

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991514** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(51) Int. Cl. **A61K 39/395** (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(54) **АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮТСЯ С ИЛ-15, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/437,143**

(32) **2016.12.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2017/067917**

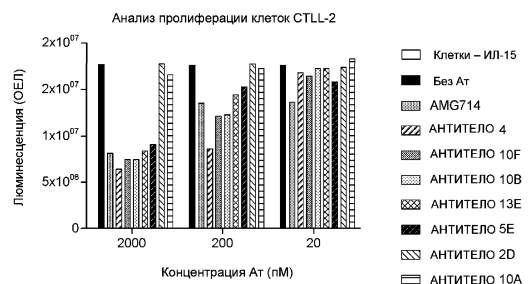
(87) **WO 2018/119246 2018.06.28**

(71) Заявитель:
СЕФАЛОН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Лейн Девид Хосе Саймон, Поллард
Мэтью, Дойль Энтони Джерард,
Пултон Линн Дороти, Кларк Адам
Уильям (AU)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Предложены рекомбинантные антитела, которые специфически связываются с ИЛ-15, а также с комплексом ИЛ-15 и рецептора-альфа ИЛ-15. Указанные антитела ингибируют пролиферацию иммунных клеток и могут применяться для лечения любого аутоиммунного или воспалительного заболевания или состояния, при котором нарушается регуляция ИЛ-15, включая целиакию.



201991514

A1

A1

201991514

АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮТСЯ С ИЛ-15, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Ссылка на список последовательностей

Эта заявка включает в себя список последовательностей, озаглавленный 2873.273PC01_SequenceListing_ST25.text, сгенерированный 18 декабря 2017 года, размером 215523 байта. Указанный список последовательностей включен в качестве ссылки.

Область техники

Описание в целом относится к области получения рекомбинантных антител. Более конкретно, описание относится к рекомбинантным антителам, которые специфически связываются с ИЛ-15 человека, независимо от того, находится ли он вне комплекса или в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15.

Уровень техники

Различные ссылки, включая патенты, опубликованные патентные заявки, технические статьи, порядковые номера доступа и другие ссылки, цитируются в данном описании. Каждая такая ссылка включена в данный документ в качестве ссылки во всей полноте для всех целей.

Цитокин интерлейкин 15 (ИЛ-15) является членом суперсемейства ИЛ-2, которое секретируется большим количеством типов клеток и тканей, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК), кератиноциты, фибробласты и нервные клетки. ИЛ-15 связывается и передает сигналы через комплекс, состоящий из бета-цепи рецептора ИЛ-2 (CD122) и общей гамма-цепи (гамма-С, CD132). *In vitro* ИЛ-15 разделяет несколько биологических активностей с ИЛ-2. *In vivo* специфичность в отношении ИЛ-15 по сравнению с ИЛ-2 обеспечивается уникальным индивидуальным рецептором α -цепи (ИЛ-15Р α), который завершает комплекс ИЛ-15Р α /ИЛ-2Р $\beta\gamma$ гетеротримерных рецепторов с высокой аффинностью.

ИЛ-15 был выделен из синовиальной ткани у пациентов с ревматоидным артритом и, как сообщается, он индуцирует воспалительные цитокины и хемокины, такие как фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β (Waldman TA (2004) *Arthritis Res. Ther.* 6:174–177). Блокада активности ИЛ-15 на мышинной модели ксенотрансплантата псориаза человека привела к нормализации псориаза (Villadsen LS et al. (2003) *J. Clin. Invest.* 112:1571-80). Сообщалось о повышенных уровнях комплекса ИЛ-15 у пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов, $\gamma\Delta/\Delta$ Т-клеточной лимфомой (Chen J et al.

(2012) *Blood*. 119:137-143).

Используя мышей с дефицитом ИЛ-15, исследователи также показали, что ингибирование сигнального пути ИЛ-15 может обеспечить профилактическое или терапевтическое преимущество при некоторых иммуноопосредованных состояниях, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЕАЕ; модель рассеянного склероза), колит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз и артрит.

В мышинной модели сверхэкспрессия ИЛ-15 в клетках кишечного эпителия запускает чревно-подобную энтеропатию. У людей повышенная экспрессия ИЛ-15 является признаком целиакии. ИЛ-15 сверхэкспрессируется как в собственном слое слизистой оболочки, так и в кишечном эпителии пациентов с активной нелеченной целиакией по сравнению со здоровыми контрольными пациентами и пациентами с глютеновой диетой, получавших лечение целиакии, а уровни ИЛ-15 в кишечнике коррелируют со степенью повреждения слизистой оболочки (Abadie V et al. (2014) *Immunol. Rev.* 260:221-234).

DISC0280 является сильным анти-ИЛ-15-антителом с противоположными механизмами действия *in vitro* и *in vivo*. (Finch DK et al. (2011) *Br. J. Pharmacol.* 162:480-490). К сожалению, было обнаружено, что DISC0280 связывается с сайтом связывания рецептора α ИЛ-15 на ИЛ-15, что обеспечивает транс-презентацию ИЛ-15 с помощью DISC0280 *in vivo*, подобно транс-презентации растворимого рецептора α ИЛ-15. Таким образом, DISC0280 действует как агонист ИЛ-15 *in vivo*.

Было описано, что два анти-ИЛ-15 антитела способны нейтрализовать активность ИЛ-15 без конкуренции со связыванием ИЛ-15 с ИЛ-15R α . Полностью человеческое моноклональное анти-ИЛ-15-антитело, AMG 714 (Amgen), показало улучшение активности болезни в исследовании по повышению дозы I-II фазы у пациентов с активным ревматоидным артритом (Baslund B et al. (2005) *Arthritis Rheum.* 52:2686-2692). Также было описано, что гуманизированное антитело, названное huB-E29, блокирует активность ИЛ-15 *in vitro* и *in vivo* на мышинной модели без конкуренции со связыванием ИЛ-15 с ИЛ-15R α (WO 16/001275).

Клинические испытания, посвященные изучению новых методов лечения целиакии, имеют в качестве измеряемых параметров: а) ослабление вызванного глютеном повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника, измеряемого соотношением V/C. V/C - это морфометрическое измерение длины ворсинок тонкого кишечника относительно глубины крипт, взятых из образца кишечной биопсии. (b) Ослабление индуцированного глютеном воспаления слизистой оболочки тонкого кишечника, измеряемое путем подсчета интраэпителиальных лимфоцитов (IEL) в гистологических срезах. (c)

Ослабление индуцированных глютеном сывороточных антител, таких как антиглиадиновые антитела и аутоантитела против трансглутаминазы. В данное время не показано, что какое-либо терапевтическое средство является эффективным в лечении целиакии, измеряемом вышеупомянутыми измеряемыми параметрами. В этом описании представлены антитела, которые ослабляют индуцированное глютеном повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника (улучшенное отношение V/C), ослабляют индуцированное глютеном воспаление слизистой оболочки тонкого кишечника (пониженное количество IEL) и ослабляют индуцированные глютеном сывороточные антитела (уменьшенные анти-глиадиновые антитела), как измерено в модели макаки-резуса при целиакии. Антитела данного описания обеспечивают новое лечение для пациентов с целиакией и другими воспалительными заболеваниями, в которые вовлечен ИЛ-15.

Краткое описание сущности изобретения

В первом аспекте описание относится к антителам, содержащим переменную тяжелую цепь и переменную легкую цепь, причем эти антитела специфически связываются с эпитопом, содержащим остаток Gln 108 ИЛ-15 человека (например, где ИЛ-15 образует комплекс с ИЛ-15Р α). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ИЛ-15 человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 511. В некоторых вариантах осуществления изобретения, эпитоп может дополнительно содержать остатки Ser 7 и Asn 112 ИЛ-15 человека (например, где ИЛ-15 образует комплекс с ИЛ-15Р α). В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитело предпочтительно имеет сродство к эпитопу, содержащему KD, менее чем около $1,8 \times 10^{-9}$ М, как определено поверхностным плазмонным резонансом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, KD может составлять менее чем около $1,0 \times 10^{-9}$ М. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитело предпочтительно имеет сродство к эпитопу, содержащему KD, менее чем около 2×10^{-10} М, как определено поверхностным плазмонным резонансом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, KD может составлять от около $1,6 \times 10^{-10}$ М до около $1,8 \times 10^{-10}$ М, как определено поверхностным плазмонным резонансом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут ингибировать пролиферацию клеток натуральных киллеров (НК), например, клеток НК-92, при IC₅₀ менее чем около 900 пМ в анализе пролиферации НК-клеток, включая от около 0,1 пМ до около 900 пМ. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут ингибировать пролиферацию НК-клеток при IC₅₀ от около 1 до около 60 пМ в анализе пролиферации НК-клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут

ингибировать пролиферацию НК-клеток при IC_{50} от около 5 до около 35 пМ в анализе пролиферации НК-клеток. Антитела могут ингибировать пролиферацию НК-клеток при IC_{50} от около 5 до около 25 пМ в анализе пролиферации НК-клеток. Антитела могут быть способны нейтрализовать ИЛ-15. Антитела могут быть способны уменьшать циркулирующие НК-клетки.

В другом аспекте данное изобретение относится к антителам, которые специфически связываются с ИЛ-15 человека и которые содержат HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29. ИЛ-15 человека может быть комплексован с рецептором альфа ИЛ-15. Антитела являются антагонистами ИЛ-15. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17, 20, 25, 28 и 29 соответственно) могут содержать HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25, 28 и 29 соответственно) могут содержать LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или могут содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25, 28 и 29 соответственно) могут содержать FR3 тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25, 28 и 29 соответственно) могут содержать LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25 или 26, 28 и 29 или 31 соответственно) могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455, и/или могут содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 456. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25, 28 и 29 соответственно) могут содержать LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 27, 28 и 30 соответственно) могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457, и/или могут содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 458. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25, 28 и 29 соответственно) могут содержать LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, где Xaa5 SEQ ID NO: 29 является Phe (например, SEQ ID NO: 519). В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 27, 28 и 519

соответственно) могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459, и/или могут содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 460. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 25, 28 и 29 соответственно, и, необязательно, HFR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или 13), могут содержать LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления изобретения (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 26, 28 и 30 соответственно), антитела могут содержать HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и FR3 тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 26, 28 и 30 соответственно, и, необязательно, HFR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или 13), могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17 или 18, 20, 26, 28 и 30 соответственно, и, необязательно, HFR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или 13, или антитела, содержащие переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4) могут содержать переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и/или могут содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 17, 20, 25, 28 и 29 соответственно, и,

необязательно, HFR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12), могут содержать HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и FR3 тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела (например, антитела, содержащие HCR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 16, 19, 20, 27, 28 и 31, и HFR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14), могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8, и/или могут содержать легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

В другом аспекте данное изобретение относится к антителам, которые специфически связываются с ИЛ-15 человека (например, ИЛ-15 в комплексе с ИЛ-15Ра) и которые содержат переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459. Полинуклеотиды, кодирующие

участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 509; или переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 510. Полинуклеотиды, кодирующие такие антитела, также предоставлены.

Консенсусная последовательность для VH антитела представляет собой SEQ ID NO: 1, и охватывает последовательность VH SEQ ID NO: 4 и SEQ ID NO: 454. Консенсусная последовательность для VL антитела представляет собой SEQ ID NO: 2, и охватывает последовательность VL SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457 и SEQ ID NO: 459. Консенсусная последовательность для L-цепи антитела представляет собой SEQ ID NO: 3, и охватывает последовательность L-цепи SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 и SEQ ID NO: 460. Консенсусная последовательность для FR3 VH антитела представляет собой SEQ ID NO: 12, и охватывает последовательность FR3 VH SEQ ID NO: 13 и SEQ ID NO: 14. Консенсусная последовательность для CDR1 VH антитела представляет собой SEQ ID NO: 17, и охватывает последовательность VH SEQ ID NO: 18 и SEQ ID NO: 19. Консенсусная последовательность для CDR1 VL антитела представляет собой SEQ ID NO: 25, и охватывает последовательность VH SEQ ID NO: 26 и SEQ ID NO: 27. Консенсусная последовательность для CDR3 VL антитела представляет собой SEQ ID NO: 29, и охватывает последовательность VH SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31 и SEQ ID NO: 519.

Любое из антител, которые связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, может содержать константный домен IgG. В некоторых вариантах осуществления изобретения, константный домен IgG может содержать константный домен IgG1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, константный домен IgG1 может содержать SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления изобретения, константный домен IgG может содержать константный домен IgG2. В некоторых вариантах осуществления изобретения, константный домен IgG2 может содержать SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 или SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления изобретения, константный домен IgG может содержать константный домен IgG4. В некоторых вариантах осуществления изобретения, константный домен IgG4 может содержать SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47,

SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50 или SEQ ID NO: 51.

Любое из антител, которые связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, может быть составлено в виде композиции с носителем или наполнителем. Носитель может содержать фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ лечения целиакии включает введение антитела, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), нуждающемуся в этом субъекту. Введение антитела к ИЛ-15 может восстановить слизистую оболочку тонкого кишечника у субъекта. Введение антитела к ИЛ-15 может увеличить отношение средней высоты ворсинки к глубине крипты (V/C) у субъекта. Введение антитела к ИЛ-15 может увеличить высоту ворсинок тонкого кишечника у субъекта. Введение антитела к ИЛ-15 может уменьшить количество анти-глиадиновых антител у субъекта. Введение антитела к ИЛ-15 может восстановить вызванное глютенем повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника у субъекта.

Любое из антител, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, может быть введено как часть схемы лечения субъекту, нуждающемуся в этом. Таким образом, в другом аспекте изобретения описывает способы лечения субъекта, нуждающегося в этом, антителом к ИЛ-15. Субъект предпочтительно является человеком. Антитела можно вводить как часть схемы лечения для лечения любого аутоиммунного или воспалительного заболевания или состояния, при котором нарушается регуляция ИЛ-15, в частности, когда активируется ИЛ-15.

В некоторых подробных вариантах осуществления изобретения, способ может быть предназначен для лечения целиакии и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ восстановления слизистой оболочки тонкого кишечника у субъекта, имеющего чувствительность к глютену, аллергию на глютен, или целиакию, включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в

комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ увеличения отношения средней высоты ворсинки к глубине крипты (V/C) у субъекта, имеющего чувствительность к глютену, аллергию на глютен, или целиакию, включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ увеличения высоты ворсинок тонкого кишечника у субъекта, имеющего чувствительность к глютену, аллергию на глютен, или целиакию, включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ уменьшения анти-глиадиновых антител у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, способ восстановления, индуцированного глютенном повреждения слизистой оболочки кишечника, включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, субъект имеет чувствительность к глютену, аллергию на глютен или целиакию. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения рефрактерной целиакии и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых

вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения ревматоидного артрита и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения псориаза и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения воспалительного заболевания кишечника и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения диабета типа 1 и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения очаговой алопеции и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый

носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, этот способ может быть предназначен для лечения или ингибирования симптомов воздействия глютена, например, воздействия глютена у пациента, который имеет чувствительность к глютену или аллергию, и включает введение субъекту любого антитела, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), которое может находиться в композиции, которая может содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Один или более симптомов воздействия глютена могут включать одно или более из мышечных болей, боли в теле, боли в суставах, усталости, вздутия живота, газа, тошноты, судороги, запоров, диареи, кожной сыпи, головной боли, головной боли из-за мигрени, депрессии, беспокойства, затуманенного сознания и/или раздражительности. См. Biesiekierski JR (2015) United European Gastroenterol. J. 3:160-165.

Любое из антител, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, может быть использовано при изготовлении лекарственного средства. Любые такие антитела могут быть использованы для лечения любого аутоиммунного или воспалительного заболевания или состояния, при котором нарушается регуляция ИЛ-15. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут быть использованы для лечения целиакии или в производстве лекарственного средства для лечения целиакии. Антитела могут быть использованы для лечения рефрактерной целиакии или в производстве лекарственного средства для лечения рефрактерной целиакии. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут быть использованы для лечения ревматоидного артрита или в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела можно использовать для лечения псориаза или для производства лекарственного средства для лечения псориаза. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут быть использованы для лечения воспалительного заболевания кишечника или в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут быть использованы для лечения диабета типа 1 или для производства лекарственного средства для лечения диабета типа 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела могут быть использованы для лечения очаговой алопеции или для производства лекарственного средства для лечения очаговой алопеции. В некоторых вариантах осуществления изобретения, антитела можно

использовать для лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов или в производстве лекарственного средства для лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов.

Любое из антител, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, может быть использовано в способе *in vitro* для обнаружения ИЛ-15 (необязательно, в комплексе с ИЛ-15Р α) в образце ткани, выделенном у субъекта, причем способ включает приведение в контакт антитела с образцом ткани, выделенным у субъекта, с образованием комплекса антитело-ИЛ-15 (необязательно, в дальнейшем, в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15), и обнаружение комплекса в образце ткани. Любое из антител, которое связывается с ИЛ-15, как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов, может быть использовано в способе *in vitro* для обнаружения комплекса ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15 в образце ткани, выделенном у субъекта, включающем приведение в контакт антитела с образцом ткани, выделенным у субъекта, с образованием комплекса антитело-антиген антитела с ИЛ-15 и комплексом рецептора α ИЛ-15, и обнаружение комплекса антитело-антиген в образце ткани.

В другом аспекте описание дополнительно относится к трансформированным клеткам, которые экспрессируют любое из антител, которые связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, трансформированная клетка может представлять собой клетку млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления изобретения, клетка млекопитающего может представлять собой клетку яичника китайского хомяка.

В другом аспекте описание дополнительно относится к полинуклеотидам, которые кодируют любое из антител, которые связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая антитела любого из предыдущих пунктов. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, кодирующий вариабельный участок тяжелой цепи антитела, содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 517. В некоторых вариантах осуществления изобретения, полинуклеотид, кодирующий вариабельный участок легкой цепи антитела, содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 518. Также предусмотрены векторы, содержащие эти полинуклеотиды. Также предусмотрены клетки, содержащие эти полинуклеотиды или

векторы. Клетки, содержащие полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует переменную тяжелую цепь антитела, которое связывается с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), как описано или приведено в качестве примера в данном документе, включая клетки любого из предыдущих пунктов, и нуклеиновая кислота, которая кодирует переменную легкую цепь антитела, также предоставлена. Нуклеиновая кислота, кодирующая переменную тяжелую цепь, и нуклеиновая кислота, кодирующая переменную легкую цепь, могут находиться в одном и том же векторе или в разных векторах.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 продемонстрировано связывание анти-ИЛ-15-антител с комплексом ИЛ-15 человека с рецептором альфа ИЛ-15, или без образования комплекса ИЛ-15Р α .

Связывание репрезентативных надосадков гибридомы с некомплексированным рекомбинантным ИЛ-15Р α человека или комплексом рекомбинантного ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15 определяли клеточным ИФА (кИФА) и ИФА. Результаты выражены в относительных единицах флуоресценции.

На Фиг. 2А и Фиг. 2В продемонстрировано ингибирование в зависимости от дозы реакции ИЛ-15-опосредованной пролиферации СТЛЛ-2 анти-ИЛ-15 антителами. На Фиг. 2А продемонстрировано ингибирование ИЛ-15-опосредованной пролиферации СТЛЛ-2 репрезентативными анти-ИЛ-15 антителами, разведенными в 2000, 200 и 20 пМ, а на Фиг. 2В продемонстрировано ингибирование в ответ на полную дозу в течение 72 часов. Результаты выражены в относительных единицах свечения.

На Фиг. 3 продемонстрировано ингибирование ИЛ-15-опосредованной пролиферации НК-92 типичными анти-ИЛ-15-антителами, AMG714 или контролем изотипа (анти-КЛН С3 IgG1). Показания снимались через 72 часа и выражались в относительных единицах люминесценции. Результаты выражены как среднее значение \pm ошибка 3 повторов.

На Фиг. 4-33 продемонстрированы профили VIACORE® для вариантов анти-ИЛ-15, детализирующие уровни захвата антител, измерения сродства в одной точке и изменения последовательности относительно родительского антитела, антитела 4.

На Фиг. 34А, 34В и 34С продемонстрированы варианты анти-ИЛ-15 антител, детализирующие их аминокислотные замены тяжелой и легкой цепей относительно исходного антитела, антитела 4.

На Фиг. 35 продемонстрированы варианты антитела 4 с улучшенным ингибированием ИЛ-15-опосредованной пролиферации НК-92 относительно родительского антитела, антитела 4 и других анти-ИЛ-15 антител. Показания были взяты

через 72 часа и выражены в относительных единицах свечения.

На Фиг. 36 продемонстрирована кинетика связывания вариантов антитела 4 и связывания AMG714 с ИЛ-15 в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15.

Кинетику связывания определяли с использованием поверхностного плазмонного резонанса на системе Biacore T200 (GE Healthcare). Варианты антител 4 связывали комплекс ИЛ-15 с более высокой аффинностью, чем AMG714.

На Фиг. 37 продемонстрировано сравнение анти-ИЛ-15 антител в анализе на основе клеток НК-92. Ингибирование 25 пМ пролиферации НК-92, опосредованной комплексом ИЛ-15, анти-ИЛ-15 антителами в течение 48 часов выражается в единицах относительной люминесценции. Варианты антитела 70 имеют сходную эффективность друг с другом и имеют более низкое значение IC-50, чем AMG-714.

На Фиг. 38 продемонстрировано, что экспонированные на поверхности остатки ИЛ-15 были преобразованы в аланин с помощью сайт-направленного мутагенеза и коэкспрессированы с ИЛ-15Р α человека в F-клетках EXPI293®. Связывание анти-ИЛ-15 антител с очищенными вариантами ИЛ-15 оценивали с использованием поверхностного плазмонного резонанса на системе BICAORE® T200 (GE Healthcare). AMG714 значительно уменьшил или не связался с E98A, Q101A, H105A или Q108A, что характеризуется быстрой диссоциацией или более высокой скоростью диссоциации. Антитело 70a имело низкое связывание с Q108A, что характеризовалось сниженной скоростью ассоциации и быстрой диссоциацией.

На Фиг. 39А и 39В продемонстрированы кристаллические структуры комплекса антитела 70a.FAb/ИЛ-15 и четвертичного рецепторного комплекса ИЛ-15.

(Фигура 39А) Изображение, представляющее вариабельный участок антитела 70a.FAb, связывающего ИЛ-15 человека, вид спереди и сбоку. (Фигура 39В) Четвертичная структура функционального комплекса ИЛ-15. Изображение, представляющее ИЛ-15 человека, связанного с ИЛ-15Р α , ИЛ-2Р β и ИЛ-2Р γ (код pdb, 4GS7). Антитело 70a.FAb нарушает связывание ИЛ-15 с ИЛ-2Р β и ИЛ-2Р γ . Антитело 70a FAb связывается с ИЛ-15 дистальнее ИЛ-15Р α и способно связывать комплекс ИЛ-15/ИЛ-15Р α .

На Фиг. 39С, 39D и 39Е продемонстрированы ключевые остатки связывания ИЛ-15, взаимодействующие с антителом 70a, ИЛ-2Р γ и ИЛ-2Р β . Только остатки ИЛ-15, которые связываются с соответствующими белками-партнерами посредством водородных связей, изображены и пронумерованы. (Фигура 39С) Остатки, используемые ИЛ-15 для взаимодействия с антителом 70a FAb (Фигура 39D) Выбранные остатки ИЛ-15, которые опосредуют водородную связь с ИЛ-2Р γ , включая Q108, N112. (Фигура 39Е) Остаток ИЛ-15, S7, образует водородную связь с ИЛ-2Р β .

На Фиг. 39F, 39G и 39H продемонстрирована кристаллическая структура ИЛ-15 человека с антителом 70а. (Фигура 39F) Изображение, представляющее связывание антитела FAb с ИЛ-15 человека. (Фигура 39G) Тройной мотив тирозина, содержащий Y52/54/56 в CDRH2, является ключевой детерминантой связывания антитела с ИЛ-15 человека. (Фигура 39H) Крупный план мотива YYY из антитела 70а, опосредующего взаимодействия с ИЛ-15 человека. Этот мотив скрывает и защищает гидрофобные остатки вокруг спирали 4 ИЛ-15, предотвращая сольватацию. Боковые цепи из ИЛ-15 и CDRH2 остатков, участвующих в этом взаимодействии, указаны белыми и черными палочками соответственно.

