<210> 150
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 150
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 151
<211> 12
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 151
Gly Arg Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 152
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 152
Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 153
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 153
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 154
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 154
 Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 155
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 155
 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 156
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 156
 Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 157
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 157
 Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 158
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 158
 Asp Tyr Tyr Met His
 1 5

<210> 159
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 159
 Trp Met His Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asp Leu Ala Gln Arg Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 160
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 160
 Gly Gly Tyr Cys Ser Thr Leu Ser Cys Ser Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp
 1 5 10 15

Leu

<210> 161
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 161
 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 162
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 162
 Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 163
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 163
 Arg Gln Leu Ala Leu Asp Tyr
 1 5

<210> 164
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 164
 Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5

<210> 165
 <211> 17

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 165
Phe Ile Ser Ala Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 166
Pro Lys Val Gly Gly Gly Met Asp Val
1 5

<210> 167
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 167
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 168
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 168
Ile Ile Ser Ser Arg Ser Ser Ile Ile His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 169
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 169
Pro Lys Val Gly Gly Gly Met Asp Val
1 5

<210> 170
<211> 5
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 170
Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 171
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 171
 Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 172
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 172
 Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 173
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 173
 Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 174
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 174
 Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 175
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 175
 Glu Ala Tyr Glu Leu Gln Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 176
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 176
Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 177
<211> 16
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 177
Arg Ile Tyr Pro Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 178
<211> 17
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 178
Glu Ala Tyr Glu Leu Gln Leu Gly Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 179
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 179
Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 180
<211> 13
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 180
Tyr Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10

<210> 181
<211> 14
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 181
Glu Ala Gly Gly Asn Ser Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 182
<211> 5
<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 182

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 183

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 183

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 16

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 184

Asp Arg Thr Tyr Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 185

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 186

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 187

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 187

Leu Gln His Asn Ser Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 188

<211> 11

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 188
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn Leu Val
1 5 10

<210> 189
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 189
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Asn
1 5

<210> 190
<211> 8
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 190
Gln Gln Tyr Lys Ser Trp Arg Thr
1 5

<210> 191
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 191
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 192
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 192
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 193
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 193
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 194
<211> 11
<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 194

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 195

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 195

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 196

<211> 10

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 196

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Thr Trp Thr
1 5 10

<210> 197

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 197

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 198

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 198

Ala Ala Ser Ser Phe Gln Ser
1 5

<210> 199

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 199

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 200

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 200
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 201
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 201
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 202
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 202
Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 203
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 203
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 204
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 204
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 205
Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 206
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 206
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 207
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 207
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 208
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 208
 Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 209
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 209
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
 1 5 10

<210> 210
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 210
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 211
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 211
 Leu Gln His Lys Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 212
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 212
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 213
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 213
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 214
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 214
 Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Arg Thr
 1 5

<210> 215
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 215
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 216
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 216
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ala
 1 5

<210> 217
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 217
 Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Lys Trp Thr
 1 5 10

<210> 218
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 218
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Leu Ala
 1 5 10

<210> 219
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 219
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 220
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 220
 Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 221
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 221
 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 222
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 222
 Glu Val Ser Thr Arg Phe Ser
 1 5

<210> 223
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 223
 Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 224
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 224
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 225
 <211> 7

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 225
Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 226
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 227
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 227
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 228
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 228
Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 229
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 230
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 230
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 231
<211> 7
<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 231

Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 232

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 232

Gln Gln Tyr Asp Ile Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 233

<211> 11

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 233

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 234

<211> 7

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 234

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 235

<211> 9

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 235

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 236

<211> 17

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 236

Lys Thr Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Lys Asn Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 237

<211> 7

<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 237
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 238
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 238
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 239
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 239
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 240
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 240
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 241
Gln Gln Tyr Asp Thr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 242
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 242
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 243
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 243
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 244
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 244
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 245
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 245
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 246
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 246
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 247
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 247
Gln Lys Tyr Asn Arg Ala Pro Phe Thr
1 5

<210> 248
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 248
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 249
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 249

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ala
1 5

<210> 250
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 250
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 251
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 251
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 252
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 252
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 253
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 254
<211> 16
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 254
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly His Thr Cys Leu Asn
1 5 10 15

<210> 255
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 255
Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser

1 5

<210> 256
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 256
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Cys Ser
1 5 10

<210> 257
<211> 16
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 257
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly His Thr Cys Leu Asn
1 5 10 15

<210> 258
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 258
Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 259
<211> 10
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 259
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Cys Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 11
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 260
Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Ile Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 261
<211> 7
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 261
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 262
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 262
 Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Arg Thr
 1 5

<210> 263
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 263
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

<210> 264
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 264
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5

<210> 265
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 265
 Gln Gln Tyr Tyr Asn Trp Pro Trp Thr
 1 5

<210> 266
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 266
 aattactact ggaac 15

<210> 267
 <211> 75
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 267
 ccagggaagg gactggagtg gattggggat atctattaca gtgggagcac caactacaac 60

ccctccctca agagt 75

<210> 268

<211> 69
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 268
 gatggggaac tcgccaatta ctatgggttcg gggagttatc agttctacta ctactacggt 60
 atggacgtc 69

 <210> 269
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 269
 gggttactact ggagc 15

 <210> 270
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 270
 gaaatcaatc atagtggacg caccaattac aaccctccc tcaagagt 48

 <210> 271
 <211> 57
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 271
 ggcccttatt actttgatag tagtggttac ctttactact actacggttt ggacgtc 57

 <210> 272
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 272
 agctatggca tgcac 15

 <210> 273
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 273
 gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

 <210> 274
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 274

gatactgggg tctac	15
<p><210> 275 <211> 15 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	
<p><400> 275 agctatggca tgcac</p>	15
<p><210> 276 <211> 51 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	
<p><400> 276 gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg c</p>	51
<p><210> 277 <211> 15 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	
<p><400> 277 gatactgggg tctac</p>	15
<p><210> 278 <211> 15 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	
<p><400> 278 agttactact ggagc</p>	15
<p><210> 279 <211> 48 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	
<p><400> 279 cgtatctatc gcagtgggaa caccatctac aaccctccc tcaagagt</p>	48
<p><210> 280 <211> 51 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	
<p><400> 280 gagaattact ctgagagtag tggctctctac tactactacg gtatggacgt c</p>	51
<p><210> 281 <211> 15 <212> ДНК <213> Homo sapiens</p>	

<400> 281
agatatggta tcagc 15

<210> 282
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 282
tggatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51

<210> 283
<211> 45
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 283
agggattacg atattttgac tggttattat aacgggttcg acccc 45

<210> 284
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 284
agatatggta tcagc 15

<210> 285
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 285
tggatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51

<210> 286
<211> 45
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 286
agggattacg atattttgac tggttattat aacgggttcg acccc 45

<210> 287
<211> 15
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 287
ggctatggta tcagc 15

<210> 288
<211> 51
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 288	
tggtatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga acctccaggg c	51
<210> 289	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 289	
agggattacg atattttgac tggttattat aacgggttcg acccc	45
<210> 290	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 290	
agatatggta tcagc	15
<210> 291	
<211> 50	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 291	
tggtatcagcg cttacaatgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg	50
<210> 292	
<211> 45	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 292	
agggattacg atattttgac tggttattat aacgggttcg acccc	45
<210> 293	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 293	
agtgggtgggt actactggag c	21
<210> 294	
<211> 48	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 294	
tacatctatt tcagtgggag cgcctactac aaccggtccc tcaagagt	48
<210> 295	
<211> 42	
<212> ДНК	

<213> Homo sapiens
 <400> 295
 gaatactatg atagtagtgg ttaccccgat gcttttgata tc 42

<210> 296
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 296
 agctatggca tgcac 15

<210> 297
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 297
 gtatatggt atgatggaag taataaatat tatgcagact ccgtgaaggg c. 51

<210> 298
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 298
 gatacgaagg actac 15

<210> 299
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 299
 agctatggta tcagc 15

<210> 300
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 300
 tggatcagca cttacaaagg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51

<210> 301
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 301
 aagcagctcg tctttgacta c 21

<210> 302
 <211> 15

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 302
 agctatggca tgcag 15

 <210> 303
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 303
 gttatatggt atgatggaaa taagaaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