На Фиг. 40 продемонстрировано связывание вариантов антитела 70 с ИЛ-15 человека. Внеклеточное и внутриклеточное связывание ИЛ-15 с анти-ИЛ-15 mAb оценивали на подгруппах человеческих моноцитов: классических, промежуточных и неклассических моноцитах. Изотипический контроль анти-KLH C3 IgG1 был включен в анализ (заполнено). Показаны данные представителя донора А.

На Фиг. 41 продемонстрировано ингибирование активности ИЛ-15 у мышей типичным анти-ИЛ-15 антителом. Представленные результаты представляют собой перечисление циркулирующих НК-клеток в селезенке мышей, которым инъецировали контрольный носитель или комплекс ИЛ-15/ИЛ-15 α -Fc с последующим примером анти-ИЛ-15 антител или изотипического контроля анти-KLH C3 IgG1. Результаты выражены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение для 8 животных на группу.

На Фиг. 42 продемонстрировано ингибирование циркулирующих средних количеств НК-клеток у обезьян *Cynomolgus* типичными анти-ИЛ-15 антителами. Подсчет циркулирующих средних количеств НК-клеток у обезьян *Cynomolgus*, которым инъецировали типичные анти-ИЛ-15 антитела, протестированные в дозе 10 мг/кг или 1 мг/кг. Средние количества циркулирующих НК-клеток определяли по экспрессии маркера НК-клеток CD159a (NKG2A) и CD16. Результаты выражены в виде индивидуальных моментов времени для каждой обезьяны, причем сплошная линия указывает средние числа НК-клеток на группу ($n = 4$).

На Фиг. 43А, 43В и 43С продемонстрированы различные комбинации HCDR1, HCDR2 и HCDR3.

На Фиг. 44А, 44В и 44С продемонстрированы различные комбинации LCDR1, LCDR2 и LCDR2.

На Фиг. 45А продемонстрирован дизайн исследования модели целиакии макака-резуса с указанием стадий, измеряемых параметров и лечения анти-ИЛ-15 антителом в двух группах.

На Фиг. 45В продемонстрировано ослабление повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника, вызванного глютеном, при лечении анти-ИЛ15, измеренное по соотношению между высотой ворсинок тонкого кишечника и глубиной крипты (V/C).

Использовали кишечные биопсии тонкого кишечника, взятые у двух групп макак, в моменты времени, соответствующие 6-месячной диете GD, 35-дневному лечению аИЛ-15 у макак 1-й группы (TD35) и 61-дневному лечению у макак 2-й группы (TD61), чтобы определить отношения V/C.

На Фиг. 45С продемонстрировано ослабление вызванного глютеном воспаления слизистой оболочки тонкого кишечника при лечении анти-ИЛ15, измеренное путем подсчета интраэпителиальных лимфоцитов (IEL) в гистологических срезах. Временные точки отражают 6 месяцев диеты GD, 3 месяца диеты GFD, 35 дней после лечения анти-ИЛ15 у макак группы 1 (TD35) и 61 день лечения у макак группы 2 (TD61). Пунктирные синие линии указывают на здоровые контрольные исходные показатели.

На Фиг. 45D продемонстрировано ослабление индуцированных глютеном сывороточных антител (анти-глиадиновых антител) при лечении анти-ИЛ15. AGA - анти-глиадиновые антитела; TG2 является анти-трансглутаминазой 2 аутоантителами. Расстояния между временными точками соответствуют двухнедельным интервалам. Отрицательные уровни базовой линии обозначены пунктирными линиями. Начало лечения анти-ИЛ15 указано стрелкой.

Подробное описание сущности изобретения

Различные термины, относящиеся к аспектам описания, используются в описании и формуле изобретения. Такие термины должны иметь свое обычное значение в данной области техники, если не указано иное. Другие специально определенные термины должны толковаться таким образом, чтобы соответствовать определению, приведенному в данном документе.

Используемые в данном документе формы единственного числа включают множественные ссылки, если прямо не указано иное.

Термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо и включают любое животное. Млекопитающие являются предпочтительными, включая домашних млекопитающих (например, кошку, собаку), сельскохозяйственных млекопитающих (например, свинью, лошадь, корову), грызунов (например, мышей, кроликов, крыс, морских свинок) и приматов, не являющихся человеком. Люди очень предпочтительны.

Используемый в данном документе термин «комплекс ИЛ-15» относится к взаимодействию между ИЛ-15 и рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15R α).

«Специфичность» в контексте взаимодействий антитело-антиген не обязательно

является абсолютным обозначением, но может представлять собой относительный термин, обозначающий степень селективности антитела к антигену. Специфичность антитела к антигену, опосредована вариабельными участками антитела и, как правило, определяющими комплементарность участками (CDR) антитела.

Данное изобретение относится к антителам, полученным рекомбинантным путем, которые специфически связываются со свободным (некомплексированным) интерлейкином 15 человека (ИЛ-15), а также с ИЛ-15, который связывается с альфа-рецептором ИЛ-15 (ИЛ-15 $R\alpha$) - комплекс ИЛ-15. Антитела связываются с их антигеном с высокой аффинностью и значительно уменьшают ИЛ-15-опосредованную пролиферацию иммунных клеток. Антитела антагонизируют ИЛ-15.

В предпочтительных аспектах антитела связываются с эпитопом ИЛ-15 человека (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15 $R\alpha$), который включает по меньшей мере глутамин в положении 108. Эпитоп может дополнительно включать один или более из серина в положении 7 и аспарагина в положении 112 ИЛ-15 человека (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15 $R\alpha$).

Эпитоп для данного взаимодействия антитело/антиген может быть установлен с использованием различных экспериментальных способов картирования эпитопов. Экспериментальные способы включают мутагенез (включая аланиновое сканирование), рентгеновскую кристаллографию и различные другие способы, которые хорошо известны в данной области.

Эпитоп для взаимодействия между антигеном и антителом может включать пространственные координаты, определяющие атомные контакты, присутствующие во взаимодействии антиген-антитело. Эпитоп может характеризоваться пространственными координатами, определяющими атомные контакты между антигеном и антителом. Эпитоп может характеризоваться аминокислотными остатками, определенными по специфическому критерию, например, расстоянию между атомами (например, неводородными атомами).

В контексте рентгеновской кристаллической структуры, определяемой пространственными координатами комплекса между антителом, например, фрагментом FAb, и его антигеном, термин эпитоп включает остатки ИЛ-15, характеризующиеся наличием водно-опосредованных водородных связей между атомом пар; водородные связи гетероатомов между 2,5-3,5 Å; или водородная связь, соответствующая донорному/акцепторному атому в ароматическом кольце. Альтернативно, данный аминокислотный остаток ИЛ-15 считается частью эпитопа, если он участвует в гидрофобном взаимодействии или ван-дер-ваальсовых взаимодействиях между атомами

пары.

Эпитоп также может в более общем смысле включать аминокислотные остатки, замена которых другой аминокислотой изменит характеристики взаимодействия между антителом и антигеном (например, с использованием сканирования аланином). Эксперименты по мутагенезу с аланиновым сканированием могут проводиться с использованием мутантного ИЛ-15, в котором различные остатки полипептида ИЛ-15 были заменены аланином. Оценивая связывание антитела с мутантным ИЛ-15, можно оценить важность конкретных остатков ИЛ-15 для связывания антитела. Однако, если захоронение неполярной боковой цепи происходит во время связывания антигена и антитела и приводит к упаковке боковой цепи против антигена, то мутация аланина в этом положении может не иметь большого влияния на связывание. Может случиться так, что хотя аланин мутанта приводит к уменьшению связывания антитела, это не означает, что остаток вступает в контакт, скорее, что локальная трехмерная структура ИЛ-15 может быть нарушена введением аланина. Дальнейший структурный анализ комплекса, такой как рентгеновская кристаллография, может потребоваться для оценки остатков контакта между антителом и антигеном.

Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно способны ингибировать, уменьшать или предотвращать пролиферацию иммунных клеток, таких как клетки натуральных киллеров (НК) и CD8⁺ Т-клетки. В некоторых аспектах анти-ИЛ-15 антитела ингибируют пролиферацию при IC₅₀ менее чем около 900 пМ в анализе пролиферации НК. В некоторых аспектах анти-ИЛ-15 антитела ингибируют пролиферацию при IC₅₀ более 0 пМ и менее чем около 900 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела могут ингибировать пролиферацию при IC₅₀ от около 1 пМ до около 500 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела могут ингибировать пролиферацию при IC₅₀ от около 1 пМ до около 250 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела могут ингибировать пролиферацию при IC₅₀ от около 1 пМ до около 200 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела могут ингибировать пролиферацию при IC₅₀ от около 1 пМ до около 150 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела могут ингибировать пролиферацию при IC₅₀ от около 1 пМ до около 100 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно ингибируют пролиферацию при IC₅₀ от около 1 пМ до около 60 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно ингибируют пролиферацию при IC₅₀ от около 5 пМ до около 35 пМ в анализе пролиферации НК. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно ингибируют пролиферацию при IC₅₀ от около 5 пМ до около 30 пМ в анализе пролиферации НК.

В рамках подходящего анализа пролиферации НК клетки, такие как клетки CTLL-

2, могут культивироваться и индуцироваться для пролиферации с использованием подходящей концентрации комплекса ИЛ-15 и рецептора альфа ИЛ-15. Таким образом, анализ пролиферации CTLL-2 можно использовать для определения IC_{50} антител для ингибирования пролиферации. Любое из анти-ИЛ-15 антител, описанных или приведенных в качестве примера в данном документе, добавляют в клеточную культуру, а затем клетки инкубируют в течение подходящего периода времени, включая 48 часов, и оценивают после этого на предмет пролиферации или ингибирования пролиферации вследствие присутствия антител, в том числе путем анализа жизнеспособности клеток.

Как описано или приведено в качестве примера в данном документе, аминокислотные положения, назначенные CDR и FR, могут соответствовать последовательностям белков по Кабат, представляющих иммунологический интерес, Национальным институтам здравоохранения, Bethesda, Md., 1987 и 1991 (также называемым в данном документе системой нумерации по Кабат). Кроме того, аминокислотные положения, назначенные CDR и FR, могут соответствовать расширенной схеме нумерации по Хотиа (www.bioinfo.org.uk/mdex.html).

В соответствии с системой нумерации по Кабат, FR и CDR VH могут быть расположены следующим образом: остатки 1-30 (FR1), 31-35 (CDR1), 36-49 (FR2), 50-65 (CDR2), 66-94 (FR3), 95-102 (CDR3) и 103-113 (FR4), а FR и CDR VL расположены следующим образом: остатки 1-23 (FR1), 24-34 (CDR1), 35-49 (FR2), 50-56 (CDR2), 57-88 (FR3), 89-97 (CDR3) и 98-107 (FR4). В некоторых случаях вариабельные участки могут увеличиваться в длине, и в соответствии с системой нумерации по Кабат некоторые аминокислоты могут обозначаться числом, за которым следует буква. Эта спецификация не ограничивается FR и CDR, как определено системой нумерации по Кабаи, но включает все системы нумерации, включая каноническую систему нумерации или Хотиа *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-17; Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342:877-83; и/или Al-Lazikani *et al.* (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-48; система нумерации Honnegher *et al.* (2001) *J. Mol. Biol.*, 309:657-70; или система IMGT, обсуждаемая в Giudicelli *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:206-11. В предпочтительных аспектах CDR определяются в соответствии с системой нумерации по Кабат.

В некоторых конкретных аспектах для любого из субдоменов CDR2 тяжелой цепи, описанных в данном документе, в соответствии с системой нумерации по Кабат пять С-концевых аминокислот могут не участвовать непосредственно в связывании антигена, и, соответственно, следует понимать, что любая одна или более из этих пяти С-концевых аминокислот могут быть замещены другой природной аминокислотой без существенного неблагоприятного воздействия на связывание антигена. В некоторых аспектах для любого

из субдоменов CDR1 легкой цепи, описанных в данном документе, в соответствии с системой нумерации по Кабат, четыре N-концевых аминокислоты могут не участвовать непосредственно в связывании антигена, и, соответственно, следует понимать, что любая одна или более из этих четырех аминокислот могут быть замещены другой природной аминокислотой без существенного неблагоприятного воздействия на связывание антигена. Например, как описано Padlan *et al.* (1995) FASEB J. 9:133-139, пять C-концевых аминокислот CDR2 тяжелой цепи и/или четыре N-концевых аминокислоты CDR1 легкой цепи могут не участвовать в связывании антигена. В некоторых аспектах как CDR2 тяжелой цепи, так и CDR1 легкой цепи не принимают непосредственного участия в связывании антигена.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат CDR1 варибельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR2 варибельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 и CDR3 варибельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR2 варибельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, и в некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR2 варибельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18. Антитела могут содержать FR3 варибельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 14. Антитела могут дополнительно содержать варибельный участок легкой цепи или легкую цепь. Варибельный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457 или SEQ ID NO: 459. Варибельный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 510. Легкая цепь может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 или SEQ ID NO: 460.

CDR1 варибельного участка тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 453 или SEQ ID NO: 52 по SEQ ID NO: 135. CDR2 варибельного участка тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 136 по SEQ ID NO: 226. CDR3 варибельного участка тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность любой из

SEQ ID NO: 227 по SEQ ID NO: 272. Подходящие комбинации доменов CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка тяжелой цепи продемонстрированы на Фиг. 43А по 43С. Антитела, содержащие такие домены CDR1, CDR2 или CDR3 переменного участка тяжелой цепи, или антитела, содержащие комбинации доменов CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка тяжелой цепи, продемонстрированные на Фиг. 43А по 43С, могут дополнительно содержать переменный участок легкой цепи или легкую цепь. Переменный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457 или SEQ ID NO: 459. Переменный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 510. Легкая цепь может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 или SEQ ID NO: 460.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат CDR1 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, CDR2 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR1 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и в некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR1 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR3 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и в некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR3 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30. Антитела могут дополнительно содержать переменный участок тяжелой цепи. Переменный участок тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 454.

CDR1 переменного участка легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 273 по SEQ ID NO: 329. CDR2 переменного участка легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 330 по SEQ ID NO: 390. CDR3 переменного участка легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 391 по SEQ ID NO:

452. Подходящие комбинации доменов CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка легкой цепи продемонстрированы на Фиг. 44А по 44С. Антитела, содержащие такие домены CDR1, CDR2 или CDR3 переменного участка легкой цепи, или антитела, содержащие комбинации доменов CDR1, CDR2 и CDR3 переменного участка легкой цепи, продемонстрированные на Фиг. 44А по 44С, могут дополнительно содержать переменный участок тяжелой цепи. Переменный участок тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 454.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат CDR1 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR2 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, CDR3 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, CDR1 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, CDR2 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29. Антитела могут дополнительно содержать FR3 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 или SEQ ID NO: 14.

В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат CDR1 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR2 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, CDR3 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, CDR1 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, CDR2 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 переменного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30. Антитела могут дополнительно содержать FR3 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат CDR1 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR2 переменного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность

вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, CDR1 вариабельного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 вариабельного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 вариабельного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30. Антитела могут дополнительно содержать FR3 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат CDR1 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, CDR3 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, CDR1 вариабельного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, CDR2 вариабельного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, и CDR3 вариабельного участка легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, где Хаа5 SEQ ID NO: 29 представляет собой F (SEQ ID NO: 519). Антитела могут дополнительно содержать FR3 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12 или SEQ ID NO: 13.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат CDR2 вариабельного участка тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и вариабельный участок легкой цепи или легкую цепь. Вариабельный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457 или SEQ ID NO: 459. Вариабельный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 510. Легкая цепь может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 или SEQ ID NO: 460.

Антитела могут специфически связываться с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержать или дополнительно содержать вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий субдомены, содержащие аминокислотную

последовательность, показанную в следующей таблице:

	FR1	H1	FR2	H2	FR3	H3	FR4
SEQ ID NO:	10	16	11	19	14	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	14	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15
SEQ ID NO:	10	16	11	18	13	20	15

Антитела могут специфически связываться с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержать или дополнительно содержать вариабельный участок легкой цепи, содержащий субдомены, содержащие аминокислотную последовательность, показанную в следующей таблице:

	FR1	L1	FR2	L2	FR3	L3	FR4
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	31	24
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	31	24
SEQ ID NO:	21	26	22	28	23	31	24
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	30	24
SEQ ID NO:	21	27	22	28	23	519	24
SEQ ID NO:	21	26	22	28	23	30	24

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок тяжелой цепи,

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454. Антитела могут дополнительно содержать вариабельный участок легкой цепи или легкую цепь. Вариабельный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 454, SEQ ID NO: 457 или SEQ ID NO: 459. Вариабельный участок легкой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO:505, SEQ ID NO:506, SEQ ID NO:507, SEQ ID NO:509 или SEQ ID NO:510. Легкая цепь может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 или SEQ ID NO: 460.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 505. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 506. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 507. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 509. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 510. Антитела могут дополнительно содержать вариабельный участок тяжелой цепи. Вариабельный участок

тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 454.

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат легкую цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат легкую цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат легкую цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат легкую цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 456. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат легкую цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 458. В некоторых предпочтительных аспектах антитела содержат легкую цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 460. Антитела могут дополнительно содержать переменный участок тяжелой цепи. Переменный участок тяжелой цепи может содержать аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7 или SEQ ID NO: 454.

Антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. Антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. Антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. Антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455. Антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457. Антитела могут содержать переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459. Антитела, содержащие такие пары переменного участка тяжелой цепи и переменного участка легкой цепи, предпочтительно специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15

ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 489 или SEQ ID NO: 490, и вариабельный участок легкой цепи или легкую цепь. В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, SEQ ID NO: 470, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 489 или SEQ ID NO: 490, и вариабельный участок легкой цепи или легкую цепь, и вариабельный участок легкой цепи может быть любой из SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 498 или SEQ ID NO: 499. В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 492, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 498 или SEQ ID NO: 499, и вариабельный участок тяжелой цепи. Антитела, содержащие такие пары вариабельного участка тяжелой цепи и легкой цепи, предпочтительно специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α).

В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:454 и SEQ ID NO:4, и вариабельный участок легкой цепи или легкую цепь. В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) и содержат вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:454 и SEQ ID NO:4, и вариабельный участок легкой цепи или легкую цепь, и

вариабельный участок легкой цепи может быть любой из SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 510. В некоторых аспектах антитела специфически связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15P α) и содержат вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509 или SEQ ID NO: 510 и вариабельный участок тяжелой цепи.

Антитела могут специфически связываться с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15P α) и содержать VH и VL или пару легких цепей, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в следующей таблице:

	VH	VL	L
SEQ ID NO:	7	8	9
SEQ ID NO:	454	8	9
SEQ ID NO:	4	455	456
SEQ ID NO:	4	457	458
SEQ ID NO:	4	459	460
SEQ ID NO:	4	5	6

Антитела могут специфически связываться с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15P α) и содержать VH и VL или пару легких цепей, содержащую аминокислотную последовательность, показанную в следующей таблице:

	VH	VL
SEQ ID NO:	4	8
SEQ ID NO:	4	503
SEQ ID NO:	4	505
SEQ ID NO:	4	509
SEQ ID NO:	4	510
SEQ ID NO:	454	455

SEQ ID NO:	454	503
SEQ ID NO:	454	457
SEQ ID NO:	454	505
SEQ ID NO:	454	406
SEQ ID NO:	454	507
SEQ ID NO:	454	5
SEQ ID NO:	454	509
SEQ ID NO:	454	510

Любое из антител, описанных или приведенных в качестве примера в данном документе, связывается с ИЛ-15, которым предпочтительно является ИЛ-15 человека. Антитела могут связываться с некомплексированным ИЛ-15 или ИЛ-15, когда находятся в комплексе с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15Р-альфа или ИЛ-15Р α) - комплексом ИЛ-15. В некоторых аспектах, ИЛ-15 человека содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 511. В некоторых аспектах, ИЛ-15Р-альфа содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 512, без AVI и His меток. В некоторых аспектах, ИЛ-15Р-альфа содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 520.

Антитела могут иметь сродство к ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α) с константой диссоциации (KD) менее чем около 1×10^{-2} М. В некоторых вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-3} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-4} М. В некоторых вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-5} М. В еще других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-6} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-7} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-8} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-9} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-10} М. В еще других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-11} М. В некоторых вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-12} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-13} М. В других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-14} М.

В еще других вариантах осуществления изобретения KD составляет менее чем около 1×10^{-15} М. В некоторых аспектах KD составляет менее чем около $1,8 \times 10^{-9}$ М. В некоторых аспектах KD составляет от около $1,2 \times 10^{-10}$ М до около 2×10^{-10} М. В некоторых аспектах KD составляет от около $1,3 \times 10^{-10}$ М до около $1,9 \times 10^{-10}$ М. В некоторых аспектах KD составляет от около $1,33 \times 10^{-10}$ М до около $1,93 \times 10^{-10}$ М. В некоторых аспектах KD составляет от около $1,6 \times 10^{-10}$ М до около $1,8 \times 10^{-10}$ М. В некоторых аспектах KD составляет около $1,7 \times 10^{-10}$ М. Значения сродства относятся к значениям, полученным с помощью стандартных методологий, включая поверхностный плазмонный резонанс (SPR), такой как анализы BIACORE® или анализ с использованием OCTET® Red 96 (Forte Bio) системы Dip-and-Read. В предпочтительном варианте осуществления изобретения, константа диссоциации определяется с помощью SPR.

В общем анализе BIACORE® SPR антитело иммобилизовано на поверхности сенсорного чипа, и подходящие концентрации ИЛ-15 или ИЛ-15 в комплексе с рецептором альфа ИЛ-15 пропускаются через поверхность. Изменения в показателе преломления обнаруживаются, и программное обеспечение используется для генерации сенсограмм для анализа. Взаимодействие между иммобилизованным антителом и ИЛ-15 или комплексом ИЛ-15 может осуществляться в течение любого подходящего промежутка времени, включая от около 1 до около 2 минут. Температура взаимодействия может быть любой подходящей температурой, включая около 25 градусов С.

Антитела, которые связываются с ИЛ-15 (например, ИЛ-15 человека в комплексе с ИЛ-15Р α), могут быть моноклональными антителами. Предпочтительно антитела представляют собой полноразмерные антитела, содержащие тяжелую цепь и легкую цепь. В некоторых аспектах антитела содержат производные или фрагменты или части антител, которые сохраняют антигенсвязывающую специфичность, а также предпочтительно существенно сохраняют аффинность полноразмерной молекулы родительского антитела (например, для ИЛ-15). Например, производные могут содержать один переменный участок (переменный участок тяжелой цепи или легкой цепи). Другие примеры подходящих производных и фрагментов антител включают, без ограничения, антитела с полиэпитопной специфичностью, диатела, минитела, молекулы FAb, F(Ab')₂, Fd, Fabc и Fv, одноцепочечные (Sc) антитела, одноцепочечные антитела Fv (scFv), легкие цепи отдельных антител, тяжелые цепи отдельных антител, слияния между цепями антител и другими молекулами, мономеры или димеры тяжелых цепей, мономеры или димеры легких цепей, димеры, состоящие из одной тяжелой и одной легкой цепи, и другие мультимеры. Одноцепочечные Fv-антитела могут быть мультивалентными. Производные, фрагменты и/или части антител могут быть получены рекомбинантно и экспрессированы

с помощью любого типа клеток, прокариотическими или эукариотическими.

В полноразмерном антителе каждая тяжелая цепь состоит из переменного участка тяжелой цепи (сокращенно обозначаемом в данном документе как HCVR или VH) и константного участка тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи состоит из трех доменов, CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь состоит из переменного участка легкой цепи (сокращенно обозначаемом в данном документе как LCVR или VL) и константного участка легкой цепи. Константный участок легкой цепи состоит из одного домена, CL. Участки VH и VL могут быть дополнительно подразделены на участки гипервариабельности, называемые участками определения комплементарности (CDR), чередующиеся с более консервативными участками, называемыми каркасными участками (FR). Каждый VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Как правило, антигенсвязывающие свойства антитела с меньшей вероятностью будут нарушены изменениями последовательностей FR, чем изменениями последовательностей CDR. Молекулы иммуноглобулина могут быть любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса.

Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно полностью человеческие. Полностью человеческие антитела представляют собой антитела, в которых вся молекула является человеческой или иным образом человеческого происхождения или включает аминокислотную последовательность, идентичную человеческой форме антитела. Полностью человеческие антитела включают антитела, полученные из библиотеки V-генов человека, например, где человеческие гены, кодирующие переменные участки антител, экспрессируются рекомбинантно. Полностью человеческие антитела могут экспрессироваться в других организмах (например, мышах и технологии ксеномыши) или в клетках других организмов, трансформированных генами, кодирующими человеческие антитела. Полностью человеческие антитела могут быть экспрессированы в крысиной системе OMNIRAT® (OMT, Inc.) согласно WO 08/151081. Полностью человеческие антитела могут, тем не менее, включать аминокислотные остатки, не кодируемые природными человеческими последовательностями, например, мутации, введенные случайным образом, или сайт-направленные мутации.