 <210> 304
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 304
 ggacgtgtta gggactacta ctacggtatg gacgtc 36

 <210> 305
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 305
 agatatggta tcagc 15

 <210> 306
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 306
 tggatcagca cttacagtgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51

 <210> 307
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 307
 cggcagcttt actttgacta c 21

 <210> 308
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 308
 agctatggca tgcag 15

 <210> 309

<211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 309
 gttatatggt atgatggaaa taagaaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

 <210> 310
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 310
 ggacgtgtta gggactacta ctacggtatg gacgtc 36

 <210> 311
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 311
 agctatggta tcagc 15

 <210> 312
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 312
 tggatcagcg cttacaatgg taacacaaag tatgcacaga agctccaggg c 51

 <210> 313
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 313
 aagcagctcg tctttgacta c 21

 <210> 314
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 314
 agctatggta tcagc 15

 <210> 315
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 315
 tggatcagcg cttacagtgg taatacaaag tatgcacaga agctccaggg c 51

<210> 316
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 316
 aagcagctcg tctttgacta c 21

<210> 317
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 317
 gactactaca tgcac 15

<210> 318
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 318
 tggatgcacc ctaacagtgg tggcacagac ttagcacaga ggtttcaggg c 51

<210> 319
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 319
 ggggatatt gtagtacttt gagctgctcc ttctactggg acttcgatct c 51

<210> 320
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 320
 agctatggaa tcagt 15

<210> 321
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 321
 tggatcagcg cttacagtgg taacacaaag tatgcacaga agttccaggg c 51

<210> 322
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 322
 aggcagctcg cgttggacta c 21

<210> 323	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 323	
agctatagca tgaac	15
<210> 324	
<211> 51	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 324	
ttcattagtг ctagaagtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c	51
<210> 325	
<211> 27	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 325	
cctaaagtgg ggggcggtat ggacgtc	27
<210> 326	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 326	
agctatagca tgaac	15
<210> 327	
<211> 51	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 327	
atcattagta gtagaagtag tatcatacac tacgcagact ctgtgaaggg c	51
<210> 328	
<211> 27	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 328	
cctaaagtgg ggggcggtat ggacgtc	27
<210> 329	
<211> 15	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 329	
agatatggta tcagc	15

<210> 330
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 330
 tggatcagcg cttacagtgg taacacaaac tatgcacaga agctccaggg c 51

<210> 331
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 331
 cggcagcttt actttgacta c 21

<210> 332
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 332
 agttactact ggagc 15

<210> 333
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 333
 cgtatctatc ccagtgggag aaccaactac aacccctccc tcaagagt 48

<210> 334
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 334
 gaggcatatg agctgcaact gggcctctac tactactacg gtatggacgt c 51

<210> 335
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 335
 agttactact ggagc 15

<210> 336
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 336

cgtatctatc ccagtgggag aaccaactac aaccctccc tcaagagt 48

<210> 337
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 337
 gaggcataatg agctgcaact gggcctctac tactactacg gtatggacgt c 51

<210> 338
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 338
 agtgggtggtt actactggag c 21

<210> 339
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 339
 tacagtggga acacctacta caaccgtcc ctcaggagt 39

<210> 340
 <211> 42
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 340
 gaggccggtg gtaactccgc ctactactac ggtatggacg tc 42

<210> 341
 <211> 15
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 341
 gactactaca tgagc 15

<210> 342
 <211> 51
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 342
 tacattagta gtagtcgtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 343
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 343
gatcgcacgt attacttttg ttcggggagt tatgaaggga tggacgtc 48

<210> 344
<211> 88
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 344
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

<210> 345
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 345
cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

<210> 346
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 346
gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 347
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 347
ctacagcata atagtaaccc attcact 27

<210> 348
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 348

agggccagtc agagtgttag cagaaactta gtc 33

<210> 349
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 349
ggggcatcca ctagggccaa t 21

<210> 350
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 350
cagcagtata aaagctggcg gacg 24

<210> 351
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 351
cgggcaagtc agagcattag cagctattta aat 33

<210> 352
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 352
gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 353
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 353
caacagagtt acagtacccc attcact 27