В некоторых аспектах анти-ИЛ-15-антитела могут содержать неиммуноглобулин полученные белковые каркасы. Например, можно сослаться на (Ku et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556), в котором описывается четырехспиральный пучок белка цитохрома b562, имеющий две петли, рандомизированные для создания CDR, которые были отобраны для связывания антигена.

Анти-ИЛ-15 антитела могут содержать посттрансляционные модификации или фрагменты, которые могут влиять на активность антитела, период полувыведения, или стабильность при хранении/сроке хранения. Например, антитела могут быть метилированными, ацетилованными, гликозилированными, сульфатированными, фосфорилированными, карбоксилированными и/или амидированными или могут содержать другие подходящие фрагменты, которые хорошо известны в данной области. Фрагменты включают любую химическую группу или комбинации групп, которые обычно находятся в молекулах иммуноглобулина в кровотоке или иным образом добавляются к антителам с помощью рекомбинантных систем экспрессии, включая прокариотические и эукариотические системы экспрессии.

Примеры модификаций боковых цепей, рассматриваемых в описании, включают модификации аминокислот, такие как восстановительное алкилирование путем реакции с альдегидом с последующим восстановлением NaBH_4 ; амидирование с метилацетимидатом; ацилирование уксусным ангидридом; карбамоилирование аминокислот цианатом; тринитробензилирование аминокислот 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS); ацилирование аминокислот янтарным ангидридом и тетрагидрофталевым ангидридом; и пиридоксильное метилирование лизина пиридоксаль-5-фосфатом с последующим восстановлением NaBH_4 .

Гуанидиновая группа остатков аргинина может быть модифицирована путем образования продуктов гетероциклической конденсации с такими реагентами, как 2,3-бутандион, фенилглиоксаль и глиоксаль. Карбоксильная группа может быть модифицирована активацией карбодиимида посредством образования *O*-ацилизоомочевины с последующей деривацией, например, до соответствующего амида. Сульфидрильные группы могут быть модифицированы такими способами, как карбоксиметилирование йодоуксусной кислотой или йодацетамидом; окисление пермуравьиной кислоты до цистеиновой кислоты; образование смешанных дисульфидов с другими тиоловыми соединениями; реакция с малеимидом, малеиновым ангидридом или другим замещенным малеимидом; образование производных ртути с использованием 4-хлормеркурибензоата, 4-хлормеркурифенилсульфоновой кислоты, хлорида фенилртути, 2-хлормеркури-4-нитрофенола и других ртутных соединений; карбамоилирование цианатом при щелочном pH. Остатки триптофана могут быть модифицированы, например, окислением *N*-бромсукцинимидом или алкилированием индольного кольца 2-гидрокси-5-нитробензилбромидом или сульфенилгалогенидами. Остатки тирозина, с другой стороны, могут быть изменены нитрованием тетранитрометаном с образованием производного 3-нитротирозина. Модификация имидазольного кольца остатка гистидина может быть

осуществлена путем алкилирования производными йодоуксусной кислоты или N-карбэтоксилирования диэтилпирокарбонатом.

Анти-ИЛ-15 антитела могут включать модификации, которые модулируют период полужизни и биораспределение в сыворотке, включая, без ограничения, модификации, которые модулируют взаимодействие антитела с Fc-рецептором новорожденных (FcRn), рецептором, играющим ключевую роль в защите IgG от катаболизма, и поддержание высокой концентрации сывороточных антител. Модификации периода полужизни в сыворотке могут происходить в участке Fc IgG1, IgG2 или IgG4, включая тройную замену M252Y/S254T/T256E (нумерация в соответствии с системой нумерации ЕС (Edelman, GM et al. (1969) Proc. Natl. Acad. США 63:78-85)), как описано в пат. США № 7083784. Другие замены могут происходить в положениях 250 и 428, см., например, пат. США 7217797, а также в положениях 307, 380 и 434, см., например, РСТ публ. № WO 00/042072. Примеры аминокислотных замен константного домена, которые модулируют связывание с Fc-рецепторами и последующую функцию, опосредованную этими рецепторами, включая связывание FcRn и период полураспада в сыворотке, описаны в US публ. № 2009/0142340, 2009/0068175 и 2009/0092599. Антитела любого класса могут иметь C-концевой лизин тяжелой цепи, пропущенный или удаленный для снижения гетерогенности (ΔK). Замена S228P (нумерация ЕС) в IgG4 человека может стабилизировать обмен Fab-плечом антитела *in vivo* (Labrin et al. (2009) Nature Biotechnol. 27:8; 767-773), и эта замена может присутствовать одновременно с модификациями M252Y/S254T/T256E и/или ΔK.

Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно содержат человеческие константные домены. Константные домены тяжелой цепи предпочтительно представляют собой константные домены IgG1, IgG2 или IgG4 человека. Константные домены легкой цепи предпочтительно представляют собой константные домены лямбда человека.

Константные участки тяжелой цепи IgG1 человека, которые можно использовать с анти-ИЛ-15 антителами, могут быть выбраны из IgG1 человека (SEQ ID NO: 32), IgG1 (ΔK) человека (SEQ ID NO: 33), IgG1 человека 252Y/254T/256E (SEQ ID NO: 34), IgG1 человека 252Y/254T/256E (ΔK) (SEQ ID NO: 35), IgG1 человека L235A/G237A (SEQ ID NO: 36), IgG1 человека L235A/G237A (ΔK) (SEQ ID NO: 37) IgG1 человека L234A/L235A/G237A (SEQ ID NO: 38) и IgG1 человека L234A/L235A/G237A (ΔK) (SEQ ID NO: 39). Константные участки тяжелой цепи IgG2 человека, которые можно использовать с анти-ИЛ-15 антителами, могут быть выбраны из IgG2 человека (SEQ ID NO: 40), IgG2 человека (ΔK) (SEQ ID NO: 41), IgG2 человека A330S/P331S (SEQ ID NO: 42) и IgG человека (ΔK) (SEQ ID NO: 43). Константные участки тяжелой цепи IgG4 человека, которые можно использовать с анти-ИЛ-15 антителами, могут быть выбраны из

IgG4 человека (SEQ ID NO: 44), IgG4 человека (ΔK) (SEQ ID NO: 45), IgG4 человека S228P (SEQ ID NO: 46), IgG4 человека S228P (ΔK) (SEQ ID NO: 47), IgG4 человека 228P/252Y/254T/256E (SEQ ID NO: 48), IgG4 человека 228P/252Y/254T/256E (ΔK) (SEQ ID NO: 49), IgG4 человека 252Y/254T/256E (SEQ ID NO: 50) и IgG4 человека 252Y/254T/256E (ΔK) (SEQ ID NO: 51).

Анти-ИЛ-15 антитела могут быть помечены, связаны или конъюгированы с любыми химическими или биомолекулярными фрагментами. Меченые антитела могут найти применение в терапевтических, диагностических или фундаментальных исследованиях. Такие метки/конъюгаты могут быть обнаружены, такие как флуорохромы, электрохемилюминесцентные зонды, квантовые точки, радиоактивные метки, ферменты, флуоресцентные белки и люминесцентные белки, или могут содержать биотин или ПЭГ.

Антитела могут быть дериватизированы известными защитными/блокирующими группами для предотвращения протеолитического расщепления или повышения активности или стабильности.

Полинуклеотидные последовательности, которые кодируют анти-ИЛ-15 антитела, их домены (например, домены VH и VL) и их субдомены (например, FR и CDR) описаны в описании. Полинуклеотиды включают, но не ограничиваются ими, РНК, ДНК, кДНК, гибриды РНК и ДНК и одно-, двух- или трехцепочечные цепи РНК, ДНК или их гибриды. Последовательности комплементарных нуклеиновых кислот также находятся в объеме описания.

В некоторых аспектах полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменный участок тяжелой цепи антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 4 или SEQ ID NO: 7. Полинуклеотид может дополнительно содержать вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменный участок легкой цепи антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 8. Полинуклеотид может дополнительно содержать вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 9. Полинуклеотид может дополнительно содержать третью последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую константный участок тяжелой цепи антитела, такой как любой из константных участков IgG1, IgG2 или IgG4, описанных в данном документе.

В некоторых аспектах полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменный участок тяжелой цепи антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 7 или SEQ

ID NO: 454. Полинуклеотид может дополнительно содержать вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельный участок легкой цепи антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509, или SEQ ID NO: 510. Полинуклеотид может дополнительно содержать вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 или SEQ ID NO: 460. Полинуклеотид может дополнительно содержать третью последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую константный участок тяжелой цепи антитела, такой как любой из константных участков IgG1, IgG2 или IgG4, описанных в данном документе.

В некоторых аспектах полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельный участок легкой цепи антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 8. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6 или SEQ ID NO: 9. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 517. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 518.

В некоторых аспектах полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую вариабельный участок легкой цепи антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 455, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 509, или SEQ ID NO: 510. В некоторых аспектах полинуклеотид содержит первую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 458 или SEQ ID NO: 460.

Любые такие полинуклеотиды могут содержаться в векторе. Таким образом, векторы, содержащие полинуклеотиды, предоставлены как часть описания. Векторы могут быть векторами экспрессии. Таким образом, обеспечиваются рекомбинантные векторы экспрессии, содержащие последовательность, кодирующую интересующий полипептид. Вектор экспрессии может содержать одну или более дополнительных последовательностей, таких как, но не ограничиваясь ими, регуляторные последовательности, маркер селекции, метка очистки или сигнал полиаденилирования.

Такие регуляторные элементы могут включать промотор транскрипции, энхансеры, сайты связывания мРНК с рибосомами, или последовательности, которые контролируют терминацию транскрипции и трансляции.

Векторы экспрессии, особенно векторы экспрессии млекопитающих, могут включать один или более нетранскрибированных элементов, таких как источник репликации, подходящий промотор и энхансер, связанный с экспрессируемым геном, другие 5' или 3' фланкирующие нетранскрибируемые последовательности, 5' или 3' нетранслируемые последовательности (такие как необходимые сайты связывания рибосом), сайт полиаденилирования, сайты донора и акцептора сплайсинга или последовательности терминации транскрипции. Источник репликации, который дает возможность репликации у конкретного хозяина, также может быть включен.

Векторы можно использовать для трансформации любой из множества клеток-хозяев, хорошо известных специалистам в данной области, и предпочтительно клеток-хозяев, способных к экспрессии антител. Векторы включают, без ограничения, плазмиды, фагемиды, космиды, бактиды, бактериальные искусственные хромосомы (BAC), дрожжевые искусственные хромосомы (YACs) и бакуловирус, а также другие бактериальные, эукариотические, дрожжевые и вирусные векторы. Подходящие клетки-хозяева включают без ограничения клетки CHO, клетки NS0, клетки HEK293 или любую известную, или полученную стабильную эукариотическую клеточную линию, а также включают клетки бактерий, дрожжей и насекомых.

Антитела могут также продуцироваться клетками гибридомы; способы получения гибридом хорошо известны и известны в данной области.

Описание также обеспечивает композиции, содержащие анти-ИЛ-15 антитела. Композиции могут содержать любое из антител, описанных и/или приведенных в качестве примера в данном документе, и приемлемый носитель, такой как фармацевтически приемлемый носитель. Подходящие носители включают любые среды, которые не влияют на биологическую активность антитела и предпочтительно не токсичны для хозяина, которому его вводят. Носитель может быть водным раствором. Композиции могут содержать любое из антител, описанных и/или приведенных в качестве примеров в данном документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы для лечения аутоиммунного заболевания, включая аутоиммунное заболевание, при котором ИЛ-15 не регулируется. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы для лечения воспалительного заболевания, включая воспалительное заболевание, при котором ИЛ-15 не регулируется. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы для лечения воспалительного

расстройства, включая воспалительное расстройство, при котором ИЛ-15 не регулируется. В некоторых аспектах анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения целиакии, рефрактерной целиакии, ревматоидного артрита, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, диабета 1 типа, очаговой алопеции, а также определенного типа рака, такого как Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов у субъекта. Таким образом, в описании представлены способы лечения.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении аутоиммунного заболевания, при котором нарушается регуляция ИЛ-15, так что аутоиммунное заболевание лечат у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения аутоиммунного заболевания, при котором ИЛ-15 не регулируется у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении воспалительного заболевания, при котором нарушается регуляция ИЛ-15, так что воспалительное заболевание лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения воспалительного заболевания, при котором ИЛ-15 не регулируется у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении воспалительного расстройства, при котором нарушается регуляция ИЛ-15, так что воспалительное расстройство лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения воспалительного расстройства, при котором ИЛ-15 не регулируется у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении целиакии, так что целиакию лечат у субъекта, и целиакия может быть рефрактерной. Рефрактерная целиакия (RCD) поражает пациентов, которые не смогли вылечиться и демонстрируют постоянные симптомы целиакии, после 6–12 месяцев строгой безглютеновой диеты и когда другие

причины симптомов (включая злокачественные новообразования) были исключены. Это может также произойти у пациентов, которые ранее отвечали на долгосрочную безглютеновую диету, но у которых теперь проявляются симптомы целиакии, при этом сохраняется строгая безглютеновая диета (Rishi et al. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*:10 537-546 (2016)). Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения целиакии у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

Анти-ИЛ-15 антитела можно использовать для лечения или ингибирования одного или более симптомов воздействия глютена, например, вызванного приемом глютена. Один или более симптомов включают мышечную боль, боль в теле, боль в суставах, усталость, вздутие живота, газы, тошноту, судороги, запор, диарею, кожную сыпь, головную боль, головную боль при мигрени, депрессию, беспокойство, затуманенное сознание и раздражительность. Как правило, способы включают введение анти-ИЛ-15 антитела или его композиции субъекту, обладающему чувствительностью к глютену, который подвергался воздействию глютена, так что один или более симптомов воздействия глютена ингибируются или лечатся у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения или ингибирования одного или более симптомов воздействия глютена у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении ревматоидного артрита, так что ревматоидный артрит лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения ревматоидного артрита у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении псориаза, так что псориаз лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения псориаза у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении воспалительного заболевания кишечника, так что воспалительное заболевание кишечника лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении диабета типа 1, так что диабет типа 1 лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения диабета 1 типа у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении очаговой алопеции, так что очаговая алопеция лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения очаговой алопеции у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

В некоторых аспектах способы лечения включают введение анти-ИЛ-15-антитела или его композиции субъекту, нуждающемуся в лечении Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, так что Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов лечится у субъекта. Анти-ИЛ-15 антитела предпочтительно вводят в количестве, которое эффективно для лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов у субъекта. Эффективное количество может варьироваться, например, в соответствии с потребностями или состоянием субъекта. Введение может осуществляться по указанию или под контролем врача.

Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при производстве лекарственного средства. Например, анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении целиакии. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении рефрактерной целиакии. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении ревматоидного артрита. Анти-ИЛ-

15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении псориаза. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении воспалительного заболевания кишечника. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении диабета 1 типа. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении очаговой алопеции. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при изготовлении или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы при производстве или приготовлении лекарственного средства для применения при лечении или ингибировании одного или более симптомов воздействия глютена, например, воздействия глютена у пациента, который имеет чувствительность к глютену или аллергию. Один или более симптомов включают мышечную боль, боль в теле, боль в суставах, усталость, вздутие живота, газы, тошноту, судороги, запор, диарею, кожную сыпь, головную боль, головную боль при мигрени, депрессию, беспокойство, затуманенное сознание и/или раздражительность.

Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения целиакии. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения рефрактерной целиакии. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения ревматоидного артрита. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения псориаза. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения воспалительного заболевания кишечника. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения диабета 1 типа. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения очаговой алопеции. Анти-ИЛ-15-антитела могут быть использованы для лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов. Анти-ИЛ-15 антитела могут быть использованы для лечения или ингибирования одного или более симптомов воздействия глютена, например, воздействия глютена у пациента с чувствительностью к глютену или аллергией. Один или более симптомов включают мышечную боль, боль в теле, боль в суставах, усталость, вздутие живота, газы, тошноту, судороги, запор, диарею, кожную сыпь, головную боль, головную боль при мигрени, депрессию, беспокойство, затуманенное сознание и/или раздражительность.

Описание также включает в себя наборы, содержащие любое из анти-ИЛ-15 антител, и эти наборы могут использоваться, среди прочего, для доставки антител и других агентов для использования в диагностических, базовых исследованиях или

терапевтических способах. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения целиакии. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения рефрактерной целиакии. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения или ингибирования одного или более симптомов воздействия глютена, например, у пациента с чувствительностью к глютену или аллергией. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения ревматоидного артрита. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения псориаза. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения воспалительного заболевания кишечника. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения диабета 1 типа. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения очаговой алопеции. В некоторых аспектах наборы содержат любое анти-ИЛ-15 антитело, описанное или приведенное в качестве примера в данном документе, и инструкции по применению антитела в способе лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов.

Также предоставлены способы обнаружения ИЛ-15 в образце ткани, выделенном у субъекта. Как правило, такие способы включают в себя приведение в контакт любого анти-ИЛ-15 антитела, описанного или приведенного в качестве примера в данном документе, с образцом ткани, выделенным у субъекта, с образованием комплекса антитело-ИЛ-15 с рецептором альфа ИЛ-15 и обнаружение комплекса в образце ткани. Способ может дополнительно включать выделение образца ткани у субъекта. Образец ткани может быть из ткани желудочно-кишечного тракта, включая ткань пищевода, ткань желудка, ткань тонкого кишечника, ткань толстого кишечника и другие ткани желудочно-кишечного тракта. Антитело может быть конъюгировано с детектируемой меткой. Антитело может быть обнаружено с помощью вторичного антитела, которое помечено

детектируемой меткой. Такие способы могут быть выполнены *in vivo*, *in vitro* или *in situ*.

Также предоставлены способы обнаружения комплекса ИЛ-15 и рецептора-альфа ИЛ-15 в образце ткани, выделенном у субъекта. Как правило, такие способы включают приведение в контакт любого анти-ИЛ-15 антитела, описанного или приведенного в качестве примера в данном документе, с образцом ткани, выделенным у субъекта, с образованием комплекса антитело-антиген анти-ИЛ-15 антитела, связанного с комплексом ИЛ-15 и рецептором альфа ИЛ-15 и обнаружение комплекса антитело-антиген в образце ткани. Способ может дополнительно включать выделение образца ткани у субъекта. Образец ткани может быть из ткани желудочно-кишечного тракта, включая ткань пищевода, ткань желудка, ткань тонкого кишечника, ткань толстого кишечника и другие ткани желудочно-кишечного тракта. Антитело может быть конъюгировано с детектируемой меткой. Антитело может быть обнаружено с помощью вторичного антитела, которое помечено детектируемой меткой. Такие способы могут быть выполнены *in vivo*, *in vitro* или *in situ*.

Следующие примеры предоставлены для более подробного описания. Они предназначены для иллюстрации, а не для ограничения описания. В примерах ссылка на положение остатка является ссылкой на положение в соответствующей последовательности, как изложено в данном документе, если не указано иное.

Пример 1

Получение трансгенных крыс, иммунизация и производство гибридом

1.1 Белок ИЛ-15 и белок ИЛ-15Р α

Человеческий интерлейкин 15 (ИЛ-15) был приобретен (Sigma) или произведен в системе экспрессии НЕК293F млекопитающих с использованием плазмид, кодирующих ИЛ-15 человека и растворимого рецептора α ИЛ-15 (ИЛ-15Р α) с HIS на N-конце и меткой AVI (SEQ ID NO: 512) в соотношении 1:1.

1.2 Получение трансгенных крыс

Трансгенных крыс получали, как описано в публикации РСТ № WO 08/151081. Вкратце, экспрессирующая конструкция мегануклеазы была интегрирована в геном животного. Экспрессия мегануклеазы в половых клетках приводила к двухцепочечным разрывам в эндогенных генах иммуноглобулина крысы. Спаривание таких трансгенных крыс привело к появлению мутантных/инактивированных эндогенных генов иммуноглобулина крысы.

Трансгенных крыс дополнительно модифицируют для переноса искусственных генов иммуноглобулина человека, так что крысы способны продуцировать антитела с полностью человеческими вариабельными участками.

1.3 Иммунизация

Для создания полностью человеческих моноклональных антител к комплексу ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15 трансгенных крыс (полученных, как описано выше) иммунизировали ДНК, кодирующей ИЛ-15 человека, и ДНК, кодирующей ИЛ-15 α человека.

Десять животных были иммунизированы, и иммунный ответ отслеживался в течение всего курса иммунизации с помощью образцов плазмы, полученных при субмандибулярных кровотечениях. Плазму подвергали скринингу на экспрессию антител с помощью ИФА, и животных с достаточными титрами анти-ИЛ-15 антител отбирали для слияния и получения гибридомы. Животных с высоким титром за 5 дней до умерщвления подкожно стимулировали рекомбинантным комплексом ИЛ-15 человека.

1.4 Получение гибридом, продуцирующих моноклональные антитела к комплексу ИЛ-15

Для создания гибридом, продуцирующих моноклональные антитела к комплексу ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15, спленоциты и клетки лимфатических узлов от иммунизированных животных выделяли и сливали с иммортализованной клеточной линией. Суспензии отдельных клеток лимфоцитов были слиты с P3X63Ag8.653, не секретирующими клетки миеломы мыши (ATCC, CRL-1580). Клетки высевали при приблизительно 1×10^5 клеток/мл в планшеты для микротитрования с плоским дном с последующей 2-недельной инкубацией в селективной среде, содержащей, помимо обычных реагентов, 10 % фетальной клоновой сыворотки и 1x НАТ (Sigma). Затем отдельные лунки подвергали скринингу с помощью ИФА и VIACORE® на антитела к ИЛ-15 IgG человека с высокой аффинностью.

Пример 2

Скрининг гибридом

2.1 Использование ИФА для отбора антител, которые связываются с комплексом ИЛ-15, но не связываются с некомплексированным рецептором α ИЛ-15

Микротитрационные планшеты покрывали очищенным ИЛ-15 или очищенным ИЛ-15 α или очищенным комплексом ИЛ-15. Вкратце, планшеты для микротитрования покрывали очищенным белком в ФСБ и затем блокировали нерелевантными белками, такими как бычий сывороточный альбумин (БСА), разведенный в ФСБ. Разведения надосадков гибридомы добавляли в каждую лунку и инкубировали в течение 1-2 часов при 37 °С. Планшеты промывали ФСБ/TWEEN® 20, а затем инкубировали с Fc-специфическим поликлональным реагентом коза-анти-человеческий IgG, конъюгированным с подходящим реагентом обнаружения (например, пероксидазой хрена) щелочной фосфатазы в течение 1 часа при 37 °С. После промывания планшеты были

обработаны подходящим субстратом (например, 3,3',5,5'-тетраметилбензидин TMD) и проанализированы при ОП 405. Гибридомы, которые продуцировали антитела, демонстрирующие положительную реактивность с комплексом ИЛ-15, но не с ИЛ-15Р α , были отобраны для дальнейшей характеристики.

2.2 Использование клеточного ИФА (кИФА) для отбора антител, которые связываются с комплексом ИЛ-15, но не связываются с некомплексированным рецептором α ИЛ-15

Каждую из гибридом, протестированных как указано выше, также тестировали в иммуноферментном анализе на основе клеток (кИФА) для отбора антител, которые связываются с комплексом ИЛ-15, но не связываются с некомплексированным ИЛ-15Р α .

кИФА проводился следующим образом. Клетки НЕК трансфицировали с ДНК, кодирующей ИЛ-15 и ИЛ-15Р α , так что они экспрессировали комплекс ИЛ-15. Трансфицированные клетки НЕК наносили на планшет для ИФА и на планшет наносили разведения надосадков гибридомы, чтобы они могли связываться с комплексом ИЛ-15, экспрессируемым на поверхности клеток. Анализ повторяли с использованием клеток НЕК, трансфицированных с ИЛ-15Р α , так что они экспрессировали некомплексированный ИЛ-15Р α . Преимущество использования кИФА в дополнение к классическому ИФА состоит в том, что для скрининга антител используется нативный белковый комплекс.

В качестве положительного контроля экспрессию комплекса ИЛ-15 или некомплексированного ИЛ-15Р α на клеточной поверхности анализировали с использованием анти-человеческого ИЛ-15-фикоэритрин (PE) антитела (R&D Systems, Кат. № IC2471P). Гибридомы, продуцирующие антитела, которые продемонстрировали положительную реактивность с комплексом ИЛ-15, но не с ИЛ-15Р α , были отобраны для дальнейшей характеристики.

Репрезентативный выбор результатов продемонстрирован на Фиг. 1. Антитело 4 связывалось с некомплексированным ИЛ-15 и комплексом ИЛ-15, но не с некомплексированным ИЛ15Р α . Антитело 1А6 не связывалось с некомплексированным ИЛ-15, комплексом ИЛ-15 или ИЛ-15Р α и не было отобрано для дальнейшей характеристики. Антитело 1В3 связывало некомплексированный ИЛ-15, комплекс ИЛ-15 и ИЛ-15Р α . Связывание с некомплексированным ИЛ-15Р α является недостатком, поскольку оно указывает на то, что клоны не являются специфичными к ИЛ-15.

Пример 3

Идентификация антител-кандидатов для дальнейшей разработки

3.1 Анализ на основе клеток CTLL-2

1500 образцов гибридомы, которые связывают комплекс ИЛ-15, но не ИЛ-15 α , были протестированы в анализе на мышинной клетке CTLL-2, чтобы определить, какие из

них нейтрализуют биологическую активность ИЛ-15. Клеточная линия CTLL-2 происходит от цитотоксической Т-клеточной лимфомы (АТСС: Т1В-214) и реагирует как на ИЛ-2, так и на ИЛ-15.

Надосадки гибридомы (неочищенные антитела) тестировали на их способность нейтрализовать вызванную ИЛ-15 пролиферацию клеток CTLL-2.

Клетки CTLL-2 инкубировали в полной среде без ИЛ-2 или ИЛ-15 в течение 4 часов перед тестированием. Клетки CTLL-2 (5×10^4 /лунка) инкубировали в 96-луночных планшетах с комплексом ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15 при 200 пМ для индукции пролиферации клеток. Надосадки гибридомы добавляли в планшеты и инкубировали в течение 48 часов. Ингибирование пролиферации клеток затем оценивали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CELLTITER-GLO® (Promega) в соответствии с инструкциями производителя и считывания с люминометра GLOMAX® 96 Microplate (Promega). Данные не показаны.

3.2 Анализы BIACORE®

Параллельно с анализами на основе клеток, описанными выше, 1500 гибридом также тестировали на активность связывания комплекса ИЛ-15 и измеряли их аффинность. Использовали поверхностный плазмонный резонанс (SPR). SPR-скрининг проводили с использованием биосенсора BIACORE® 4000 (GE Healthcare) в одной концентрации аналита в анализе прогона. CM5 Series S (GE Healthcare) была установлена в машине. Использовали нормализацию с помощью раствора Via Normalization (GE Healthcare). Гидродинамическая адресация выполнялась на пристыкованном чипе и прошла внутренний контроль качества.

Антитело против Fc-фрагмента крысы (Bethyl A110-136A) иммобилизовали на поверхности сенсорного чипа CM5 с использованием набора для аминного связывания (GE Healthcare). Антитело разводили в ацетате натрия pH 4,5 до концентрации 50 мкг/мл для иммобилизации и иммобилизовали в точках 1, 2, 4, 5 в проточных ячейках 1-4 с использованием буфера HBS-EP+ (GE Healthcare) и время связывания 10 минут. Все взаимодействия были измерены при 25 °С. Это привело к уровню иммобилизации от между 10 000 до 12 000 единиц ответа для каждой точки на четырех проточных ячейках. Клетки регенерировали с использованием 100 мМ буфера фосфорной кислоты.

Для оценки связывания гибридомы 70 мкл рабочего буфера HBS-EP+ добавляли к 50 мкл надосадка гибридомы крысы. Использовался следующий метод:

Запуск - Регенерация 3 цикла по 10 секунд каждый со скоростью 30 мкл/мин.

Пробный прогон:

Захват - Точка 1 - Проточные ячейки 1-4 - 130 с инъекция - 30 мкл/мин - нормальная

инъекция - на этом этапе 4 различных образца загружаются в точку 1 из каждой из четырех проточных ячеек

Захват - Точка 5 - Проточные ячейки 1-4 - 130 с инъекция - 30 мкл/мин - нормальная инъекция - на этом этапе 4 различных образца загружаются в точку 1 из каждой из четырех проточных ячеек

Образец - все точки, все проточные ячейки - 60-секундная инъекция, 60-секундная скорость смещения - 30 мкл/мин - нормальная инъекция - комплекс ИЛ-15 человека (20 мкг/мл; партия 491p90A) вводится через все проточные ячейки и все точки.

Регенерация 1 - 20 сек 100 мМ фосфорной кислоты

Регенерация 2 - 15 сек 100 мМ фосфорной кислоты

Регенерация 3 - 10 сек 100 мМ фосфорной кислоты

Между каждым 96-луночным планшетом выполнялся другой цикл регенерации - в соответствии с циклом запуска.

Анализ

Используя программное обеспечение BiaEvaluation, для анализа использовали захват с кинетикой. Сенсограммы для 5-4 и 1-2 были проанализированы. Это позволило вычитать сигнал комплекса ИЛ-15 из точки, в которой не было антител. Точка 3 не использовалась в анализе. Затем каждую сенсограмму анализировали, и те образцы, которые не обнаруживали связывания антитела с комплексом, отбрасывали, а образцы, которые демонстрировали связывание с комплексом ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15, были одобрены. Была выполнена подгонка кривой и получена таблица измерений сродства.

3.3 Сиквенирование переменного участка

Молекулярная идентичность переменных участков антител в отобранных пеллетах некональной гибридомы была установлена с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Вкратце, 96-луночные планшеты, содержащие пеллеты гибридомы, размораживали после криоконсервации при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в RNALATER® (Thermo). Планшеты центрифугировали при $1000 \times g$ в течение 5 минут для осаждения клеток и удаляли буфер RNALATER®. РНК выделяли из планшетов гибридом с использованием 96-луночного набора для очистки РНК GENELUTE™ (Sigma #RTN9602, RTN9604) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию и качество полученных образцов РНК определяли с использованием спектрофотометра NANODROP® 8000 (Thermo). РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК с использованием олиго(dT) праймера и обратной транскриптазы AccuScript (Agilent # 600184). Реакцию синтеза кДНК собирали в

соответствии с протоколом производителя, и синтез кДНК проводили при 42 °С в течение 30 минут.

Аmplификацию переменных участков антител человека из гибридом, полученных от трансгенных грызунов, осуществляли с помощью ПЦР с использованием либо PfuUltraII (Agilent), либо ДНК полимераз высокого разрешения Q5 (NEB) в соответствии с указаниями производителя. Тяжелые цепи амплифицировали с использованием пар праймеров, специфичных для последовательности ДНК константного участка тяжелой цепи грызуна и последовательностей ДНК лидерных последовательностей тяжелой цепи человека. Переменные участки легкой цепи лямбда амплифицировали аналогичным образом, используя пары праймеров, специфичных для последовательности ДНК константного участка лямбда человека и последовательности ДНК лидерных последовательностей лямбда цепи человека.

Успешная амплификация переменных участков была подтверждена запуском небольшой аликвоты в реакции ПЦР на геле с использованием системы электрофореза в э-геле (Thermo). Реакции очистки после ПЦР проводились с использованием 96-луночной системы очистки ПЦР GENELUTE™ (Sigma # PCR9604) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию полученной очищенной ДНК оценивали с использованием спектрофотометра Nanodrop. Секвенирование по Сэнгеру фрагментов ПЦР проводили с использованием олиго, предназначенных для внутреннего связывания с ампликонами тяжелой или легкой цепи. Полученные последовательности ДНК были концептуально транслированы в аминокислотные последовательности для дальнейшего анализа перед их использованием для производства полноразмерных цепей антител. Переменные участки антител с уникальными аминокислотными последовательностями (по меньшей мере, с одной аминокислотной заменой в полной последовательности) отбирали для превращения в полноразмерные человеческие антитела.

3.4. Получение плазмид для получения антител.

Последовательности переменного участка обратно транслировали в последовательности ДНК с использованием технологии GENEOPTIMIZER® перед синтезом полученной ДНК *de novo* путем сборки синтетических олигонуклеотидов (GeneArt, Германия). Синтезированные последовательности переменного участка тяжелой и легкой цепей субклонировали в векторы экспрессии млекопитающих, содержащие либо константный участок тяжелой цепи IgG1 человека (такую как регистрационный номер Swissprot P01857), либо константный участок лямбда человека (регистрационный номер Swissprot P0CG05) для получения полноразмерных цепей антител.

3.5 Экспрессия антител

Антитела продуцировали путем совместной трансфекции плазмид, кодирующих тяжелые и легкие цепи антител, в клетки EXPI293® (Life Technologies). За день до трансфекции определяли количество клеток, необходимое для эксперимента. Для каждой 20 мл трансфекции требовалось $3,6 \times 10^7$ клеток в 20 мл среды экспрессии EXPI293®. За день до трансфекции клетки высевали в 50 мл пробирки биореактора TPP с плотностью $0,9 \times 10^6$ жизнеспособных клеток/мл и инкубировали в течение ночи при 37 °C в увлажненной атмосфере с 8 % CO₂ в воздухе на орбитальном шейкере, вращающемся при 200 оборотах в минуту. В день трансфекции количество клеток и их жизнеспособность определяли с использованием автоматического счетчика клеток. Использовали только культуры с > 98 % жизнеспособных клеток. Для каждой 20 мл трансфекции липид-ДНК-комплексы готовили путем разбавления 10 мкг ДНК тяжелой цепи и 10 мкг ДНК легкой цепи в OPTI-MEM® I в среде с уменьшенной сывороткой (кат. № 31985-062) до общего объема 1,0 мл. 54 мкл реагента EXPIFECTAMINE® 293 разводили в среде OPTI-MEM® I до общего объема 1,0 мл. Оба флакона осторожно перемешивали и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. После инкубации разбавленную ДНК смешивали с разведенным реагентом EXPIFECTAMINE® 293 и смесью реагентов DNA-EXPIFECTAMINE® 293 инкубировали еще 20 минут при комнатной температуре, чтобы обеспечить образование комплексов реагента DNA-EXPIFECTAMINE® 293. После инкубации 2 мл комплекса реагента ДНК-EXPIFECTAMINE® 293 добавляли в каждую пробирку биореактора TPP объемом 50 мл. В пробирку с отрицательным контролем добавляли 2 мл среды OPTI-MEM® I вместо комплекса реагента ДНК-EXPIFECTAMINE® 293. Клетки инкубировали в инкубаторе при 37 °C с увлажненной атмосферой с 8 % CO₂ в воздухе на орбитальном шейкере, вращающемся со скоростью 200 об/мин. Приблизительно через 16-18 часов после трансфекции в каждую пробирку добавляли 100 мкл энхансера трансфекции 1 EXPIFECTAMINE® 293 и 1,0 мл энхансера трансфекции 2 EXPIFECTAMINE® 293. Антитела собирали приблизительно через 72 часа после трансфекции.

3.6 Очистка антител

Культуры трансфицированных клеток EXPI293® центрифугировали в пробирках объемом 50 мл при 3000 x g в течение 20 минут и надосадки фильтровали с использованием фильтра 0,22 мкм (Corning). Содержащие антитела надосадки очищали с использованием робота Gilson ASPEC GX274 с помощью хроматографии на протеине А. Вкратце, картриджи SPE (Agilent, 12131014), заполненные 1,2 мл смолы MABSELECT SURE® белка А (GE Healthcare), предварительно уравнивали 1X ФСБ 3 объемами

колонки. 18 мл надосадка пропускали через колонки с последующей промывкой 4 мл 1X ФСБ. Каждую колонку предварительно элюировали с 0,9 мл 0,1 М лимонной кислоты, pH 2,9. Очищенные антитела элюировали с 2 мл 0,1 М лимонной кислоты, pH 2,9. Антитела обессоливали в Sørensens ФСБ (59,5 мМ KH_2PO_4 , 7,3 мМ $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 145,4 мМ NaCl (pH ~ 5,8)) с использованием колонок PD-10 (GE Healthcare).

3.7 Трехточечное разведение на клетках CTLL-2

Каждое очищенное антитело тестировали в трех разных разведениях на его способность ингибировать опосредованную ИЛ-15 пролиферацию клеток CTLL2.

Клетки CTLL-2 инкубировали в полной среде без ИЛ-2 или ИЛ-15 в течение 4 часов перед тестированием. Клетки (5×10^4 /лунка) инкубировали в 96-луночных планшетах с 200 пМ комплекса ИЛ-15 с рецептором-альфа ИЛ-15, концентрацией, которая индуцировала 50 % максимальной клеточной пролиферации (EC_{50}). Разведения антител добавляли в планшеты и инкубировали в течение 48 часов. Были использованы три разведения анти-ИЛ-15 антител: 2000 пМ, 200 пМ и 20 пМ. Ингибирование пролиферации клеток затем оценивали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CELLTITER-GLO® (Promega) в соответствии с инструкциями производителя и считывания с люминометра GLOMAX® 96 Microplate (Promega). Данные выражали в единицах относительной люминесценции (количество жизнеспособных клеток в культуре на основе количественного определения присутствующего АТФ, показателя метаболически активных клеток).

Этот грубый ответ на дозу способности антител функционально нейтрализовать биологическую активность ИЛ-15 использовали для отбора антител для дальнейшего анализа. Репрезентативный выбор результатов продемонстрирован на Фиг. 2А. Антитело 4 было сильнодействующим антагонистом активности ИЛ-15.

3.8 Полная доза-ответ на клетках CTLL-2

Выбранные антитела прогоняли в 10-точечной версии вышеуказанного анализа клеток CTLL-2 с целью получения кривых полная доза-ответ.

Репрезентативный выбор результатов продемонстрирован на Фиг. 2В. Относительный профиль ингибирования каждого антитела оценивали с использованием значения IC_{50} (концентрация анти-ИЛ-15 антител, при которой пролиферация клеток уменьшается вдвое). Из протестированных антител наиболее сильными антителами были антитело 4 и антитело 10F.

3.9 Полная доза-ответ на клетках НК-92

Наиболее сильные антитела в анализе клеток CTLL-2 были подвергнуты дополнительному анализу клеток с использованием клеток НК-92. Клеточная линия

происходит от НК злокачественной неходжкинской лимфомы (ATCC: CRL-2407).

Клетки НК-92 инкубировали в полной среде без ИЛ-2 или ИЛ-15 в течение 4 часов перед тестированием. Клетки (5×10^4 /лунка) инкубировали в 96-луночных планшетах с ИЛ-15 в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15 при 25 пМ (EC_{50}) для индукции пролиферации клеток. Дозы антител добавляли в планшеты и инкубировали в течение 48 часов. Ингибирование пролиферации клеток затем оценивали с использованием анализа жизнеспособности люминесцентных клеток CELLTITER-GLO® (Promega) в соответствии с инструкциями производителя и считывания с люминометра GLOMAX® 96 Microplate (Promega), как описано выше. Данные были выражены как относительные единицы люминесценции.

Репрезентативный выбор результатов продемонстрирован на Фиг. 3. Относительный профиль ингибирования каждого антитела оценивали с использованием значения IC_{50} . Антитело 4 имело самое низкое ингибирующее значение IC_{50} (0,1 нМ) и было идентифицировано как наиболее мощный ингибитор клеточной пролиферации, управляемой ИЛ-15.

Пример 4

Модификация антитела

Антитело 4 было модифицировано с целью оказания положительного влияния на биофизические свойства антитела, а также улучшения активности.

4.1 Расположение критических для связывания аминокислот

Варианты родительского антитела были получены путем модификации каждого остатка в последовательностях CDR и оценки влияния на активность и свойства связывания антитела (сканирование CDR). Девять вариантов в каждом положении CDR были получены путем модификации остатков на аланин (A), аспарагиновую кислоту (D), гистидин (H), лизин (K), лейцин (L), глутамин (Q), серин (S), триптофан (W) или тирозин (Y). Эти девять аминокислот были выбраны из-за их диапазона свойств, так что все функциональные свойства были протестированы, как продемонстрировано в таблице 1.

Таблица 1. Функциональные свойства аминокислоты

Аминокислота	Функциональное свойство
Аланин (A)	Маленький размер
Аспарагиновая кислота (D)	Кислая
Гистидин (H)	Основная; Кольцевая структура
Лизин (K)	Основная

Лейцин (L)	Гидрофобная
Глутамин (Q)	Амид
Серин (S)	Нуклеофильная
Триптофан (W)	Ароматическая
Тирозин (Y)	Ароматическая

Это привело к отбору ~ 520 вариантов антитела 4, каждый из которых отличался от антитела 4 на 1 аминокислоту. Антитела генерировали, как описано ранее, и скрининг проводили с использованием поверхностного плазмонного резонанса на системе Biacore T200 (GE Healthcare) с использованием чипа CM5 Protein A (GE Healthcare). В качестве рабочего буфера использовался HBS-EP+ (GE Healthcare), и все взаимодействия измерялись при 25 °С, а скорость сбора данных была установлена на 10 Гц. Перед запуском способа был выполнен цикл запуска, в котором обе проточные ячейки чипа были очищены двумя последовательными 60-секундными импульсами 0,1 М лимонной кислоты (рН 3,0).

Надосадки EXPI293® F-клеток, коэкспрессирующих варианты антитела, разводили 1 к 100 в HBS-EP+ (GE Healthcare), и комплекс ИЛ-15 человека разводили до 10 мкг/мл в том же буфере. Антитела захватывались во вторую проточную ячейку чипа и измерялось связывание путем инъекции 30 мкл комплекса ИЛ-15 человека со скоростью потока 30 мкл/мин через обе проточные ячейки и давая 120 с времени диссоциации. Поверхность чипа регенерировали между циклами двумя последовательными 60-секундными импульсами 0,1 М лимонной кислоты (рН 3,0) на обе проточные ячейки.

Данные от FC2-1 использовались для анализа. Полученные сенсограммы были проанализированы путем создания двух пользовательских точек отчета, каждая из которых рассчитывалась для окна старта продолжительностью 1 с, начинающегося либо через 5 с после введения образца («раннее связывание»), либо за 5 с до окончания диссоциации («позднее связывание»). Антитела были ранжированы на основе отношения этих двух точек отчета («позднее связывание»/«раннее связывание») в качестве оценки скорости диссоциации. Относительные уровни захвата были использованы в качестве приблизительного показателя производительности. Результаты экспериментов по модификации CDR продемонстрированы на Фиг. 5-34. На Фиг. 5-33 показаны отдельные модификации, которые привели к улучшенному антителу (заштриховано серым), а на Фиг. 34 обобщены единичные и множественные протестированные модификации, которые привели к улучшению антитела.

Эти эксперименты идентифицировали аминокислоты, которые были критически важны для связывания и активности, а также аминокислоты, которые могли быть

заменены без изменения связывания или активности. Неожиданно было обнаружено, что замена аминокислот в положении 54 или 56 в CDR2 тяжелой цепи ароматическими аминокислотами Y или W приводила к увеличению активности антитела.

Дальнейшие варианты были сделаны для проверки замены аминокислот в положении 54 или 56 в CDR2 тяжелой цепи ароматической аминокислотой фенилаланин (F). Эти два варианта также показали увеличение активности в анализе пролиферации клеток НК-92.

Были созданы двойные варианты, где обе аминокислоты в положении 54 или 56 CDR2 тяжелой цепи были модифицированы либо на Y, W, либо на F. Активность двойных вариантов оценивали в анализе пролиферации клеток НК-92, как описано в разделе 3.9. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Двойные варианты 54-56.

		Положение 54		
		F	Y	W
Положение 56	F	4,9 пМ	6,6 пМ	3,4 пМ
	Y	11,2 пМ	7,4 пМ	10,1 пМ
	W	8,3 пМ	7,6 пМ	5,1 пМ

Было обнаружено, что эффект от включения двух ароматических аминокислот в положениях 54 и 56 вместо того, чтобы быть противодействующим, вместо этого приводил к кумулятивному улучшению активности.

Антитело 11 (содержащее 54Y и 56Y) имеет по меньшей мере 10-кратное улучшение IC₅₀ в анализе пролиферации клеток НК-92 по сравнению с антителом 4 (Фиг. 35 и таблица 3).

4.2 Модификация антитела 4 для снижения потенциальных иммуногенных эпитопов

Для удаления потенциально иммуногенных эпитопов в антителах могут быть сделаны замены пептидной последовательности, чтобы вернуть последовательность в этой области обратно в последовательность антител зародышевой линии. Замена I82aS в тяжелой цепи (антитело 63) привела к последовательности зародышевой линии и удалила предсказанный иммуногенный пептид в этой области. Эта замена не оказала влияния на активность в анализе НК-92, как показано в таблице 3 (антитело 63 по сравнению с антителом 11).

Замена N30S в легкой цепи (антитело 73) привела к последовательности зародышевой линии и удалила предсказанный иммуногенный пептид в этой области. Эта замена оказала незначительное влияние на активность в анализе НК-92, как показано в

таблице 3 (антитело 73 по сравнению с антителом 11).

Когда обе замены были объединены в одно антитело, антитело 64, наблюдалось небольшое снижение активности по сравнению с антителом 11 (Фиг. 35).

Таблица 3. Список вариантов пониженной иммуногенности

Антитело №	Замены тяжелой цепи	Замены легкой цепи	IC 50 (НК-92) в пМ	VH SEQ ID NO:	VL SEQ ID NO:	Полная L SEQ ID NO:
Антитело 4	Дикий тип	ДТ	148	7	8	9
Антитело 11	S54Y + N56Y	ДТ	6,3	454	8	9
Антитело 63	S54Y + N56Y + I82aS	ДТ	4,21075	4	8	
Антитело 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S	13,5975	4	455	456
Антитело 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E	42,48	4	503	
Антитело 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L	6,0443	4	457	458
Антитело 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E	7,688	4	505	
Антитело 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F	5,338	4	459	460
Антитело 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S + D92E	162,5	4	507	
Антитело 70а	S54Y + N56Y + I82aS	N30S + S93L	18,178	4	5	6
Антитело 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S + S93E	26,39	4	509	
Антитело 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S + S93F	20,93	4	510	
Антитело 73	S54Y + N56Y	N30S	11,842	454	455	
Антитело 74	S54Y + N56Y	D92E	33,9	454	503	
Антитело 75	S54Y + N56Y	S93L	3,136	454	457	
Антитело 76	S54Y + N56Y	S93E	7,686	454	505	
Антитело 77	S54Y + N56Y	S93F	5,694	454	506	
Антитело 78	S54Y + N56Y	N30S + D92E	168	454	507	
Антитело 79	S54Y + N56Y	N30S + S93L	12,38	454	5	
Антитело 80	S54Y + N56Y	N30S + S93E	22,75	454	509	
Антитело 81	S54Y + N56Y	N30S + S93F	17,29	454	510	

4.3 Модификация антитела 64 для улучшения технологичности изготовления

Аминокислотный анализ варибельной последовательности тяжелой и легкой цепи антитела 64 и родственных антител идентифицировал аминокислоты, которые могут подвергаться изомеризации. Изменения в этих аминокислотах могут со временем изменить стабильность антитела. В легкой цепи D92 и S93 были идентифицированы как потенциальный сайт изомеризации аспарагиновой кислоты. Чтобы уменьшить потенциальное влияние этих предсказанных проблем, были изготовлены варианты антитела 64, содержащие консервативные или полуконсервативные аминокислотные замены в этих положениях. Эти замены и их влияние на активность полученных вариантов приведены в таблице 4. На Фиг. 35 продемонстрирована репрезентативная выборка вариантов, протестированных в анализе пролиферации клеток НК-92.

Модификации для повышения технологичности изготовления путем изменения D92 приводят к потере активности (см. Антитело 68 по сравнению с антителом 11). Изменение S93 на L93 неожиданно привело к улучшению активности антитела, как показано в таблице 3 и на Фиг. 35.

Краткое изложение модификаций, внесенных в антитело 4 для создания антитела 70, приведено в таблице 4.

Таблица 4. Краткое изложение модификации

Аминокислотное положение	Немодифицированный остаток (антитело 4)	Модифицированный остаток (антитело 70)	Улучшенное свойство
H54	S	Y	Улучшенная активность
H56	N	Y	Улучшенная активность
H82a	I	S	Удаляет потенциальный иммуногенный эпитоп с помощью модифицирования на уровне генов зародышевой линии
L30	N	S	Удаляет потенциальный иммуногенный эпитоп с помощью модифицирования на уровне генов зародышевой линии

L93	S	L	Уменьшает потенциальную изомеризацию сайта
-----	---	---	--

Пример 5

Сродство к рецептору и селективность вариантов антитела 70

Были созданы варианты константного участка антитела 70. Вариабельный участок тяжелой цепи антитела 70 был синтезирован в рамке с константными доменами изотипа IgG человека, описанными в таблице 5.