<210> 354
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 354
agggccagtc agagtgttag taggaattta gcc 33

<210> 355
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 355
ggtgcatcca ccagggccac t 21

<210> 356
<211> 30
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 356
cagcagtata ataactggcc cacgtggacg 30

<210> 357
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 357
cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

<210> 358
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 358
gctgcatcca gtttccaaag t 21

<210> 359
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 359
ctacagcata atagttaccc tccgacg 27

<210> 360
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 360
cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

<210> 361
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 361
gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 362
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 362
 ctacagcata aaagttaccc gctcact 27

<210> 363
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 363
 cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

<210> 364
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 364
 gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 365
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 365
 ctacagcata aaagttaccc gctcact 27

<210> 366
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 366
 cgggcaagtc agggcattag aaatgattta ggc 33

<210> 367
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 367
 gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 368
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 368
 ctacagcata agagttaccc gctcact 27

<210> 369
 <211> 30
 <212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 369

cgggcaagtc agggcattag aaatgattta

30

<210> 370

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 370

gctgcatcca gtttgcaaag t

21

<210> 371

<211> 27

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 371

ctacagcata aaagttaccc gctcact

27

<210> 372

<211> 33

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 372

cgggcgagtc aggggtattag gagctgggta gcc

33

<210> 373

<211> 21

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 373

gctgcatcca gtttgcaaag t

21

<210> 374

<211> 27

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 374

caacaggcta acaatttccc tcggacg

27

<210> 375

<211> 33

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 375

agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc

33

<210> 376
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 376
ggtgcatcca ccagggccgc t 21

<210> 377
<211> 30
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 377
cagcactata taaactggcc taagtggacg 30

<210> 378
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 378
agggccagtc agagtattag cagcagctta gcc 33

<210> 379
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 379
ggtgcatcca ccagggccac t 21

<210> 380
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 380
cagcaatatg ataactggcc gctcact 27

<210> 381
<211> 48
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 381
aagtctagtc agagcctcct gcatagtgat ggaaagacct atttgat 48

<210> 382
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 382
gaagtttcca cccggttctc t 21

<210> 383
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 383
atgcaaagta tacagcttcc gtcact

27

<210> 384
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 384
agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc

33

<210> 385
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 385
gatgcatcca ccagggccac t

21

<210> 386
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 386
cagcagtatg ataactggcc gtcact

27

<210> 387
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 387
agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc

33

<210> 388
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 388
gatgcatcca ccagggccgc t

21

<210> 389
<211> 27
<212> ДНК

<213> Homo sapiens
 <400> 389
 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27

 <210> 390
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 390
 agggccagtc agagtattag caccagctta gcc 33

 <210> 391
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 391
 ggtacatcca ccagggccac t 21

 <210> 392
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 392
 caacagtatg atatctggcc gctcact 27

 <210> 393
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 393
 agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc 33

 <210> 394
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 394
 ggtgcatcca ccagggccac t 21

 <210> 395
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 395
 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27

 <210> 396
 <211> 51

<212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 396
 aagaccagcc agagtgtttt atacagctcc aaaaacaaga acttcttagc t 51

 <210> 397
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 397
 tgggcatcta cccgggaatc c 21

 <210> 398
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 398
 cagcaatatt atagtactcc attcact 27

 <210> 399
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 399
 agggccagtc agagtattag cagcaactta gcc 33

 <210> 400
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 400
 ggtgcatcca ccagggccac t 21

 <210> 401
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 401
 cagcagtatg atacctggcc tctcact 27

 <210> 402
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 402
 cgggcgagtc agggcattag caattattta gcc 33

 <210> 403

<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 403
gctgcatcca ctttacaatc a

21

<210> 404
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 404
caaaagtata accgtgcccc attcact

27

<210> 405
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 405
cgggcgagtc agggcattag caattattta gcc

33

<210> 406
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 406
gctgcatcca ctttgcaatc a

21

<210> 407
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 407
caaaagtata accgtgcccc attcact

27

<210> 408
<211> 33
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 408
agggccagtc agagtgttag cagcaactta gcc

33

<210> 409
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 409

gatgcatcca ccagggccgc t 21

<210> 410
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 410
 cagcagtatg ataactggcc gctcact 27