Таблица 5. Варианты антитела 70

Варианты антитела 70	SEQ ID NO
Антитело 70a	33
Антитело 70b	35
Антитело 70e	47
Антитело 70f	49

ИЛ-15 связывается с и передает сигналы через комплекс, состоящий из ИЛ-15Р α , ИЛ-2Р β и ИЛ-2Р γ . Антитела оценивали на их способность связывать ИЛ-15Р α , а также цитокины, которые имеют общий рецептор ИЛ-2Р β/γ , такие как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-21. Варианты антитела 70 не связывались с ИЛ-15Р α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9 и ИЛ-21.

Связывание вариантов антитела 70 с ИЛ-15 человека в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15 оценивали с использованием поверхностного плазмонного резонанса на системе BIACORE® T200 (GE Healthcare) с использованием сенсорного чипа белка А (GE Healthcare). Антитела захватывали во вторую проточную ячейку до уровня 150–200 RU. Очищенные цитокины разбавляли до 10 мкг/мл в HBS-EP+. Связывание измеряли путем инъекции 45 мкл каждого цитокина при скорости потока 30 мкл/мин по обеим проточным ячейкам и давали 180 с времени диссоциации. Поверхность чипа регенерировали между циклами двумя 10-секундными импульсами 50 mM гидроксида натрия. В качестве рабочего буфера использовался HBS-EP+ (GE Healthcare), и все взаимодействия измерялись при 25°C, а скорость сбора данных равной 10 Гц.

Краткое содержание данных поверхностного плазмонного резонанса показано на Фиг. 36. Сродство может быть измерено с помощью KD (константа равновесной диссоциации между антителом и его антигеном). Варианты антитела 70 имели самые низкие значения KD (от 0,133 до 0,193 нМ) по сравнению с антителом 4 (среднее KD = 0,629 нМ) и AMG714 (среднее KD = 1,84 нМ). Большая разница в KD между вариантами

антитела 70 и AMG714 обусловлена скоростью диссоциации (kd). ИЛ-15 диссоциирует от AMG714 в десять раз быстрее, чем скорость диссоциации ИЛ-15 от вариантов антитела 70. После связывания с ИЛ-15, антитело 70 и его варианты остаются связанными дольше и поэтому превосходно ингибируют активность ИЛ-15. Это было проверено в анализе эффективности на основе клеток.

Активность вариантов антитела 70 и AMG714 оценивали в анализе пролиферации НК-92 с ИЛ-15 в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15 при 25 пМ (EC50) для индукции пролиферации клеток, как описано в примере 3. На Фиг. 37 и в таблице 6 показано, что IC₅₀ вариантов антитела 70 была в 83-98 раз ниже, чем IC₅₀ AMG714. Следовательно, антитело 70 превосходно ингибировало активность ИЛ-15 в анализе активности на основе клеток.

Таблица 6: Значения IC₅₀ для анти-ИЛ-15 антител в анализе пролиферации НК-92

Антитело	Среднее значение IC₅₀ (пМ)	Ст. Откл.	Мин. IC₅₀ (пМ)	Макс. IC₅₀ (пМ)
AMG714	1303,2	666,2	377,8	2653,9
Антитело 70a	14,7	3,8	10,2	22,0
Антитело 70b	13,3	2,5	10,6	16,6
Антитело 70e	15,7	4,7	11,7	20,9
Антитело 70f	14,6	5,0	7,3	29,8

Последующие исследования с антителом 70F привели к среднему сродству к эпитопу, имеющему KD 430 пМ. В целом, эти результаты предполагают, что варианты антитела 70 имеют улучшенную способность к связыванию, аффинность и активность с ИЛ-15 человека по сравнению с AMG714.

Пример 6

Эпитопное картирование антитела 70

Картирование эпитопа проводили с использованием экспериментов по сканированию аланином. Был проведен модельный анализ для определения вероятных экспонированных остатков ИЛ-15, которые не были вовлечены в связывание ИЛ-15R α . Затем были сконструированы конструкции ИЛ-15, в которых каждый из этих теоретически экспонированных остатков был замещен аланином. Список этих вариантов приведен в таблице 7.

Таблица 7: список вариантов аланина ИЛ-15

Остаток	Положение	Процент воздействия растворителя на боковую цепь
N	1	37,7
V	3	52
N	4	55
S	7	55,1
D	8	26,8
K	10	66,1
K	11	53,6
E	13	35,2
D	14	65,5
L	15	35,2
Q	17	70,7
S	18	79,1
H	20	94,5
S	29	34
D	30	78,8
H	32	57,2
P	33	61,1
S	34	69,8
K	36	46
K	41	63,6
Q	48	61,4
D	56	43,7
A	57	66,7
H	60	56,4
D	61	61
E	64	70,4
I	68	64,6
L	69	31,6
N	72	59,6
S	75	70,2
N	77	77,9
N	79	96,5
V	80	96,9
T	81	91,5
E	82	42,9
S	83	93,8
K	86	65,7
E	92	64,1
K	94	50,5
N	95	59,2
K	97	77,1
E	98	37,6
Q	101	49,5
H	105	55,2
Q	108	60,7
M	109	55,4
I	111	41,3

Остаток	Положение	Процент воздействия растворителя на боковую цепь
N	112	93,3

Эти конструкции затем коэкспрессировали с ИЛ-15Р α и надосадком из экспрессионных культур, протестированных на экспрессию белка и связывание с антителом 70а с использованием SPR.

Используемый рабочий буфер был HBS-EP+ (GE Healthcare). Все взаимодействия были измерены при 25 °С, и скорость сбора данных была установлена на 10 Гц. Данные от FC2–1 использовались для анализа. Полученные сенсограммы были проанализированы путем создания двух пользовательских точек отчета, каждая из которых рассчитывалась для окна старта продолжительностью 5 с, начинающегося либо через 10 с после введения образца («раннее связывание»), либо за 10 с до окончания диссоциации («позднее связывание»). Эти значения были вычтены из значений для нетрансфицированного контроля, и сначала была оценена относительная скорость диссоциации, взяв соотношение этих двух пользовательских точек отчета («позднее связывание»/«раннее связывание»), а затем, получив результирующие значения как фракцию значения, рассчитанного для ИЛ-15 человека дикого типа, находящегося в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15 (данные не показаны).

Чтобы подтвердить результаты скрининга надосадка, образцы, которые показали более высокую скорость диссоциации по сравнению с ИЛ-15 человека дикого типа, образующим комплекс с рецептором-альфа ИЛ-15, были очищены и повторно протестированы с помощью SPR. Сенсорный чип белка А (GE Healthcare) использовался для захвата антитела 70а во вторую проточную ячейку до уровня захвата 150–200 RU. Очищенные аланиновые сканируемые конструкции ИЛ-15 разбавляли до 10 мкг/мл в HBS-EP+ и затем делали серию 2-кратных разведений. Связывание измеряли путем инъекции 45 мкл каждого разведения при скорости потока 30 мкл/мин через обе проточные ячейки и давали 600 с времени диссоциации. Поверхность чипа регенерировали между циклами с помощью 10-секундного импульса 50 мМ гидроксида натрия. В качестве рабочего буфера использовался HBS-EP+ (GE Healthcare) Все взаимодействия измерялись при 25 °С, а скорость сбора данных была установлена на 10 Гц. Данные из FC2–1 были использованы для анализа, и сгенерированные сенсограммы были подобраны с использованием уравнения Ленгмюра 1:1 (с использованием локальной подгонки Rmax) для определения KD. Данные показаны на Фиг. 38 для всех вариантов аланина ИЛ-15, коэкспрессированных с ИЛ-15Р α , которые показали снижение связывания с тестируемыми анти-ИЛ-15 антителами. Антитело 70а имело низкое связывание с

мутированным ИЛ-15 с заменой Q108A. AMG714 не имеет связывания или значительно снижает связывание с мутированным ИЛ-15 со следующими аминокислотными заменами: E98A, Q101A, H105A и Q108A. Эти результаты показывают, что мутация этих 4 аминокислот нарушает связывание AMG714 с комплексом ИЛ-15 с альфа-рецептором ИЛ-15, и только мутация Q108 нарушает связывание антитела 70a с ИЛ-15, образующим комплекс с рецептором-альфа ИЛ-15. Результаты на Фиг. 38 показывают, что для тестируемых остатков в ИЛ-15 связывание антитела AMG714 уменьшается при изменении остатков, тогда как связывание антитела 70a не снижается путем изменения, учитывая высокую аффинность антитела для ИЛ-15; только изменение Q108 в ИЛ-15 приводило к снижению связывания антителом 70a.

Учитывая, что оба антитела (антитело 70a и AMG714) имели слабое связывание или не связывались с мутантом ИЛ-15 Q108A, был проведен дополнительный скрининг на антитело 70a с другим анти-ИЛ-15 антителом, которое связывало Q108 и комплекс ИЛ-15 дикого типа с равным сродством, демонстрирующим, что мутант Q108A правильно свернут. Аланиновое сканирование идентифицирует остатки, которые при мутировании могут нарушать связывание антитела с ИЛ-15. Чтобы определить точные остатки, которые контактируют с ИЛ-15 и, таким образом, определить эпитоп, связывающий антитело 70a, взаимодействие антитела 70a с ИЛ-15 человека было охарактеризовано с помощью рентгеновской кристаллографии.

При подготовке к экспериментам по кристаллизации рекомбинантный ИЛ-15 человека был экспрессирован и очищен от бактерий. Fab антитела 70a (где FAb представляет собой фрагмент, связывающий антиген) получали путем опосредованного папаином расщепления шарнира антитела, которое отделяет FAb антитела от Fc. FAb очищали с помощью стандартных методов хроматографии на белке-A и формировали комплекс с ИЛ-15. FAb: ИЛ-15 очищали с помощью эксклюзионной хроматографии по размеру и устанавливали для скрининга на кристаллизацию с использованием скринов на кристаллизацию с разреженной матрицей. Конечные кристаллы, использованные для сбора дифракционных данных, были сформированы в 10 % полиэтиленгликоле (ПЭГ) 20000, 20 % ПЭГ 500 монометилового эфира (ММЕ), 30 mM CaCl₂, 30 mM MgCl₂, 100 mM неуказанного имидазола/какодилата натрия/MES (кислота)/Бис-Трис буферной смеси, pH 6,5. Данные дифракции были собраны до 2,25 Å на линии луча i04 на установке Diamond Synchrotron. Структура была решена путем молекулярной замены с использованием опубликованных структур человеческих молекул ИЛ-15 и FAb в качестве шаблонов для построения модели. Структура была итеративно уточнена по экспериментальным данным до значений R/Rfree 23,6/28,9. Структура показывает, что переменные участки антитела

70а связываются в сайтах связывания ИЛ-2Р γ и ИЛ-2Р β ИЛ-15 человека, таким образом блокируя взаимодействие этих рецепторных единиц с ИЛ-15 (Фиг. 39А и 39В). Это дополнительно демонстрируется путем изучения взаимодействия боковых цепей ИЛ-15 с боковыми цепями FAb, сравнения их с боковыми цепями ИЛ-15, которые взаимодействуют с ИЛ-2Р γ и ИЛ-2Р β , и поиска боковых цепей или остатков общее для обоих взаимодействий.

В таблице 8 перечислены взаимодействия между боковыми цепями ИЛ-15 и боковыми цепями фрагмента FAb антитела 70а. Боковые цепи антитела 70а FAb, которые связываются с ИЛ-15, образуют паратоп антитела 70а и родственных антител. Представленные в таблице интерпретации соответствуют: «гидрофобным взаимодействиям» - ван-дер-ваальсовым взаимодействиям между парами атомов; «опосредованным водой» - опосредованные водой водородные связи между парами атомов; «водородная связь» - водородные связи гетероатомов между 2,5-3,5 Å; «N- π водородная связь» - водородная связь, соответствующая донорному/акцепторному атому в ароматическом соединении

Таблица 8 - Боковые цепи взаимодействия ИЛ-15 с FAb антитела 70а

Остаток ИЛ-15		Антитело 70а Fab			
остаток	Название химического атома	CDR	Остаток	Название химического атома	Интерпретация
Leu6	боковая цепь	CDR_L1	Tyr31	Фенильное кольцо	Гидрофобное взаимодействие
Ser7	Карбонильный остов	CDR_L1	Arg29	Карбонильный остов	Водно-опосредованная водородная связь
Lys10	Аминогруппа	CDR_L1	Leu28	Карбонильный остов	Водородная связь
Lys10	Аминогруппа	CDR_L1	Arg29	Карбонильный остов	Водородная связь
Lys10	Карбонильный остов	CDR_L1	Tyr32	Гидроксильная группа	Водородная связь
Lys10	Алифатическая часть боковой цепи	CDR_L1	Tyr32	Фенильное кольцо	Гидрофобное взаимодействие
Glu13	Карбоксилат	CDR_H3	Trp99	Индольный азот	Водородная связь
Glu13	Карбоксилат	CDR_L2	Lys51	Амидный остов	Водно-опосредованная водородная связь
Glu13	Карбоксилат	CDR_L2	Asn53	Амидный азот	Водно-опосредованная водородная связь

Asp14	Карбоксилатная группа	CDR_L1	Tyr32	Гидроксильная группа	Водородная связь
Asp14	Карбоксилатная группа	CDR_L2	Lys51	Аминогруппа	Водородная связь
Ser29	Карбонильный остов	CDR_H1	Ser32	Гидроксильная группа	Водородная связь
Val31	Карбонильный остов	CDR_H2	Tyr52	Гидроксильная группа	Водородная связь
Pro81	Боковая цепь	CDR_H2	Tyr54	Фенильные кольца	Гидрофобное взаимодействие
Gln101	Амидный азот	CDR_H3	Ile97	Карбонильный остов	Водородная связь
Val104	Боковая цепь	CDR_H3	Trp99	Индольная группа	Гидрофобное взаимодействие
His105	Азот боковой цепи	CDR_H3	Gly98	Амидный остов	Водородная связь
His105	Азот боковой цепи	CDR_H1	Ser32	Карбонильный остов	Водородная связь
Gln108	Амидный азот	CDR_L3	Gly95	Карбонильный остов	Водородная связь
Gln108	Амидный кислород	CDR_L1	Tyr31	Гидроксильная группа	Водородная связь
Gln108	Амидный кислород	CDR_H3	Gly99	Карбонильный остов	Водно-опосредованная водородная связь
Ile111	Карбонильный остов	CDR_L3	Lys95A	Аминогруппа	Водородная связь
Asn112	Амидный азот	CDR_H1	Trp34	Индольная группа	Н-π водородная связь
Asn112	Карбонильный остов	CDR_H2	Asn58	Амидный азот	Водородная связь
Thr113	Метил боковой цепи	CDR_H2	Tyr56	Фенильное кольцо	Гидрофобное взаимодействие
Ser114	С-конец	CDR_L3	Lys95A	Аминогруппа	Водородная связь

Аналогичный анализ был выполнен на рентгеновской структуре четвертичного комплекса рецептора ИЛ-15 (код pdb 4GS7). В таблице 9 показаны остатки ИЛ-15, важные для связывания комплекса ИЛ-15 с ИЛ-2Рγ и ИЛ-2Рβ на основе водородной связи, которая происходит между боковыми цепями ИЛ-15 и боковыми цепями ИЛ-2Рγ и ИЛ-2Рβ.

Таблица 9 - Взаимодействия боковых цепей ИЛ-15 с ИЛ-2P γ и ИЛ-2P β

Остаток ИЛ-15		Остаток ИЛ-2P γ		
Остаток	Название химического атома	Остаток	Название химического атома	Интерпретация
Asp30	Амидный кислород	Asn71	Азот боковой цепи	Водородная связь
Asp30	Карбоксилатная группа	Thr105	Гидроксильная группа	Водородная связь
His32	Азот боковой цепи	Asp73	Карбоксилатная группа	Водородная связь
Gln108	Амидный кислород	Tyr103	Гидроксильная группа	Водородная связь
Gln108	Аминогруппа	Pro207	Амидный кислород	Водородная связь
Gln108	Аминогруппа	Ser211	Гидроксильная группа	Водородная связь
Asn112	Карбоксилатная группа	Cys160	Сульфид	Водородная связь
Asn112	Аминогруппа	Tyr103	Гидроксильная группа	Водородная связь
Остаток ИЛ-15				
		Остаток ИЛ-2Pβ		
Остаток	Название химического атома	Остаток	Название химического атома	Интерпретация
Asn1	Карбоксилатная группа	Thr74	Гидроксильная группа	Водородная связь
Asp8	Карбоксилатная группа	His133	Азот боковой цепи	Водородная связь
Asp8	Карбоксилатная группа	Tyr134	Гидроксильная группа	Водородная связь
Glu64	Карбоксилатная группа	Arg42	Аминогруппа	Водородная связь
Asn65	Карбоксилатная группа	Arg42	Аминогруппа	Водородная связь
Asn65	Карбоксилатная группа	Arg42	Аминогруппа	Водородная связь
Ser7	Гидроксильная группа	Glu136	Карбоксилатная группа	Водородная связь
Asn65	Азот боковой цепи	Gln70	Карбонильный остов	Водородная связь

Площадь поверхности, доступная растворителю, образованная при взаимодействии антитела 70 с ИЛ-15 человека, составляет 2270,9 Å². Эта величина была рассчитана в RYMOЛ с использованием метода Strake and Rupley (1973) J. Mol. Biol. 79: 351-71.

Сравнение взаимодействий боковой цепи FAb антитела 70a с ИЛ-15 и взаимодействий боковой цепи бета- и гамма-цепей ИЛ2P с ИЛ-15 идентифицирует

несколько общих остатков. S7 (Ser7) образует водородную связь с ИЛ-2P β , а Q108 (Gln108) и N112 (Asn112) образуют водородные связи с ИЛ-2P γ (Фиг. 39C-39E). Эти 3 остатка также образуют эпитоп на ИЛ-15, с которым FAb антитела 70a связывается и образует водородные связи, тем самым предотвращая взаимодействие ИЛ-15 с ИЛ-2P β и ИЛ-2P γ .

Тройной мотив тирозина, содержащий Y52/54/56 в CDRH2, обнаруженный во время созревания аффинности и активности антитела 70a, является ключевой детерминантой связывания антитела с ИЛ-15 человека. Изучая кристаллическую структуру (Фиг. 39F-39H), можно видеть, что этот мотив скрывает и защищает гидрофобные остатки вокруг спирали-4 ИЛ-15, предотвращая сольватацию и стабилизируя структуру.

Пример 7

Обнаружение проточной цитометрией вариантов связывания с ИЛ-15 на первичных клетках человека

Чтобы дополнительно охарактеризовать антитела, была проверена их способность связывать ИЛ-15 на первичных клетках человека. Периферические мононуклеарные клетки человека (PBMC) были выделены и очищены от лейкоцитарной пленки с использованием Lymphoprep (Axis-Shield, Lymphoprep), и связывание свинца Ат было оценено с помощью анализа проточной цитометрией.

1×10^6 жизнеспособных PBMC первоначально высевали на лунку в 96-луночный полипропиленовый планшет (Sigma/Corning) и окрашивали красителем Zombie Violet (Biolegend) в течение 20 минут при 4 °C. Клетки дополнительно окрашивали TruStain FcX Fc блоком (Biolegend), разведенным в буфере FACS, в течение 10 минут при комнатной температуре. Для окрашивания поверхности, PBMC окрашивали 10 мкг/мл тестируемых антител или антител изотипического контроля (перечислены в таблице 10) и инкубировали в течение 20 минут при 4 °C. После иммуноокрашивания образцы затем фиксировали с помощью BD цитофикс/цитоперм (BD Biosciences) в соответствии с инструкциями производителя и хранили при 4 °C до анализа. Для внутриклеточного окрашивания PBMC фиксировали с помощью BD цитофикс/цитоперм (BD Biosciences) перед окрашиванием. Образцы анализировали с использованием BD FACSCanto II (BD Biosciences).

Первоначальная дублетная дискриминация была выполнена на всех клеточных событиях, чтобы удалить клеточные агрегаты из анализа. Живые клетки отбирали после исключения мертвых клеток с использованием красителя на жизнеспособность. Первичное стробирование лейкоцитов разделяло клетки на следующие: CD3⁺CD8⁻ клетки,

CD3⁺CD8⁺ Т-клетки и CD3⁺CD8⁻ (предположительно CD4⁺) Т-клетки. Дальнейший анализ CD3- популяции разделил клетки на CD19⁺ В-клетки и CD19⁻ клеточную популяцию. Последняя популяция снова была подвергнута дополнительному стробированию для отбора на CD56dimCD16⁺ и CD56briCD16dim/- НК-клетки. Кроме того, на основании уровней экспрессии CD14 и CD16 моноциты (Hi SSC-популяция) были впоследствии подразделены на три основных подгруппы моноцитов: классические (CD14⁺ CD16⁻), промежуточные (CD14intCD16int) и неклассические (CD14dimCD16⁺).

Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения для анализа FLOWJO® V.10.

Таблица 10 Список антител и конъюгатов.

Специфичность	Конъюгат	Клон	Виды и Изотип	Поставщик
Анти-человеческие антитела				
CD3	APC-Vio770	REA613	Рекомбинантный человеческий IgG1	Miltenyi Biotec
CD8	VioGreen	BW135/80	IgG2a мыши	Miltenyi Biotec
CD14	PerCP	TUK4	IgG2a к мыши	Miltenyi Biotec
CD16	FITC	REA423	Рекомбинантный человеческий IgG1	Miltenyi Biotec
CD19	PE	LT19	IgG1 к мыши	Miltenyi Biotec
CD56	PE Vio770	AF12-7H3	IgG1 мыши	Miltenyi Biotec
ИЛ-15	iFluor647	Антитело 70a	IgG1 к человека	Внутренний
	iFluor647	Антитело 70b	IgG1 к человека	Внутренний
	iFluor647	Антитело 70e	IgG4 λ человека	Внутренний
	iFluor647	Антитело 70f	IgG4 λ человека	Внутренний
Антитела изотипического контроля				
Анти-KLH IgG1	C3 iFluor647		IgG1 человека	Внутренний
Анти-KLH IgG4	C3 iFluor647		IgG4 человека	Внутренний
APC: аллофикоцианин; FITC: Флуоресцеин изотиоцианат; PE: Фикоэритрин; PerCP: Перидинина хлорофилл белок				

Репрезентативное связывание вариантов антитела 70 с моноцитами продемонстрировано на Фиг. 40. Умеренное связывание вариантов антитела 70 было обнаружено на клеточной поверхности всех подгрупп моноцитов (классических, промежуточных и неклассических). Сообщалось о более высоких уровнях связывания во внутриклеточном связывании во всех подгруппах моноцитов. Маргинальные различия в

уровнях обнаружения связывания были обнаружены между обоими вариантами антитела 70. На поверхности Т-клеток CD4⁺ и CD8⁺ и всех подмножеств НК-клеток не было обнаружено или было обнаружено слабое связывание. Эти результаты показывают, что варианты антитела 70 были способны связывать ИЛ-15 человека на первичных клетках.

Пример 8

Эффективность анти-ИЛ-15-антител в животных моделях

8.1 Нейтрализация *in vivo* ИЛ-15 человека и ИЛ-15 в комплексе с рецептором-альфа ИЛ-15

Это исследование было предпринято для определения степени, в которой рекомбинантный ИЛ-15 человека или комплекс ИЛ-15/ИЛ-15Р α может индуцировать размножение НК и НКТ-клеток у мышей C57BL/6, и степени, в которой иллюстративное антитело по данному изобретению может нейтрализовать такую индукцию.

Группам из 8 самцов мышей C57BL/6 вводили одну дозу антитела 70f (в дозе 10, 3, 1, 0,3 или 0,1 мг/кг) или изотипического контроля (10 мг/кг) внутривенно в день 1 (за 1 час до первой инъекции цитокина). НК1.1+ клетки индуцировали внутривенной инъекцией рекомбинантного комплекса ИЛ-15 (где ИЛ-15Р α представляет собой химеру Fc) (1,5 мкг/мышь) ежедневно в течение 3 дней с 1 по 3 день. На день 4 собирали селезенки мышей. Суспензии клеток готовили из всей селезенки каждой мыши и подсчитывали на автоматическом счетчике клеток. Количество НК1.1+ оценивали по суспензиям клеток методом проточной цитометрии в расчете на % от общего количества спленоцитов. Использовали конъюгированное с фикоэритрином анти-мышинное НК-1.1 (BD553165). 50000 событий/образец были получены на цитометре.