<210> 411
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 411
 cgggcaagtc agggcattat aaatgattta ggc 33

<210> 412
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 412
 gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 413
 <211> 27
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 413
 ctacagcata atagttaccc tccgacg 27

<210> 414
 <211> 48
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 414
 aggtctagtc aaagcctcgt atatagtgat ggacacacct gcttgaat 48

<210> 415
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 415
 aaggtttcta actgggactc t 21

<210> 416
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<400> 416	
atgcaaggta cacactggcc tctgtgcagt	30
<210> 417	
<211> 48	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 417	
aggctctagtc aaagcctcgt atatagtgat ggacacacct gcttgaat	48
<210> 418	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 418	
aagggtttcta actgggactc t	21
<210> 419	
<211> 30	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 419	
atgcaaggta cacactggcc tctgtgcagt	30
<210> 420	
<211> 33	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 420	
cgggcgagtc aggccattag catttattta gcc	33
<210> 421	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 421	
gctgcatcca gtttgcaaag t	21
<210> 422	
<211> 27	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	
<400> 422	
caacagtata gtagttaccc tcggacg	27
<210> 423	
<211> 33	
<212> ДНК	
<213> Homo sapiens	

<400> 423
agggccagtc agagtgttta cagcaactta gcc 33

<210> 424
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 424
ggtgcttcca ccagggccac t 21

<210> 425
<211> 27
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 425
cagcagtatt ataactggcc gtggacg 27

<210> 426
<211> 1409
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> Кодувальна послідовність
<222> (16)..(1398)

<400> 426
gtcgaagccg ccacc atg gag tgg acc tgg agg gtc ctt ttc ttg gtg gca 51
Met Glu Trp Thr Trp Arg Val Leu Phe Leu Val Ala
1 5 10

gca gca aca ggt gcc cac tcc cag gtt cag ctg gtg cag tct gga gct 99
Ala Ala Thr Gly Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
15 20 25

gag gtg aag aag cct ggg gcc tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct 147
Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
30 35 40

ggt tac acc ttt acc aga tat ggt atc agc tgg gtg cga cag gcc cct 195
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
45 50 55 60

gga caa ggg ctt gag tgg atg gga tgg atc agc act tac agt ggt aac 243
Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn
65 70 75

aca aac tat gca cag aag ctg cag ggc aga gtc acc atg acc aca gac 291
Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp
80 85 90

aca tcc acg agc aca gcc tac atg gag ctg agg agc ctg aga tct gac 339
Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp

95	100	105	
gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg aga cgg cag ctt tac ttt gac tac			387
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr			
110	115	120	
tggtggc cag gga acc ctg gtc acc gtc tcc tca gct agc acc aag ggc			435
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
125	130	135	140
cca tcg gtc ttc ccc ctg gcg ccc tgc tcc agg agc acc tcc gag agc			483
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser			
145	150		155
aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg			531
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
160	165		170
acg gtg tcg tgg aac tca ggc gct ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc			579
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
175	180		185
cca gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg			627
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
190	195		200
acc gtg ccc tcc agc aac ttc ggc acc cag acc tac acc tgc aac gta			675
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
205	210		220
gat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag aca gtt gag cgc aaa			723
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys			
225	230		235
tgt tgt gtc gag tgc cca ccg tgc cca gca cca cct gtg gca gga ccg			771
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro			
240	245		250
tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc			819
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
255	260		265
cgg acc cct gag gtc acg tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac			867
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
270	275		280
ccc gag gtc cag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat			915
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
285	290		300
gcc aag aca aag cca cgg gag gag cag ttc aac agc acg ttc cgt gtg			963
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val			
305	310		315
gtc agc gtc ctc acc gtt gtg cac cag gac tgg ctg aac ggc aag gag			1011
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
320	325		330
tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa ggc ctc cca gcc ccc atc gag aaa			1059
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
335	340		345

acc atc tcc aaa acc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc 1107
 Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 350 355 360

ctg ccc cca tcc cgg gag gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc 1155
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 365 370 375 380

tgc ctg gtc aaa ggc ttc tac ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag 1203
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 385 390 395

agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc aca cct ccc atg ctg 1251
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
 400 405 410

gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag 1299
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 415 420 425

agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag 1347
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 430 435 440

gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt 1395
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 445 450 455 460

aaa tgagcggccg c 1409
 Lys

<210> 427

<211> 461

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 427

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

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Arg Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
 65 70 75 80