Как продемонстрировано на Фиг. 41, инъекция комплекса ИЛ-15/ИЛ-15Р α индуцировала накопление НК1.1+ клеток в селезенке мыши. Это накопление может быть значительно ингибировано лечением антителом 70f от 0,3 мг/кг, но не антителом изотипического контроля человека.

8.2. Влияние анти-ИЛ-15 антител на количество циркулирующих НК-клеток у приматов, не являющихся человеком

Ранее было показано, что введение анти-ИЛ-15 антител снижает количество циркулирующих НК-клеток у обезьян *Сynomolgus* (Lebrec et al. (2013) J. Immunol. 191:5551-5558). Чтобы дополнительно охарактеризовать антитело 70, следствие антагонистической активности ИЛ-15 на циркулирующих НК-клетках тестировали *in vivo*. Группы из 4 самцов обезьян *Сynomolgus* получали одну внутривенную инъекцию антитела 70f в дозе 1 или 10 мг/кг или антитела 70b в дозе 10 мг/кг. Циркулирующие количества НК-клеток были определены количественно по экспрессии маркера НК-клеток CD159a (NKG2A), определенной с помощью анализа проточной цитометрии образцов

цельной крови до введения дозы и в дни исследования 2, 5, 8, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 102, 120 и 150.

Отдельные временные точки для каждой обезьяны и среднее (сплошная линия) количество НК-клеток периферической крови продемонстрированы на Фиг. 42. Введение Антитела 70f в дозе 1 или 10 мг/кг или Антитела 70b в дозе 10 мг/кг приводило к значительному уменьшению количества циркулирующих НК-клеток до введения дозы, начиная с 7 дня исследования, которое поддерживалось до 120 дня исследования у большинства животных.

8.3. Влияние анти-ИЛ-15 антител на резус-модель целиакии у приматов, не являющихся человеком

Хроническая диарейная болезнь под названием «Чувствительная к глютену энтеропатия» была описана в подгруппе макак-резусов в неволе, которых кормили глютенсодержащей пищей. При кормлении глютенсодержащей пищей чувствительные к глютену макаки демонстрировали признаки и симптомы целиакии, в том числе наличие аутоантител к трансглутаминазам кишечной ткани, анти-глиадиновые сывороточные антитела, снижение резорбции питательных веществ, снижение метаболизма ксенобиотиков, атрофию ворсинок, снижение разнообразия микробиома кишечника, хроническую диарею, потерю веса, предрасположенность к раку и иммуногенетическую (МНС II-связанную) ассоциацию (Bethune MT et al. (2008) PLoS ONE. 3(2):e1614). Безглютеновая диета полностью изменила эти клинические, гистологические и серологические особенности, в то время как повторное введение пищевого глютена вызвало быстрый рецидив. Интересно, что биопсия чувствительных к глютену макак показала сверхэкспрессию ИЛ-15 в тканях тонкого кишечника (Sestak K et al. (2016) Nutrients. 8(7):401.)

Способность анти-ИЛ-15 антитела по изобретению ингибировать глютен-индуцированные симптомы тестировали на макаках-резусах с чувствительной к глютену энтеропатией. Безглютеновые (GFD) и глютенсодержащие (GD) диеты давали всем 6 чувствительным к глютену макакам, чтобы вызвать стадии иммунологической ремиссии и рецидива, соответственно, характеризуемые анти-глиадин (AGA) и анти-трансглутаминаза 2 (TG2) положительными и отрицательными ответами антител плазмы, как описано в Sestak et al., 2015; 2016. После индукции рецидива AGA/TG2 антитела, антитело 70f внутривенно (в/в) вводили еженедельно в дозе 10 мг/кг (BW) трем животным в течение 28 дней (группа 1) и трем животным в течение 90 дней (группа 2) в то время как макаки по-прежнему питались глютенсодержащей диетой. Кишечные биопсии были взяты на этапах исследования, чтобы измерить отношение высоты

ворсинки к глубине крипты, и количество интраэпителиальных лимфоцитов (IEL). Присутствие аутоантител против антител к трансглутаминазе-2 и анти-глиадину измеряли на образцах сыворотки. Дизайн исследования продемонстрирован на Фиг. 45А.

Оценка антител AGA и TG2 в плазме (IgG), энтеропатии GS, включая морфометрическую оценку высоты ворсинок тонкого кишечника в зависимости к глубине крипты, то есть отношение V/C, была проведена в соответствии с ранее установленными протоколами Sestak et al., 2015; 2016. Биопсии тонкого кишечника собирали в моменты времени, соответствующие иммунологическому рецидиву (GD) и ремиссии (GFD), а также началу и концу периода лечения анти-ИЛ-15 антителом. Биопсии были собраны и обработаны для подсчета внутриэпителиальных лимфоцитов (IEL), как описано Sestak et al., 2016.

Результаты:

Оценка биопсии тканей тонкого кишечника, собранной от чувствительных к глютену макак-резус до, во время и после лечения анти-ИЛ-15 антителом, показала улучшение энтеропатии при морфологической оценке структуры ткани тонкого кишечника, то есть соотношения высоты ворсинки к глубине крипты (V/C). На глютенной диете у макак в обеих группах отмечалась значительная потеря высоты ворсинок, структуры ткани глубины крипты (Фиг. 45В). Соотношения V/C значительно улучшились при лечении анти-ИЛ15-антителами ($p < 0,0001$) в пользу обеих групп целиакии, поскольку все обработанные животные демонстрировали повышенную высоту ворсинок тонкого кишечника, то есть соотношения V/C в степени сопоставимой со здоровым соответствующему возрасту контролю (Фиг. 45В).

Чтобы оценить эффективность лечения анти-ИЛ-15 антителами макак-резусов, чувствительных к глютену, сравнивали количество IEL тонкого кишечника между образцами биопсии, взятыми в моменты времени, представляющие диету GD (6 месяцев), GFD (3 месяца) и лечение анти-ИЛ-15 антителами (дни 35 и 61) во время GD (Фиг. 45С). По сравнению с подсчетом IEL, взятым в более ранний момент времени, когда животные находились на GD, в обеих группах, получавших лечение анти-ИЛ-15 антителом, уровень IEL был значительно ниже ($p < 0,0001$). Несмотря на то, что на диете, содержащей глютен, лечение анти-ИЛ15 антителами, измеренное на 35-й день после лечения (TD35) в группе 1 и на TD61 у макак группы 2, привело к большему снижению IEL ($p < 0,0001$), чем связанное с 3 месяцами GFD (Фиг. 45С).

До начала лечения уровни анти-глиадиновых антител увеличивались при воздействии глютена и снижались на безглютеновой диете у 5/6 животных (животное 1В

не имело ответа AGA), что указывало на то, что животные были чувствительны к глютену (Фиг. 45D). Лечение анти-ИЛ-15 снижало анти-глиадиновые антитела (AGA) у 5/5 животных, которые имели высокие уровни AGA до лечения, что было удивительно, учитывая, что эти животные все еще подвергались воздействию GD.

Таким образом, лечение анти-ИЛ15 антителами ослабляло индуцированное глютенем повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника (улучшенное отношение V/C), ослабляло индуцированное глютенем воспаление слизистой оболочки тонкого кишечника (уменьшенное количество IEL) и ослабляло индуцированные глютенем сывороточные антитела (сниженные анти-глиадиновые антитела) как измерено в модели макаки-резуса при целиакии.

Описание не ограничено вариантами осуществления, описанными и приведенными в качестве примера выше, но допускает изменение и модификацию в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Cephalon, Inc.

<120> АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮТСЯ С ИЛ-15, И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

<130> 2873.273PC01

<150> 62/437143

<151> 2016-12-21

<160> 520

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (55)..(55)

<223> X представляет собой S, Y, W, или F

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (57)..(57)

<223> X представляет собой N, Y, W, или F

<220>

<221> ВАРИАНТ

<222> (84)..(84)

<223> X представляет собой I или S

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (29)..(29)
<223> X представляет собой N или S

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (92)..(92)
<223> X представляет собой S, L, или F

<400> 2

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 3
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (29)..(29)
<223> X представляет собой N или S

<220>

<221> ВАРИАНТ
<222> (92)..(92)
<223> X представляет собой S, L, или F

<400> 3

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 4

<211> 119

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 4

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 5

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 6

<211> 214

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195

200

205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 7

<211> 119

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8

<211> 108

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 9

<211> 214

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 10
<211> 30
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 10

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

<210> 11
<211> 14
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 11

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 12
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (18)..(18)
<223> X представляет собой I или S

<400> 12

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 13

<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 13

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 14
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 14

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 15
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 15

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 16
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 16

Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 17
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> X представляет собой S, Y, W, или F

<220>
<221> ВАРИАНТ

<222> (7)..(7)
<223> X представляет собой N, Y, W, или F

<400> 17

Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 18
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 19
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 19

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 20
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 20

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 21
<211> 22
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 21

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys
20

<210> 22
<211> 15
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 22

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 23
<211> 32
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 24
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 24

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 25
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (7)..(7)
<223> X представляет собой N или S

<400> 25

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 26
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 27

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 28
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 28

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 29
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> (5)..(5)
<223> X представляет собой S, L, или F

<400> 29

Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 30
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 30

Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 31
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 32
<211> 330
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 32

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 33

<211> 329

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 34
<211> 330
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 34

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 35
<211> 329
<212> BEJIOK
<213> Homo sapiens

<400> 35

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195

200

205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 36
<211> 330
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 36

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 37
<211> 329

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 37

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 38

<211> 330

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 39
<211> 329
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 39

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275

280

285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 40
<211> 326
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 40

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 41
<211> 325
<212> BEJIOK
<213> Homo sapiens

<400> 41

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 42
<211> 326
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 42

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 43
<211> 325
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 43

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100

105

110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 44
<211> 327
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 44

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 45
<211> 326
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 45

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 46

<211> 327

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 46

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 47
<211> 326
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180

185

190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 48

<211> 327

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 48

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 49
<211> 326
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 49

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 50
<211> 327
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 50

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 51

<211> 326

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 51

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1				5					10					15				
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
			20					25					30					
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
		35					40					45						
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
	50					55					60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr			
65					70					75					80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
				85						90				95				
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro			
				100				105					110					
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys			
		115					120					125						
Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			
	130					135						140						
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp			
145					150					155					160			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe			
				165					170					175				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp			
			180					185					190					
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu			
		195					200					205						
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg			
	210					215					220							
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys			
225					230					235					240			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp			
				245					250					255				
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys			

260

265

270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 52
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 52

Ala Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 53
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 53

Ser Ala Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 54
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ser Ser Ala Trp Trp Ser
1 5

<210> 55
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 55

Ser Ser Asn Ala Trp Ser
1 5

<210> 56

<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 56

Ser Ser Asn Trp Ala Ser
1 5

<210> 57
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Ser Asn Trp Trp Ala
1 5

<210> 58
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 59
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 59

Gly Gly Ala Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 60
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 60

Gly Gly Ser Ala Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 61
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 61

Gly Gly Ser Ile Ala Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 62
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 62

Gly Gly Ser Ile Ser Ala Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 63
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 63

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ala Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 64
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 64

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 65
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 66

Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 67
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 67

Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 68
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 68

Gly Gly Asp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 69
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 69

Gly Gly Ser Asp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 70
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 70

Gly Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 71
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Gly Ser Ile Ser Asp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 72

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 73
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 73

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 74

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Asp Trp Ser
1 5 10

<210> 75
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Asp
1 5 10

<210> 76
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 76

His Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 77
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 77

Gly His Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 78
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 78

Gly Gly His Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 79
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Gly Ser His Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 80

Gly Gly Ser Ile His Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 81

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gly Gly Ser Ile Ser His Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 82

Gly Gly Ser Ile Ser Ser His Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 83

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser His Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 84

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn His Trp Ser
1 5 10

<210> 85

<211> 11

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 85

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp His Ser
1 5 10

<210> 86
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 86

Lys Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 87
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Lys Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 88
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 88

Gly Gly Lys Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 89
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 89

Gly Gly Ser Lys Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 90
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 90

Gly Gly Ser Ile Lys Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 91
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 91

Gly Gly Ser Ile Ser Lys Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 92

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Lys Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 93
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 93

Leu Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 94
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 94

Gly Leu Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 95
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 95

Gly Gly Leu Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 96
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 96

Gly Gly Ser Leu Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 97
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 97

Gly Gly Ser Ile Leu Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 98
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 98

Gly Gly Ser Ile Ser Leu Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 99
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 99

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Leu Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 100

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Leu Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 101

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Trp Ser
1 5 10

<210> 102
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 102

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 103
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 103

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Leu
1 5 10

<210> 104
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 104

Gln Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 105
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 105

Gly Gln Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 106
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 106

Gly Gly Gln Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 107
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 107

Gly Gly Ser Gln Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 108
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 108

Gly Gly Ser Ile Gln Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 109

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 109

Gly Gly Ser Ile Ser Gln Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 110

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 110

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gln Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 111

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 111

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Gln Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 112

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 112

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Gln Trp Ser
1 5 10

<210> 113

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 113

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 114

Gly Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 115

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 115

Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 116

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 116

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 117

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 117

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Trp Ser
1 5 10

<210> 118

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 118

Trp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 119

Gly Trp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 120

<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 120

Gly Gly Trp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 121

Gly Gly Ser Trp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 122

Gly Gly Ser Ile Trp Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 123

Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 124

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Trp Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Trp Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 126
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 126

Tyr Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 127
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 127

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 128
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 128

Gly Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 129

Gly Gly Ser Tyr Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 130
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 130

Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 131

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 132
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 132

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 133
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 133

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 134
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 134

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 135
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 135

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Tyr Ser
1 5 10

<210> 136
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 136

Ala Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 137
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 137

Glu Ala Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 138
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 138

Glu Ile Ala His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 139
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 139

Glu Ile Tyr Ala Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 140
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 140

Glu Ile Tyr His Ala Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 141
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 141

Glu Ile Tyr His Ser Ala Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 142
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 142

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 143
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 143

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ala Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 144

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 144

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ala Tyr Asn
1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 145

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ala Asn
1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 146

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala
1 5 10

<210> 147

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 147

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

<210> 148

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 148

Glu Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 149

<211> 11

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 149

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

<210> 150
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 150

Glu Ile Tyr His Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 151
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 151

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 152
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 152

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 153
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 153

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
1 5 10

<210> 154
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 154

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Asp Asn
1 5 10

<210> 155
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 155

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asp
1 5 10

<210> 156
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 156

His Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 157

Glu His Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 158
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 158

Glu Ile His His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 159
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 159

Glu Ile Tyr His His Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 160
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 160

Glu Ile Tyr His Ser His Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 161
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 161

Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 162
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 162

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn His Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 163
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 163

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr His Tyr Asn
1 5 10

<210> 164
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 164

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn His Asn
1 5 10

<210> 165
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 165

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr His
1 5 10

<210> 166
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Lys Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 167
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 167

Glu Ile Lys His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 168

Glu Ile Tyr Lys Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 169
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 169

Glu Ile Tyr His Lys Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 170
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 170

Glu Ile Tyr His Ser Lys Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 171
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 171

Glu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 172
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 172

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Lys Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 173

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 173

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn
1 5 10

<210> 174

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 174

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Lys Asn
1 5 10

<210> 175

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 175

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Lys
1 5 10

<210> 176

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 176

Leu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 177

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 177

Glu Leu Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 178

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 178

Glu Ile Leu His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 179

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 179

Glu Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 180

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 180

Glu Ile Tyr His Leu Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 181

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 181

Glu Ile Tyr His Ser Leu Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 182

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 182

Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 183

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 183

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Leu Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 184

<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 184

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Asn
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 185

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 186
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 186

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Leu
1 5 10

<210> 187
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 187

Gln Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 188
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 188

Glu Gln Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 189

Glu Ile Gln His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 190
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 190

Glu Ile Tyr Gln Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 191
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 191

Glu Ile Tyr His Gln Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 192
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 192

Glu Ile Tyr His Ser Gln Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 193
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 193

Glu Ile Tyr His Ser Gly Gln Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 194
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 194

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Gln Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 195
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 195

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn

1 5 10

<210> 196
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 196

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Gln Asn
1 5 10

<210> 197
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 197

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Gln
1 5 10

<210> 198
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 198

Ser Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 199
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 199

Glu Ser Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 200
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 200

Glu Ile Ser His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 201
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 201

Glu Ile Tyr Ser Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 202
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 202

Glu Ile Tyr His Ser Ser Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 203

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 204
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 204

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 205
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 205

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ser Tyr Asn
1 5 10

<210> 206
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 206

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn
1 5 10

<210> 207
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 207

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser
1 5 10

<210> 208

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 208

Trp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 209

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 209

Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 210

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Ile Tyr Trp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 211

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 211

Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 212

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 212

Glu Ile Tyr His Ser Trp Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 213

<211> 11

<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 213

Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 214
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 214

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Trp Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 215
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 215

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Asn
1 5 10

<210> 216
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 216

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Trp Asn
1 5 10

<210> 217
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 217

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Trp
1 5 10

<210> 218
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 218

Tyr Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 219
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 219

Glu Tyr Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 220
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 220

Glu Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 221
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 221

Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 222
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 222

Glu Ile Tyr His Ser Tyr Asn Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 223
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 223

Glu Ile Tyr His Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 224
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 224

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Tyr Asn Tyr Asn
1 5 10

<210> 225
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 225

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
1 5 10

<210> 226
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 226

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr
1 5 10

<210> 227
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 227

Ala Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 228
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 228

Glu Ala Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 229
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 229

Glu Gly Ala Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 230
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 230

Glu Gly Ile Ala Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 231
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 231

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 232
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 232

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala
1 5 10

<210> 233
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 233

Asp Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 234
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 234

Glu Asp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 235
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 235

Glu Gly Asp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 236
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 236

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Asp
1 5 10

<210> 237

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 237

His Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 238

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 238

Glu His Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 239

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 239

Glu Gly His Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 240

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 240

Glu Gly Ile Gly Trp Pro His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 241

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 241

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser His Asp Tyr
1 5 10

<210> 242

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 242

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His
1 5 10

<210> 243

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 243

Glu Lys Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 244

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 244

Glu Gly Lys Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 245

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 245

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Lys Tyr
1 5 10

<210> 246

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 246

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Lys
1 5 10

<210> 247

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 247

Leu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 248

<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 248

Glu Gly Leu Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 249

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 250
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 250

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 251

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 252
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 252

Gln Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 253

Glu Gln Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 254
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 254

Glu Gly Gln Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 255
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 255

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Gln Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 256

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Gln Tyr
1 5 10

<210> 257
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 257

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Gln
1 5 10

<210> 258
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 258

Ser Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 259
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 259

Glu Ser Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 260
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 260

Glu Gly Ser Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 261
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 261

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 262
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 262

Glu Trp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 263
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 263

Glu Gly Trp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 264
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 264

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 265
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 265

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Trp Asp Tyr
1 5 10

<210> 266
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 266

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Trp
1 5 10

<210> 267
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 267

Glu Tyr Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 268
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 268

Glu Gly Tyr Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 269
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 269

Glu Gly Ile Gly Tyr Pro Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 270
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 270

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 271
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 271

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 272

<211> 10

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 272

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Tyr Tyr
1 5 10

<210> 273

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 273

Ala Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 274

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 274

Gln Ala Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 275

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 275

Gln Gly Ala Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 276

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 276

Gln Gly Asp Ala Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 277

<211> 11

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 277

Gln Gly Asp Thr Ala Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 278
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 278

Gln Gly Asp Thr Leu Ala Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 279
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 279

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ala Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 280

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Ala Ala Ser
1 5 10

<210> 281
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 281

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ala
1 5 10

<210> 282
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 282

Asp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 283
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Asp Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 284
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 284

Gln Gly Asp Asp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 285
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 285

Gln Gly Asp Thr Leu Asp Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 286
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 286

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 287
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 287

His Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 288
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 288

Gln His Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 289
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 289

Gln	Gly	His	Thr	Leu	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5					10	

<210> 290
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 290

Gln	Gly	Asp	His	Leu	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5					10	

<210> 291
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 291

Gln	Gly	Asp	Thr	His	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5					10	

<210> 292
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 292

Gln	Gly	Asp	Thr	Leu	His	Asn	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5					10	

<210> 293
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 293

Gln	Gly	Asp	Thr	Leu	Arg	His	Tyr	Tyr	Ala	Ser
1				5					10	

<210> 294
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 294

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr His Ala Ser
1 5 10

<210> 295
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 295

Lys Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 296
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 296

Gln Lys Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 297
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 297

Gln Gly Lys Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 298
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 298

Gln Gly Asp Thr Leu Lys Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 299
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 299

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 300
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 300

Leu Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 301

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 301

Gln Gly Leu Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 302

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 302

Gln Gly Asp Leu Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 303

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 303

Gln Gly Asp Thr Leu Leu Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 304

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 304

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Leu Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 305

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 305

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Leu Ala Ser
1 5 10

<210> 306

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 306

Gln Gln Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 307

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 307

Gln Gly Gln Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 308

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 308

Gln Gly Asp Gln Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 309

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 309

Gln Gly Asp Thr Leu Gln Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 310

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 310

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Gln Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 311

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 311

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Gln Ala Ser
1 5 10

<210> 312

<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 312

Ser Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 313
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 313

Gln Ser Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 314
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 314

Gln Gly Ser Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 315
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 315

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 316
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 316

Gln Gly Asp Thr Leu Ser Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 317
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 317

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 318
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 318

Trp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 319
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 319

Gln Gly Trp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 320
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 320

Gln Gly Asp Trp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 321
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 321

Gln Gly Asp Thr Leu Trp Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 322
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 322

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Trp Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 323
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 323

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Trp Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 324
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 324

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Trp Ala Ser
1 5 10

<210> 325
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 325

Tyr Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 326
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 326

Gln Gly Tyr Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 327
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 327

Gln Gly Asp Tyr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 328
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 328

Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Asn Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 329
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 329

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 330
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 330

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 331
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 331

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 332
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 332

Gly Lys Ala Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 333
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 333

Gly Lys Asn Ala Arg Pro Ser
1 5

<210> 334
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 334

Gly Lys Asn Asn Ala Pro Ser
1 5

<210> 335
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 335

Gly Lys Asn Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 336

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 336

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ala
1 5

<210> 337

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 337

Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 338

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 338

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 339

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 339

Gly Lys Asp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 340

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 340

Gly Lys Asn Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 341

<211> 7

<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 341

Gly Lys Asn Asn Asp Pro Ser
1 5

<210> 342
<211> 7
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 342

Gly Lys Asn Asn Arg Asp Ser
1 5

<210> 343
<211> 7
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 343

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Asp
1 5

<210> 344
<211> 7
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 344

His Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 345
<211> 7
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 345

Gly His Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 346
<211> 7
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 346

Gly Lys His Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 347
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 347

Gly Lys Asn His Arg Pro Ser
1 5

<210> 348
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 348

Gly Lys Asn Asn His Pro Ser
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 349

Gly Lys Asn Asn Arg His Ser
1 5

<210> 350
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 350

Gly Lys Asn Asn Arg Pro His
1 5

<210> 351
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 351

Lys Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 352
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 352

Gly Lys Lys Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 353
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 353

Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 354
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 354

Gly Lys Asn Asn Lys Pro Ser
1 5

<210> 355
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 355

Gly Lys Asn Asn Arg Lys Ser
1 5

<210> 356
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 356

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Lys
1 5

<210> 357
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 357

Leu Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 358
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 358

Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 359
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 359

Gly Lys Leu Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 360
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 360

Gly Lys Asn Leu Arg Pro Ser
1 5

<210> 361
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 361

Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser
1 5

<210> 362
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 362

Gly Lys Asn Asn Arg Leu Ser
1 5

<210> 363
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 363

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Leu
1 5

<210> 364
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 364

Gln Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 365

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 365

Gly Gln Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 366

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 366

Gly Lys Gln Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 367

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 367

Gly Lys Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 368

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 368

Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser
1 5

<210> 369

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 369

Gly Lys Asn Asn Arg Gln Ser
1 5

<210> 370

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 370

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Gln
1 5

<210> 371

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 371

Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 372

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 372

Gly Ser Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 373

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 373

Gly Lys Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 374

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 374

Gly Lys Asn Ser Arg Pro Ser
1 5

<210> 375

<211> 7

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 375

Gly Lys Asn Asn Ser Pro Ser
1 5

<210> 376

<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 376

Gly Lys Asn Asn Arg Ser Ser
1 5

<210> 377
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 377

Trp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 378
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 378

Gly Trp Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 379
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 379

Gly Lys Trp Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 380
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 380

Gly Lys Asn Trp Arg Pro Ser
1 5

<210> 381
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 381

Gly Lys Asn Asn Trp Pro Ser
1 5

<210> 382
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 382

Gly Lys Asn Asn Arg Trp Ser
1 5

<210> 383
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 383

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Trp
1 5

<210> 384
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 384

Tyr Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 385
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 385