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	Gln	Leu	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
		115					120					125					
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
	130					135					140						
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu		
145					150					155					160		
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp		
				165					170					175			
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu		
			180					185					190				
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser		
	195						200					205					
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro		
	210					215					220						
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu		
225					230					235					240		
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu		
				245					250					255			
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu		
			260					265					270				
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln		
		275					280					285					
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys		
	290					295					300						
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu		
305					310					315					320		
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys		
				325					330					335			
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
		340						345					350				
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser		
	355						360					365					
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys		
	370					375					380						
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln		
385					390					395					400		
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly		
				405					410					415			
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln		
			420					425					430				
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn		
		435					440					445					

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455 460

<210> 428
 <211> 741
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> Кодувальна послідовність
 <222> (24)..(725)

<400> 428
 gtcgacgttt aaacgccgcc acc atg gaa gcg ccg gcg cag ctt ctc ttc ctc 53
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu
 1 5 10

ctg cta ctc tgg ctc cca gat acc act gga gaa ata gtg atg acg cag 101
 Leu Leu Leu Trp Leu Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln
 15 20 25

tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cct ggg gaa aga gcc acc ctc tcc 149
 Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
 30 35 40

tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc aac tta gcc tgg ttc cag cag 197
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln
 45 50 55

aaa cct ggc cag gct ccc agg ccc ctc atc tat gat gca tcc acc agg 245
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg
 60 65 70

gcc act ggt gtc cca gcc agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac 293
 Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 75 80 85 90

ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag tct gaa gat ttt gca gtt tat 341
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr
 95 100 105

tac tgt cag cag tat gat aac tgg ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc 389
 Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
 110 115 120

aag gtg gag atc aaa cgt acg gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc 437
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 125 130 135

ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc 485
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
 140 145 150

ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg 533
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 155 160 165 170

gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag 581
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln

```

          175                      180                      185
gac agc aag gac agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc 629
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
          190                      195                      200

aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat 677
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
          205                      210                      215

cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt 725
Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          220                      225                      230

taggatccgc ggccgc 741

<210> 429
<211> 234
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 429
Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
  1                      5                      10                      15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
          20                      25                      30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
          35                      40                      45

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
          50                      55                      60

Arg Pro Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala
  65                      70                      75                      80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
          85                      90                      95

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
          100                      105                      110

Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          115                      120                      125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
          130                      135                      140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
          145                      150                      155                      160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
          165                      170                      175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
          180                      185                      190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
          195                      200                      205

```


His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 430
<211> 866
<212> Бинок
<213> Homo sapiens