Gly Tyr Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 386
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 386

Gly Lys Tyr Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 387
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 387

Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser

1 5

<210> 388
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 388

Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser
1 5

<210> 389
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 389

Gly Lys Asn Asn Arg Tyr Ser
1 5

<210> 390
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 390

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Tyr
1 5

<210> 391
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 391

Asn Ala Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 392
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 392

Asn Ser Arg Asp Ala Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 393
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 393

Asn Ser Arg Asp Ser Ala Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 394
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 394

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ala Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 395
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 395

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Leu Val
1 5 10

<210> 396
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 396

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ala Leu Val
1 5 10

<210> 397
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 397

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ala Val
1 5 10

<210> 398
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 398

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 399
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 399

Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 400

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 400

Asn Asp Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 401

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 401

Asn Ser Arg Asp Asp Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 402

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 402

Asn Ser Arg Asp Ser Asp Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 403

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 403

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp Asn Leu Val
1 5 10

<210> 404

<211> 11

<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 404

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asp Leu Val
1 5 10

<210> 405

<211> 11

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 405

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Asp
1 5 10

<210> 406
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 406

His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 407
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 407

Asn Ser Arg Asp His Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 408
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 408

Asn Ser Arg Asp Ser His Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 409
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 409

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His Asn Leu Val
1 5 10

<210> 410
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 410

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys His Leu Val
1 5 10

<210> 411
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 411

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn His Val
1 5 10

<210> 412
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 412

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu His
1 5 10

<210> 413
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 413

Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 414
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 414

Asn Ser Lys Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 415
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 415

Asn Ser Arg Asp Lys Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 416
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 416

Asn Ser Arg Asp Ser Lys Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 417
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 417

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Lys Leu Val
1 5 10

<210> 418
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 418

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Lys
1 5 10

<210> 419
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 419

Leu Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 420
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 420

Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 421
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 421

Asn Ser Arg Asp Ser Leu Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 422
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 422

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Leu Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 423
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 423

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Leu Asn Leu Val
1 5 10

<210> 424
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 424

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Leu Leu Val
1 5 10

<210> 425
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 425

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Leu
1 5 10

<210> 426
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 426

Gln Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 427
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 427

Asn Ser Arg Asp Gln Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 428
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 428

Asn Ser Arg Asp Ser Gln Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 429

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 429

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Gln Asn Leu Val
1 5 10

<210> 430

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 430

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Gln Leu Val
1 5 10

<210> 431

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 431

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Gln Val
1 5 10

<210> 432

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 432

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Gln
1 5 10

<210> 433

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 434

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 434

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ser Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 435

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 435

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ser Asn Leu Val
1 5 10

<210> 436

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 436

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ser Leu Val
1 5 10

<210> 437

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 437

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ser Val
1 5 10

<210> 438

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 438

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ser
1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 439

Asn Ser Arg Asp Trp Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 440

<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 440

Asn Ser Arg Asp Ser Trp Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 441
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 441

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Asn Leu Val
1 5 10

<210> 442
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 442

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Trp Leu Val
1 5 10

<210> 443
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 443

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Trp Val
1 5 10

<210> 444
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 444

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Trp
1 5 10

<210> 445
<211> 11
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 445

Tyr Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 446
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 446

Asn Ser Arg Asp Tyr Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 447
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 447

Asn Ser Arg Asp Ser Tyr Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 448
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 448

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Tyr Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 449
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 449

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Leu Val
1 5 10

<210> 450
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 450

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 451
<211> 11
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 451

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Tyr Val

1 5 10

<210> 452
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 452

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Tyr
1 5 10

<210> 453
<211> 11
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 453

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 454
<211> 119
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 454

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 455
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 455

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 456
<211> 214
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 456

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 457
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 457

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 458
<211> 214
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 458

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 459
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 459

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 460
<211> 214
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 460

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 461

<211> 119

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 461

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 462
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 462

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 463
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 463

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20

25

30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 464
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 464

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 465
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 465

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 466
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 466

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 467
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 467

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 468
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 468

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 469
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 469

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 470
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 470

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 471
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 471

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50

55

60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 472
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 472

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Phe Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 473
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 473

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 474
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 474

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 475
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 475

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 476
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 476

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 477
<211> 119
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 477

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 478
<211> 119
<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 478

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 479

<211> 119

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 479

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 480
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 480

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 481
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 481

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 482
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 482

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 483
<211> 119
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 483

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 484
<211> 119
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 484

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 485
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 485

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 486
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 486

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 487
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 487

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Trp Gly Trp Thr Asn Tyr Tyr Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

<210> 488
 <211> 119
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 488

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 489
 <211> 119
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 489

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Trp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 490
<211> 119
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 490

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 491
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 491

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln

1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 492
 <211> 108
 <212> BEJOK
 <213> Homo sapiens

<400> 492

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Ser Ser Ser Gly Lys Asn
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 493
 <211> 108

<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 493

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 494
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 494

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 495
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 495

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly His Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 496
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 496

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 497
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 497

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 498
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 498

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 499
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 499

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 500
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 500

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly His Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 501
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 501

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly His Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 502
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 502

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 503
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 503

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 504

<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 504

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 505
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 505

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 506
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 506

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 507
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 507

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

65

70

75

80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 508
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 508

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 509
<211> 108
<212> БЕЛОК
<213> Homo sapiens

<400> 509

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 510
<211> 108
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 510

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 511
<211> 114
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 511

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20

25

30

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

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 512
<211> 211
<212> BEJOK
<213> Homo sapiens

<400> 512

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
165 170 175

Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe
180 185 190

Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser His His His His His
195 200 205

His His His
210

<210> 513
<211> 107
<212> БЕЖОК
<213> Homo sapiens

<400> 513

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 514
<211> 106
<212> БЕЖОК

<213> Homo sapiens

<400> 514

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

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

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 515

<211> 448

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 515

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Phe Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asn Trp Asn Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355

360

365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 516

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 516

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly 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 Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Gly Ser Ser His
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Ser Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 517

<211> 357

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 517

caggtgcagc tgcaggaatc tggccccgga ctggtgaaac ctagcggcac cctgagcctg 60

acctgcgccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcaact ggtggagctg ggtccgccag 120

cctcctggca agggcctgga atggatcggc gagatctacc actacggcta caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtcccg ggtgaccatc agcgtggaca agagcaagaa ccagttcagc 240

ctgaagctgt ccagcgtgac agccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagagagggga 300

atcggctggc ccagcttcga ttactggggc cagggcaccc tgggtgacagt gtcctca 357

<210> 518

<211> 327

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 518

agcagcgagc tgaccagga tcccgtgct tccgtggctc tgggccagac cgtgcggatc 60

acctgtcagg gcgacaccct gcggagctac tacgccagct ggtatcagca gaagcccggc 120

caggccccca tcctggtgat ctacggcaag aacaaccggc ccagcggcat ccccgacaga 180

ttcagcggca gcagcagcgg caacaccgcc agcctgacca tctactggcgc tcaggccgag 240

gacgaggccg actactactg caacagccgg gacctttccg gcaagaacct ggtgttcggc 300

ggaggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 519

<211> 11

<212> БЕЛОК

<213> Homo sapiens

<400> 519

Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn Leu Val
1 5 10

<210> 520

<211> 186

<212> BEJOK

<213> Homo sapiens

<400> 520

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
165 170 175

Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser
180 185

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, содержащее переменную тяжелую цепь и переменную легкую цепь, которое специфически связывается с эпитопом, содержащим остаток Q108 ИЛ-15 человека, причем указанный ИЛ-15 образует комплекс с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15P α).

2. Антитело по п. 1, отличающееся тем, что имеет аффинность к эпитопу, которая имеет значение константы диссоциации (KD) менее чем $1,8 \times 10^{-9}$ M, определенную с помощью поверхностного плазмонного резонанса.

3. Антитело по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что указанный эпитоп дополнительно содержит остатки S7 и N112 ИЛ-15 человека.

4. Антитело по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанная константа диссоциации (KD) составляет менее чем 1×10^{-9} M.

5. Антитело, содержащее HCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 16, HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17, HCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, LCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29, причем указанное антитело специфически связывается с ИЛ-15 человека, причем указанный ИЛ-15 образует комплекс с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15P α).

6. Антитело по п. 5, отличающееся тем, что содержит HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18.

7. Антитело по п. 5 или п. 6, отличающееся тем, что содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

8. Антитело по п. 7, отличающееся тем, что содержит HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, FR3 тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

9. Антитело по п. 7 или п. 8, отличающееся тем, что содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

10. Антитело по п. 9, отличающееся тем, что содержит переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

11. Антитело по п. 9 или п. 10, отличающееся тем, что содержит легкую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

12. Антитело по п. 7 или п. 8, отличающееся тем, что содержит переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

13. Антитело по п. 12, отличающееся тем, что содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

14. Антитело по п. 5 или п. 6, отличающееся тем, что содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31.

15. Антитело по п. 14, отличающееся тем, что содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

16. Антитело по любому из пп. 5, 6, 14 и 15, отличающееся тем, что содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

17. Антитело по п. 5 или п. 6, отличающееся тем, что FR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

18. Антитело по п. 17, в котором FR3 тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13.

19. Антитело по п. 5 или п. 6, отличающееся тем, что содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31.

20. Антитело по п. 5 или п. 19, отличающееся тем, что содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455.

21. Антитело по п. 19 или п. 20, отличающееся тем, что содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 456.

22. Антитело по п. 5 или п. 6, отличающееся тем, что содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30.

23. Антитело по п. 22, отличающееся тем, что содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457.

24. Антитело по п. 22 или п. 23, отличающееся тем, что содержит легкую цепь,

содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 458.

25. Антитело по п. 5 или п. 6, отличающееся тем, что содержит LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 и LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 519.

26. Антитело по п. 25, отличающееся тем, что содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459.

27. Антитело по п. 26, отличающееся тем, что содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 460.

28. Антитело по п. 5 или п. 17, отличающееся тем, что содержит HCDR2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19, LCDR1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, LCDR3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31, и FR3 тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14.

29. Антитело по п. 28, отличающееся тем, что содержит переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

30. Антитело по п. 29, отличающееся тем, что содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9.

31. Антитело, содержащее переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, причем указанное антитело специфически связывается с ИЛ-15 человека, причем указанный ИЛ-15 образует комплекс с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15 α).

32. Антитело по п. 31, отличающееся тем, что содержит

(a) переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;

(b) переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и переменный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8;

(c) переменный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и переменный участок легкой цепи, содержащий

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455;

(d) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457; или

(e) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 459.

33. Антитело, которое специфически связывается с ИЛ-15 человека, причем указанный ИЛ-15 образует комплекс с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15P α), при этом указанное антитело содержит

(a) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8;

(b) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503;

(c) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 505;

(d) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 507;

(e) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 509;

(f) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 510;

(g) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 455;

(h) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 503;

(i) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 457;

(j) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 505;

(k) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 506;

(l) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 507;

(m) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5;

(n) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 509; или

(o) вариабельный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 454, и вариабельный участок легкой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 510.

34. Антитело по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что содержит константный домен IgG.

35. Антитело по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что содержит константный домен IgG4.

36. Антитело по п. 35, отличающееся тем, что константный домен IgG4 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50 и SEQ ID NO: 51.

37. Антитело по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что содержит константный домен IgG1.

38. Антитело по п. 37, отличающееся тем, что константный домен IgG1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38 и SEQ ID NO: 39.

39. Антитело по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что содержит константный

домен IgG2.

40. Антитело по п. 39, отличающееся тем, что константный домен IgG2 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42 и SEQ ID NO: 43.

41. Антитело по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что ингибирует пролиферацию клеток натуральных киллеров (НК) с IC_{50} от около 0,1 пМ до около 900 пМ в анализе пролиферации НК-клеток.

42. Антитело по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что ингибирует пролиферацию НК-клеток с IC_{50} от около 1 пМ до около 60 пМ в анализе пролиферации НК-клеток.

43. Антитело по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что ингибирует пролиферацию НК-клеток с IC_{50} от около 5 пМ до около 35 пМ в анализе пролиферации НК-клеток.

44. Антитело по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что способно нейтрализовать ИЛ-15.

45. Антитело по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что способно уменьшать количество циркулирующих НК-клеток.

46. Антитело по любому из пп. 5-45, отличающееся тем, что связывается с эпитопом, содержащим остаток Q108 ИЛ-15 человека.

47. Антитело по п. 46, в котором эпитоп дополнительно содержит остатки S7 и N112 ИЛ-15 человека.

48. Антитело по любому из пп. 5-46, отличающееся тем, что имеет аффинность к ИЛ-15 человека, которая имеет значение константы диссоциации (KD) менее чем около $1,8 \times 10^{-9}$ М, как определено поверхностным плазмонным резонансом или при этом константа диссоциации (KD) составляет менее чем 1×10^{-9} М.

49. Антитело, которое связывается с ИЛ-15, причем указанный ИЛ-15 находится в комплексе с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15R α), содержащее переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи, причем переменный участок тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

50. Антитело, которое связывается с ИЛ-15, причем указанный ИЛ-15 находится в комплексе с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15R α), содержащее переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи, причем переменный участок легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

51. Антитело по п. 50 или п. 51, отличающееся тем, что указанный переменный участок тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, и

вариабельный участок легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

52. Антитело по любому из пп. 49-51, отличающееся тем, что содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

53. Антитело по любому из пп. 49-51, дополнительно содержащее константный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49.

54. Антитело по любому из пп. 49-51, дополнительно содержащее константный участок тяжелой цепи, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49, причем указанное антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

55. Композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1-54 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

56. Способ лечения целиакии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела, связывающегося с ИЛ-15, причем указанный ИЛ-15 находится в комплексе с рецептором альфа ИЛ-15 (ИЛ-15P α).

57. Способ лечения целиакии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

58. Способ восстановления слизистой оболочки тонкого кишечника у субъекта, имеющего чувствительность к глютену, аллергию на глютен или целиакию, включающий введение субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

59. Способ увеличения отношения средней высоты ворсинки к глубине крипты (V/C) у субъекта, имеющего чувствительность к глютену, аллергию на глютен или целиакию, включающий введение субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

60. Способ увеличения высоты ворсинок тонкого кишечника у субъекта, имеющего чувствительность к глютену, аллергию на глютен или целиакию, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

61. Способ уменьшения количества анти-глиадиновых антител у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

62. Способ восстановления глютен-индуцированного повреждения слизистой оболочки кишечника, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

63. Способ по п. 61 или п. 62, в котором субъект имеет чувствительность к глютену, аллергию на глютен или целиакию.

64. Способ по любому из пп. 56-59 или п. 63, в котором целиакия является

рефрактерной.

65. Способ ингибирования одного или более симптомов воздействия глютена у субъекта, имеющего чувствительность к глютену или аллергию на глютен, и нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

66. Способ по п. 65, в котором один или более симптомов включают одно или более из мышечных болей, боли в теле, боли в суставах, усталости, вздутия живота, газов, тошноты, судорог, запоров, диареи, кожной сыпи, головной боли, головной боли при мигрени, депрессии, беспокойства, затуманенного сознания и раздражительности.

67. Способ по любому из пп. 56-66, в котором субъект употребляет глютенсодержащую диету.

68. Способ лечения ревматоидного артрита у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

69. Способ лечения псориаза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

70. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

71. Способ лечения диабета типа 1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

72. Способ лечения очаговой алопеции у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

73. Способ лечения Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

74. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

75. Способ по п. 74, в котором аутоиммунное заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором нарушена регуляция ИЛ-15.

76. Способ лечения или ингибирования воспалительного заболевания или воспалительного состояния у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту антитела по любому из пп. 1-54.

77. Способ по п. 76, в котором указанные воспалительное заболевание или воспалительное состояние представляет собой воспалительное заболевание или воспалительное состояние, при котором нарушена регуляция ИЛ-15.

78. Способ по любому из пп. 56-77, в котором указанное антитело находится в композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

79. Антитело по любому из пп. 1-54 для применения при лечении целиакии, рефрактерной целиакии, ревматоидного артрита, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, диабета 1 типа, очаговой алопеции, Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, аутоиммунного заболевания, аутоиммунного заболевания при котором нарушается регуляция ИЛ-15, воспалительного заболевания или воспалительного состояния, или воспалительного заболевания или воспалительного состояния при котором нарушается регуляция ИЛ-15.

80. Антитело по любому из пп. 1-54 для применения в лечении или ингибировании одного или более симптомов воздействия глютена.

81. Применение антитела по любому из пп. 1-54 для изготовления лекарственного средства для лечения целиакии, рефрактерной целиакии, ревматоидного артрита, псориаза, воспалительного заболевания кишечника, диабета 1 типа, очаговой алопеции, Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, аутоиммунного заболевания, аутоиммунного заболевания при котором нарушается регуляция ИЛ-15, воспалительного заболевания или воспалительного состояния, или воспалительного заболевания или воспалительного состояния при котором нарушается регуляция ИЛ-15.

82. Применение антитела по любому из пп. 1-54 для изготовления лекарственного средства для лечения или ингибирования симптомов воздействия глютена.

83. Применение по п. 82, в котором симптомы включают одно или более из мышечных болей, боли в теле, боли в суставах, усталости, вздутия живота, газов, тошноты, судорог, запоров, диареи, кожной сыпи, головной боли, головной боли при мигрени, депрессии, беспокойства, затуманенного сознания и раздражительности.

84. Способ *in vitro* для обнаружения ИЛ-15 в образце ткани, выделенным у субъекта, включающий приведение в контакт антитела по любому из пп. 1-54 с образцом ткани, выделенным у(от) субъекта, с образованием комплекса антитело-ИЛ-15 с ИЛ-15рецептором-альфа, и обнаружением комплекса в образце ткани.

85. Способ *in vitro* для обнаружения комплекса ИЛ-15 и ИЛ-15 рецептора альфа в образце ткани, выделенном у субъекта, включающий приведение в контакт антитела по любому из пп. 1-54 с образцом ткани, выделенным у субъекта для образования комплекса “антитело-антиген” антитела с ИЛ-15 и ИЛ-15 рецептором альфа и обнаружения комплекса антитело-антиген в образце ткани.

86. Трансформированная клетка, которая экспрессирует антитело по любому из пп. 1-54.

87. Трансформированная клетка по п. 86, отличающаяся тем, что указанная клетка представляет собой клетку млекопитающего.

88. Трансформированная клетка по п. 87, отличающаяся тем, что указанная клетка млекопитающего представляет собой клетку яичника китайского хомячка.

89. Способ получения антитела по любому из пп. 1-54, включающий культивирование клетки по любому из пп. 86-88.

90. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную тяжелую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

91. Полинуклеотид по п. 90, отличающийся тем, что указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует переменную тяжелую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

92. Полинуклеотид по п. 90 или п. 91, отличающийся тем, что указанный полинуклеотид дополнительно содержит вторую последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменный участок легкой цепи антитела, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

93. Полинуклеотид по п. 92, отличающийся тем, что указанная вторая последовательность нуклеиновой кислоты кодирует переменную легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

94. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2.

95. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую переменную легкую цепь антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5.

96. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело по любому из пп. 5-54.

97. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 517.

98. Полинуклеотид, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 518.

99. Вектор, содержащий полинуклеотид по любому из пп. 90-98.

100. Клетка, трансфицированная вектором по п. 99.

101. Клетка, содержащая полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует переменную тяжелую цепь антитела по любому из пп. 1-54, и

полинуклеотид, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует указанную переменную легкую цепь антитела.

102. Клетка по п. 101, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота, которая кодирует переменную тяжелую цепь, и указанная нуклеиновая кислота, которая кодирует переменную легкую цепь, находятся в одном и том же векторе.

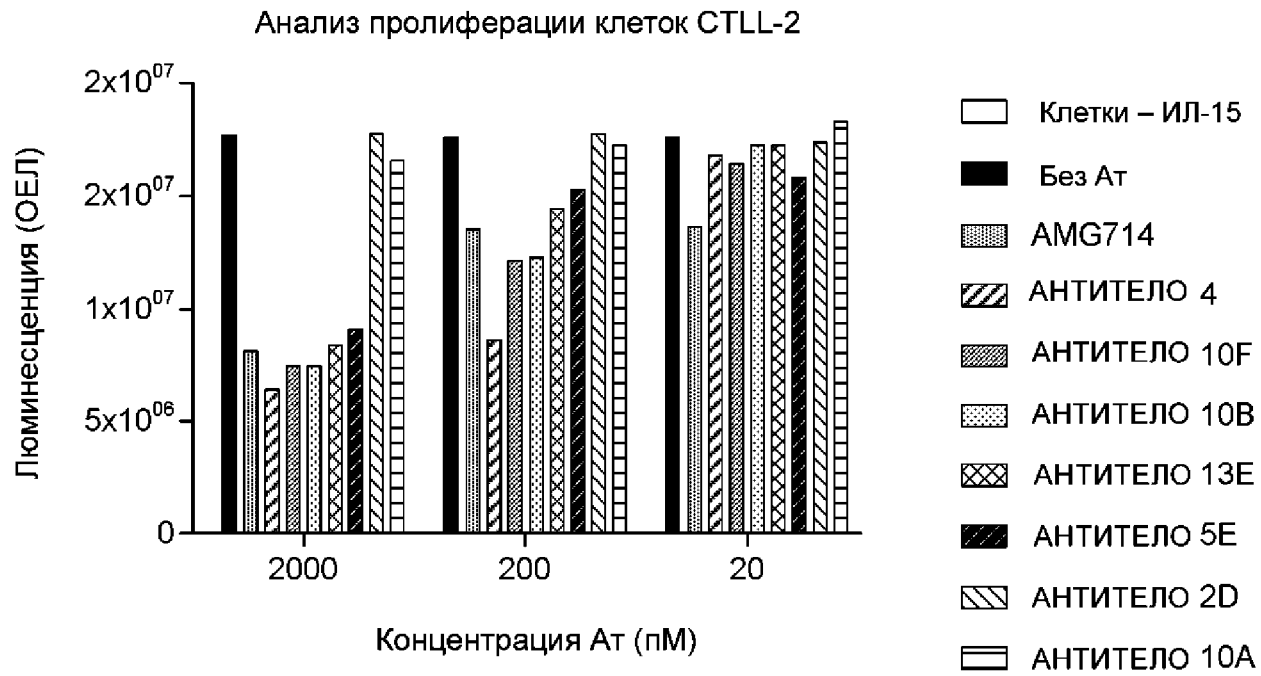
103. Клетка по п. 102, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота, которая кодирует переменную тяжелую цепь, и указанная нуклеиновая кислота, которая кодирует переменную легкую цепь, находятся в разных векторах.

104. Клетка по любому из пп. 100-103, отличающаяся тем, что указанная клетка представляет собой клетку млекопитающего для экспрессии белка.