<400> 430
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 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		
Val	Tyr	Trp	Phe	Ile	Thr	Gly	Ile	Ser	Ile	Leu	Leu	Val	Gly	Ser	Val		
			325						330					335			
Ile	Leu	Leu	Ile	Val	Cys	Met	Thr	Trp	Arg	Leu	Ala	Gly	Pro	Gly	Ser		
			340					345					350				
Glu	Lys	Tyr	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Tyr	Thr	Asp	Gly	Leu	Pro	Ala	Ala		
		355					360					365					
Asp	Leu	Ile	Pro	Pro	Pro	Leu	Lys	Pro	Arg	Lys	Val	Trp	Ile	Ile	Tyr		
	370					375					380						
Ser	Ala	Asp	His	Pro	Leu	Tyr	Val	Asp	Val	Val	Leu	Lys	Phe	Ala	Gln		
385					390					395					400		
Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Glu	Val	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu	Glu		
			405					410					415				
Glu	Gln	Ala	Ile	Ser	Glu	Ala	Gly	Val	Met	Thr	Trp	Val	Gly	Arg	Gln		
		420						425					430				
Lys	Gln	Glu	Met	Val	Glu	Ser	Asn	Ser	Lys	Ile	Ile	Val	Leu	Cys	Ser		
	435					440						445					
Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Lys	Trp	Gln	Ala	Leu	Leu	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro		
	450				455						460						
Val	Arg	Leu	Arg	Cys	Asp	His	Gly	Lys	Pro	Val	Gly	Asp	Leu	Phe	Thr		
465				470						475					480		
Ala	Ala	Met	Asn	Met	Ile	Leu	Pro	Asp	Phe	Lys	Arg	Pro	Ala	Cys	Phe		
			485						490					495			
Gly	Thr	Tyr	Val	Val	Cys	Tyr	Phe	Ser	Glu	Val	Ser	Cys	Asp	Gly	Asp		
			500					505					510				
Val	Pro	Asp	Leu	Phe	Gly	Ala	Ala	Pro	Arg	Tyr	Pro	Leu	Met	Asp	Arg		
		515					520					525					
Phe	Glu	Glu	Val	Tyr	Phe	Arg	Ile	Gln	Asp	Leu	Glu	Met	Phe	Gln	Pro		
	530				535						540						
Gly	Arg	Met	His	Arg	Val	Gly	Glu	Leu	Ser	Gly	Asp	Asn	Tyr	Leu	Arg		
545					550					555					560		
Ser	Pro	Gly	Gly	Arg	Gln	Leu	Arg	Ala	Ala	Leu	Asp	Arg	Phe	Arg	Asp		
			565					570					575				
Trp	Gln	Val															

Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu
 595 600 605
 Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val
 610 615 620
 Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly
 625 630 635 640
 Glu Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro
 645 650 655
 Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala
 660 665 670
 Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp
 675 680 685
 Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro
 690 695 700
 Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro
 705 710 715 720
 Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser
 725 730 735
 Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met
 740 745 750
 Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys
 755 760 765
 Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu
 770 775 780
 Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser
 785 790 795 800
 Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu
 805 810 815
 Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
 820 825 830
 Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
 835 840 845
 Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro
 850 855 860
 Ser Ala
 865

<210> 431

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 431

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

Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320

Leu Trp

<210> 433

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 433

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 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 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
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His
 340

<210> 434

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 434

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 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 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
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His
 340

<210> 435

<211> 344

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 435

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 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 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
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His
 340

<210> 436

<211> 344

<212> Бiлoк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 436

```

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 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 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

Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335

Ser Ser His His His His His His
340

<210> 437

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 437

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 Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
195 200 205

Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp 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
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His
 340

<210> 438

<211> 346

<212> Вілок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 438

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 Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His
 340 345

<210> 439

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 439

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 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 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 Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp 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

Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335

Ser Ser His His His His His His
340

<210> 440

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 440

```

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 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 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 Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp 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

```

Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
325 330 335

Ser Ser His His His His His His
340

<210> 441

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 441

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 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 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 Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp 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
Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	Ser	Ser	Asp	Tyr	Lys	Asp	Asp	Asp	Asp	Lys	Gly
				325					330					335	
Ser	Ser	His	His	His	His	His	His								
			340												

<210> 442

<211> 344

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 442

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	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 Gly Ser Leu Trp Asp Pro Asn Ile Thr
 195 200 205
 Val Glu Thr Leu Asp Thr Gln His Leu Arg Val Asp 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
 Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly
 325 330 335
 Ser Ser His His His His His His
 340

<210> 443
 <211> 346
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 443
 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 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 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

[illegible]

<210> 444
<211> 346
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 444
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 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 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 Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His

340

345

<210> 445
 <211> 346
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 445

```

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 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 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 Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
225         230         235         240

Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
245         250         255

Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
260         265         270

```

Thr Thr Ser Cys Val 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 Pro Tyr Gln Val Leu Leu Glu Ser Phe Ser Asp Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn His Ser Cys Phe Asp Val Val Lys Gln Ile Phe Ala Pro Arg
 245 250 255
 Gln Glu Glu Phe His Gln Arg Ala Asn Val Thr Phe Thr Leu Ser Lys
 260 265 270
 Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His
 340 345

<210> 447

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 447

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys

1

5

<210> 448

<211> 12

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<400> 448

Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala

1

5

10

<210> 449

<211> 88

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

Phe His Trp Cys Cys His His His Val Gln Val Gln Pro Phe Phe Ser
 275 280 285
 Ser Cys Leu Asn Asp Cys Leu Arg His Ala Val Thr Val Pro Cys Pro
 290 295 300
 Val Ile Ser Asn Thr Thr Val Pro Lys Pro Val Ala Asp Tyr Ile Pro
 305 310 315 320
 Leu Trp Glu Pro Arg Ser Gly Ser Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
 325 330 335
 Lys Gly Ser Ser His His His His His His
 340 345

<210> 446

<211> 346

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 446

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 Lys
 165 170 175
 Ser Lys Ile Ile Phe Val Pro Asp Cys Glu Asp Ser Lys Met Lys Met
 180 185 190

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 449

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 85

<210> 450

<211> 88

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 450

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 85

<210> 451

<211> 88

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

<400> 451

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly


```

1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
                20                25                30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                35                40                45
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
                50                55                60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                70                75                80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
                85

```

<210> 452
 <211> 88
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетична конструкція

```

<400> 452
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
                20                25                30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
                35                40                45
Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
                50                55                60
Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                70                75                80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
                85

```

<210> 453
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (1)..(1)
 <223> Змінна амінокислота

```

<400> 453
Xaa Tyr Gly Ile Ser

```

1

5

<210> 454
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (1)..(1)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (3)..(3)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (5)..(5)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 454
 Xaa Tyr Xaa Met Xaa
 1 5

<210> 455
 <211> 5
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (5)..(5)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 455
 Ser Tyr Gly Met Xaa
 1 5

<210> 456
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>

<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (4)..(4)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (6)..(6)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (10)..(10)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (14)..(15)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 456
 Trp Ile Ser Xaa Tyr Xaa Gly Asn Thr Xaa Tyr Ala Gln Xaa Xaa Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 457
 <211> 17
 <212> Вілок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (1)..(2)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (4)..(6)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (8)..(8)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (10)..(10)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 457
 Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 458
 <211> 17
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (7)..(8)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (10)..(10)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 458
 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Xaa Xaa Lys Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 459
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (1)..(1)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (4)..(5)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 459
 Xaa Gln Leu Xaa Xaa Asp Tyr
 1 5

<210> 460
 <211> 7
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (1)..(1)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (4)..(4)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 460
 Xaa Gln Leu Xaa Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 461
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (5)..(5)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (7)..(9)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (11)..(11)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 461
 Arg Ala Ser Gln Xaa Ile Xaa Xaa Leu Xaa
 1 5 10

<210> 462
 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (6)..(9)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 462

Arg Ala Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Ala
1 5 10

<210> 463
<211> 11
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (7)..(8)
<223> Змінна амінокислота

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (11)..(11)
<223> Змінна амінокислота

<400> 463
Arg Ala Ser Gln Ser Val Xaa Xaa Asn Leu Xaa
1 5 10

<210> 464
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (5)..(5)
<223> Змінна амінокислота

<400> 464
Ala Ala Ser Ser Xaa Gln Ser
1 5

<210> 465
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (4)..(4)
<223> Змінна амінокислота

<400> 465

Ala Ala Ser Xaa Leu Gln Ser
1 5

<210> 466
<211> 7
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (1)..(2)
<223> Змінна амінокислота

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (7)..(7)
<223> Змінна амінокислота

<400> 466
Xaa Xaa Ser Thr Arg Ala Xaa
1 5

<210> 467
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (4)..(4)
<223> Змінна амінокислота

<220>
<221> Пост-трансляційна модифікація залишку
<222> (7)..(8)
<223> Змінна амінокислота

<400> 467
Leu Gln His Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 468
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (2)..(6)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (8)..(8)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 468
 Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
 1 5

<210> 469
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (5)..(5)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 469
 Gln Gln Tyr Asp Xaa Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 470
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Опис штучної послідовності: синтетичний пептид

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (2)..(2)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (4)..(5)
 <223> Змінна амінокислота

<220>
 <221> Пост-трансляційна модифікація залишку
 <222> (7)..(9)
 <223> Змінна амінокислота

<400> 470
 Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5 10

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601