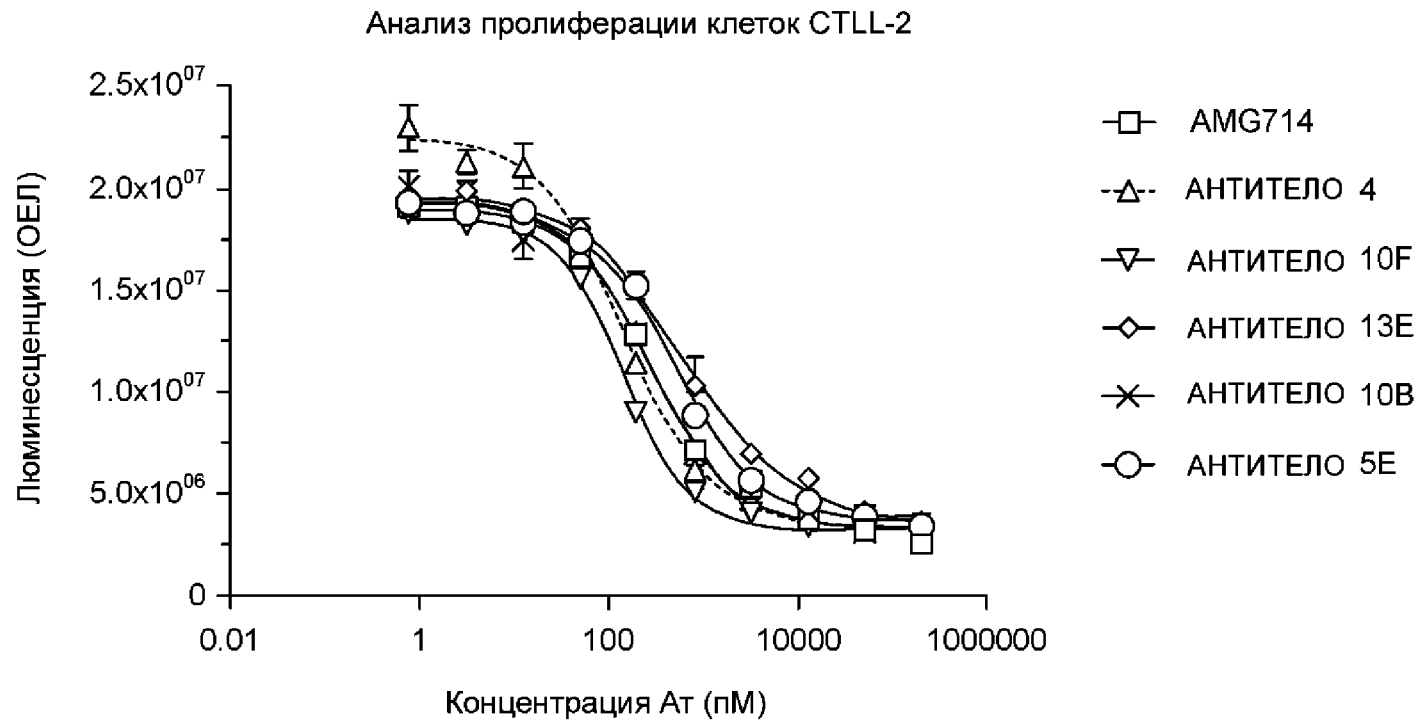
Фиг. 1

Клон	Супернатанты гибридомы инкубированные на					
	Клетка трансфицирована с (кИФА)...		Планшеты покрыты с (ИФА)...			
	Комплекс ИЛ-15		Комплекс ИЛ-15		Свободный рецептор ИЛ-15R α	
	rfu	% положительных	rfu	% положительных	rfu	% положительных
АНТИТЕЛО 1A6	120	12%	150	18%	93	16%
АНТИТЕЛО 1B3	1160	120%	1629	191%	1488	258%
АНТИТЕЛО 2D	972	98%	1280	142%	30	6%
АНТИТЕЛО 4	1534	149%	1242	140%	97	19%
АНТИТЕЛО 10A	1435	119%	1222	139%	57	11%
АНТИТЕЛО 10B	1471	122%	1160	132%	72	14%
АНТИТЕЛО 10F	1235	102%	831	95%	96	19%
АНТИТЕЛО 13E	1435	118%	1362	167%	113	16%
АНТИТЕЛО 5E	994	100%	810	94%	41	10%
АНТИТЕЛО 10H	1137	119%	1752	217%	1440	316%
АНТИТЕЛО 10F-7	43	4%	152	19%	88	19%

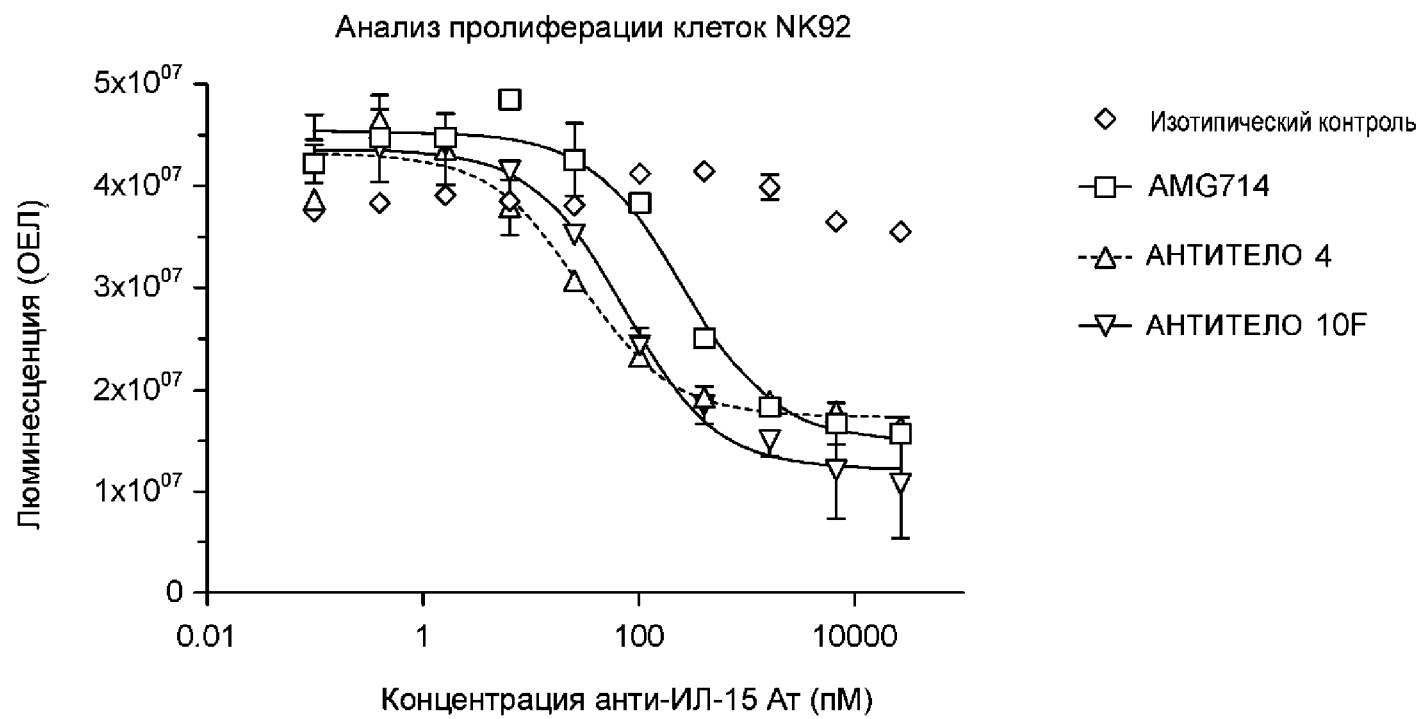
Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 3



Фиг. 4

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
1	VL_Q024A	338.1	1.35E+05	1.55E-04	1.15E-09	138.8	133.3	129.6	0.972
1	VL_Q024L	335.6	1.39E+05	1.60E-04	1.15E-09	139.5	134.5	130.6	0.971
1	VL_Q024Y	324.8	1.39E+05	1.45E-04	1.04E-09	134.3	129.4	126	0.974
1	VL_Q024W	358.3	1.36E+05	1.40E-04	1.03E-09	148.1	142.6	139	0.975
1	VL_Q024K	336.6	1.28E+05	1.65E-04	1.29E-09	134.8	128.4	124.6	0.970
1	VL_G025Q	309.3	8.36E+04	3.88E-04	4.64E-09	110.8	94.3	89.9	0.953
1	VL_G025W	387.8	7.42E+04	7.03E-03	9.47E-09	121	83.8	39.8	0.475
1	VL_G025S	370.9	8.85E+04	3.94E-04	4.45E-09	135	117.3	111.6	0.951
1	VL_G025Y	348.7	7.23E+04	3.65E-03	5.04E-08	115.4	85.9	57.3	0.667
1	VL_G025H	384.3	9.15E+04	2.90E-04	3.17E-09	140.6	123.5	118.8	0.962
1	VL_D026A	353	1.21E+05	1.65E-04	1.36E-09	139.2	131	127.4	0.973
1	VL_D026Q	417.8	1.12E+05	1.81E-04	1.61E-09	160.3	149.7	145.4	0.971
1	VL_D026S	356	1.20E+05	1.69E-04	1.41E-09	140.2	132.1	128.3	0.971
1	VL_D026W	396.7	1.15E+05	1.76E-04	1.53E-09	153.6	144.3	140.1	0.971
1	VL_D026H	366.2	1.19E+05	1.35E-04	1.13E-09	142.2	134.1	130.7	0.975
1	VL_D026K	328.7	1.15E+05	1.79E-04	1.55E-09	128.9	120.3	116.8	0.971

Фиг. 5

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
1	VL_D026K	429.2	1.30E+05	4.78E-04	3.69E-09	175.1	167	156.9	0.940
1	VL_T027A	322.1	9.77E+04	1.94E-04	1.99E-09	118.6	106.3	103.1	0.970
1	VL_T027K	385	6.16E+04	7.42E-03	1.21E-07	111.2	70.3	31.5	0.448
1	VL_T027S	412.1	1.25E+05	6.70E-04	5.37E-09	166.8	157.1	144.7	0.921
1	VL_T027D	331.7	1.28E+05	4.64E-03	3.62E-08	131	114.7	68.6	0.598
1	VL_T027Y	329.6	9.76E+04	4.14E-03	4.24E-08	120.6	98.7	62.1	0.629
1	VL_T027H	369.9	1.09E+05	4.82E-03	4.43E-08	137.8	115.4	67.8	0.588
1	VL_L028A	347.2	6.52E+04	1.15E-03	1.76E-08	118	89.7	78.8	0.878
1	VL_L028K	345.7	1.45E+05	1.22E-03	8.45E-09	7	6.7	5.8	0.866
1	VL_L028Q	336.9	5.98E+04	2.86E-03	4.78E-08	108.5	75.3	54.7	0.726
1	VL_L028Y	403.9	5.26E+04	3.02E-04	5.75E-09	126.1	89.3	86	0.963
1	VL_L028D	376.9	1.26E+05	4.93E-04	3.93E-09	7.1	7.4	7.1	0.959
1	VL_R029A	334.2	1.46E+05	1.63E-04	1.12E-09	146	141.3	137.3	0.972
1	VL_R029K	305.7	1.38E+05	1.66E-04	1.20E-09	129.8	124.5	120.9	0.971
1	VL_R029Q	372.9	1.45E+05	1.49E-04	1.02E-09	162.3	157.6	153.6	0.975
1	VL_R029W	339.7	1.35E+05	1.59E-04	1.18E-09	141.7	135.8	132.1	0.973
1	VL_R029S	348.9	1.45E+05	1.69E-04	1.17E-09	152.6	147.9	143.7	0.972

Фиг. 6

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
1	VL_R029L	398.9	1.42E+05	1.51E-04	1.06E-09	171.9	166.7	162.4	0.974
1	VL_R029D	384	1.40E+05	1.50E-04	1.07E-09	167.4	162.4	158.3	0.975
1	VL_R029Y	424.6	1.41E+05	1.39E-04	9.89E-10	180.3	175.3	170.8	0.974
1	VL_R029H	414	1.42E+05	1.35E-04	9.47E-10	177.9	173.3	169.1	0.976
1	VL_N030H	330.4	1.25E+05	3.05E-04	2.45E-09	134.9	127.3	121.9	0.958
1	VL_N030D	421.3	1.35E+05	6.28E-04	4.65E-09	180.2	172.5	159.5	0.925
1	VL_N030Y	357.1	1.39E+05	1.08E-03	7.80E-09	147.6	139.8	122.5	0.876
1	VL_N030W	434.1	1.14E+05	2.75E-03	2.40E-08	169	150.1	110.3	0.735
1	VL_N030S	342.8	1.42E+05	3.42E-04	2.41E-09	146.7	141.2	134.5	0.953
1	VL_N030L	305.5	1.42E+05	3.38E-03	2.38E-08	125.3	114.1	77.6	0.680
1	VL_Y031A	346.4	1.20E+05	3.21E-04	2.67E-09	7.9	7.2	7.1	0.986
1	VL_Y031K	288.3	1.06E+05	2.43E-04	2.29E-09	7.4	6.5	6.3	0.969
1	VL_Y031Q	392.9	1.36E+10	3.54E+02	2.61E-08	19.4	18.2	8.4	0.462
1	VL_Y031S	394	1.59E+05	1.87E-03	1.18E-08	10.7	10.8	9.2	0.852
1	VL_Y031L	3	8.54E+04	4.69E-04	5.49E-09	7.4	5.7	5.4	0.947
1	VL_Y031D	403.2	9.13E+04	5.59E-07	6.13E-12	7.8	7.5	7.6	1.013
1	VL_Y031H	363.6	1.49E+05	8.97E-04	6.00E-09	8.2	8	7.4	0.925

Фиг. 7

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
1	VL_Y032A	401.9	1.05E+05	7.29E-03	6.94E-08	144	144	112.8	0.470
1	VL_Y032K	281.5	8.23E+04	1.74E-03	2.11E-08	101	101	82.6	0.821
1	VL_Y032Q	353.6	9.69E+04	4.54E-04	4.69E-09	140.3	140.3	124.6	0.945
1	VL_Y032W	364.2	1.03E+05	2.06E-04	2.00E-09	138.8	138.8	126.1	0.971
1	VL_Y032S	344.3	2.66E+05	5.85E-03	2.20E-08	15.5	15.5	15.4	0.623
1	VL_Y032L	315	1.00E+05	6.45E-04	6.43E-09	125.5	125.5	112	0.925
1	VL_Y032D	353.2	2.21E+05	3.55E-02	1.61E-07	102.1	102.1	65.5	0.153
1	VL_Y032H	298.7	1.15E+05	1.80E-04	1.56E-09	122.9	122.9	114.5	0.972
1	VL_A033L	339.6	4.58E+04	3.34E-04	7.31E-09	112.5	112.5	73	0.960
1	VL_A033D	363.2	3.60E+04	6.17E-04	1.71E-08	110.3	110.3	61.2	0.930
1	VL_A033Y	389.5	3.93E+04	8.74E-03	2.22E-07	64.5	64.5	31.4	0.411
1	VL_A033Q	375.6	3.21E+04	9.43E-04	2.94E-08	107.5	107.5	55.2	0.900
1	VL_A033W	384	1.09E+05	3.34E-04	3.06E-09	7.4	7.8	7.8	0.923
1	VL_A033H	383.4	4.35E+04	6.08E-03	1.40E-07	101.8	55.7	55.7	0.522
1	VL_A033K	353.9	1.27E+05	8.64E-04	6.82E-09	7.2	7.2	7.2	0.889
1	VL_S034A	380.3	1.36E+05	1.55E-04	1.14E-09	159.2	153.1	153.1	0.973
1	VL_S034L	361.4	7.86E+04	1.07E-04	1.36E-09	7.1	5.6	5.6	0.982

Фиг. 8

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
1	VL_S034D	388.7	4.67E+04	8.33E-03	1.78E-07	44.9	24.2	10.3	0.426
1	VL_S034Y	351.5	8.05E+04	6.45E-07	8.01E-12	7.3	6	5.9	0.983
1	VL_S034Q	373.7	8.52E+07	6.82E-01	8.00E-09	9.8	10.3	6.7	0.650
1	VL_S034W	355.6	1.16E+05	2.17E-04	1.87E-09	7.3	6.9	6.5	0.942
1	VL_S034H	378.9	7.57E+05	1.33E-01	1.75E-07	68.3	42.3	7.3	0.173
1	VL_G025K	397.5	5.98E+04	5.25E-04	8.78E-09	125.3	93.7	88.1	0.940
1	VL_G025L	394.7	6.02E+04	4.22E-03	7.01E-08	126.9	86.3	54.6	0.633
1	VL_G025D	395.2	1.33E+05	2.31E-04	1.73E-09	165.4	158.3	152.9	0.966
1	VL_D026Y	470.1	1.18E+05	1.54E-04	1.30E-09	184.5	173.8	169.4	0.975
1	VL_T027Q	421.7	1.03E+05	2.51E-03	2.43E-08	161.2	140.1	105.7	0.754
1	VL_T027W	345.4	7.80E+04	4.75E-03	6.08E-08	121.6	90.7	53.4	0.589
1	VL_T027L	380	1.05E+05	2.35E-03	2.24E-08	150	130.6	100.3	0.768
1	VL_L028S	357.7	5.93E+04	4.48E-03	7.55E-08	114.9	76.6	46.7	0.610
1	VL_L028W	404.6	5.44E+04	5.20E-03	9.57E-08	116.3	71.4	41.9	0.587
1	VL_L028H	398.6	5.97E+04	7.56E-04	1.27E-08	134.7	99.8	91.6	0.918
1	VL_N030K	320.8	7.47E+04	1.00E-03	1.34E-08	112	90	80.2	0.891
1	VL_N030Q	379.1	1.20E+05	1.05E-03	8.71E-09	155.4	143.8	126.9	0.882

Фиг. 9

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
1	VL_Y031W	343.9	1.84E+05	8.74E-03	4.75E-08	145.1	126.2	48.6	0.385
1	VL_G050L	400.4	5.95E+04	8.12E-04	1.37E-08	126.1	93	84.8	0.912
1	VL_G050D	383	1.50E+05	4.97E-04	3.30E-09	169.8	164.3	154	0.937
1	VL_G050Y	368.2	8.91E+04	8.58E-04	9.62E-09	136.8	117.8	106.4	0.903
1	VL_K051A	358.7	1.48E+05	1.40E-04	9.42E-10	161.6	157	153.1	0.975
1	VL_K051L	391.7	1.40E+05	1.21E-04	8.65E-10	174.7	168.9	165.2	0.978
1	VL_K051Q	361.2	1.43E+05	1.47E-04	1.03E-09	162.8	157.3	153.3	0.975
1	VL_K051Y	312.9	1.34E+05	1.51E-04	1.12E-09	138.8	132.7	129.5	0.976
1	VL_K051S	415.3	7.08E+04	2.25E-04	3.18E-09	163.9	132.4	128.6	0.971
1	VL_K051W	447.3	1.26E+05	1.73E-04	1.38E-09	190.8	182.1	177.3	0.974
1	VL_N052A	320.3	1.34E+05	1.76E-04	1.31E-09	140.3	134.3	130.6	0.972
1	VL_N052Q	430.2	1.27E+05	1.67E-04	1.31E-09	184.9	176.8	172.2	0.974
2	VH_G026A	268.4	1.46E+05	1.85E-04	1.26E-09	107.8	104.7	101.4	0.968
2	VH_G026K	360	1.30E+05	1.78E-04	1.36E-09	145.1	139.5	135.3	0.970
2	VH_G026W	354.4	1.34E+05	1.60E-04	1.19E-09	144.8	140	136	0.971
2	VH_G026S	341.3	1.41E+05	1.66E-04	1.18E-09	143.6	139.4	135.3	0.971

Фиг. 10

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
2	VH_G026L	356.7	1.43E+05	1.66E-04	1.16E-09	150.7	147.2	142.8	0.970
2	VH_G026D	363.9	1.47E+05	1.88E-04	1.28E-09	155.9	152.8	148	0.969
2	VH_G026Y	341.7	1.38E+05	1.78E-04	1.30E-09	142.1	137.2	133.1	0.970
2	VH_G026H	386.6	1.36E+05	1.85E-04	1.36E-09	160.4	155.9	151.1	0.969
2	VH_G027K	366.2	1.30E+05	1.79E-04	1.38E-09	147.4	141.7	137.3	0.969
2	VH_G027Q	318.7	1.42E+05	1.96E-04	1.38E-09	135.6	131.2	126.9	0.967
2	VH_G027W	303.4	1.38E+05	1.90E-04	1.38E-09	126.8	121.8	117.8	0.967
2	VH_G027S	371.6	1.38E+05	1.77E-04	1.28E-09	154.9	150.8	146.1	0.969
2	VH_G027L	348.8	1.47E+05	1.67E-04	1.14E-09	149.5	145.7	141.3	0.974
2	VH_G027D	314.6	1.44E+05	2.23E-04	1.55E-09	137.2	132.4	127.8	0.965
2	VH_G027Y	391.9	1.38E+05	1.82E-04	1.32E-09	164.8	160.3	155.5	0.970
2	VH_G027H	368.6	1.42E+05	1.88E-04	1.33E-09	156.3	152.4	147.6	0.969
2	VH_S028A	373.7	1.42E+05	1.63E-04	1.15E-09	158.8	155	150.5	0.971
2	VH_S028L	336.4	1.41E+05	1.85E-04	1.31E-09	142.9	137.9	133.6	0.969
2	VH_S028Y	342.1	1.39E+05	1.67E-04	1.20E-09	143.7	138.5	134.4	0.970
2	VH_S028W	341.9	1.34E+05	1.95E-04	1.46E-09	141.5	135.6	131.3	0.968
2	VH_S028H	310.9	1.39E+05	1.74E-04	1.25E-09	131.7	126.9	123.1	0.970

Фиг. 11

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
2	VH_S028K	385.6	1.25E+05	1.75E-04	1.40E-09	154.2	147.9	143.6	0.971
2	VH_I029A	368.5	1.38E+05	2.26E-04	1.64E-09	154.2	150.1	144.8	0.965
2	VH_I029K	319.9	1.27E+05	2.42E-04	1.91E-09	123.3	116.8	112.4	0.962
2	VH_I029Q	338.6	1.37E+05	2.24E-04	1.64E-09	140.5	135.9	131.2	0.965
2	VH_I029W	321.1	1.35E+05	2.26E-04	1.68E-09	131.8	125.7	121.4	0.966
2	VH_I029L	371.5	1.42E+05	1.56E-04	1.10E-09	158	153.5	149.1	0.971
2	VH_I029H	351.4	1.33E+05	2.41E-04	1.82E-09	143.5	137	132	0.964
2	VH_S030A	310.2	1.43E+05	1.56E-04	1.09E-09	133.3	128.5	124.9	0.972
2	VH_S030L	328.8	1.34E+05	1.88E-04	1.40E-09	139.3	133.4	129.3	0.969
2	VH_S030D	362.3	1.45E+05	1.88E-04	1.30E-09	159	154.4	149.6	0.969
2	VH_S030Y	358	1.29E+05	1.86E-04	1.44E-09	149.2	142.6	138.3	0.970
2	VH_S030Q	367	1.41E+05	1.39E-04	9.81E-10	157.2	152.4	148.4	0.974
2	VH_S030W	376.4	1.32E+05	1.76E-04	1.33E-09	155.5	149.6	145.1	0.970
2	VH_S030H	380.5	1.41E+05	1.51E-04	1.07E-09	160.7	155.9	151.6	0.972
2	VH_S030K	343.5	1.24E+05	1.61E-04	1.30E-09	136.7	129.7	126	0.971
2	VH_S031A	349.6	1.39E+05	1.78E-04	1.28E-09	148.6	143.4	139.1	0.970
2	VH_S031L	351.2	1.32E+05	1.96E-04	1.48E-09	148.3	142	137.6	0.969

Фиг. 12

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
2	VH_S031D	363.4	1.37E+05	2.79E-04	2.03E-09	158.3	152.6	146.5	0.960
2	VH_S031Y	371.5	1.35E+05	2.22E-04	1.64E-09	155.9	150.3	145.1	0.965
2	VH_S031Q	334.3	1.40E+05	1.78E-04	1.27E-09	142.5	137.3	133.2	0.970
2	VH_S031W	355.8	1.27E+05	1.75E-04	1.37E-09	142	135.3	131.2	0.970
2	VH_S031H	356.4	1.37E+05	1.95E-04	1.43E-09	150	144.5	139.8	0.967
2	VH_S031K	380.3	1.30E+05	2.73E-04	2.10E-09	156.7	150.7	144.8	0.961
2	VH_S032A	332.3	1.38E+05	1.36E-04	9.87E-10	140.6	135.6	132.2	0.975
2	VH_S032L	366.7	1.30E+05	1.54E-03	1.19E-08	149.7	139.7	116.8	0.836
2	VH_S032D	364.2	1.07E+05	2.77E-03	2.60E-08	149.3	129.9	95.4	0.734
2	VH_S032Y	313.6	1.39E+05	6.63E-04	4.77E-09	130.1	124.3	114.1	0.918
2	VH_S032Q	545.7	1.32E+05	2.52E-04	1.92E-09	224.6	216.9	208.9	0.963
2	VH_S032W	371.9	1.24E+05	3.25E-04	2.63E-09	144.5	137	130.7	0.954
2	VH_S032H	339.4	1.33E+05	5.65E-04	4.24E-09	141.1	133.6	124.1	0.929
2	VH_S032K	386.6	1.17E+05	8.48E-04	7.24E-09	148.9	138.3	124.8	0.902
2	VH_N033A	355.8	1.21E+05	2.63E-04	2.16E-09	146.2	138.5	133.3	0.962
2	VH_N033K	302.3	1.02E+05	2.65E-04	2.60E-09	116.1	105.8	101.6	0.960
2	VH_N033Q	365.1	1.38E+05	1.65E-04	1.19E-09	156.1	152.2	147.8	0.971

Фиг. 13

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
2	VH_N033W	381.1	1.31E+05	3.48E-04	2.65E-09	156.5	150.9	143.6	0.952
2	VH_N033S	321.5	1.28E+05	2.41E-04	1.88E-09	134.1	128	123.3	0.963
2	VH_N033L	344	1.29E+05	2.02E-04	1.56E-09	140.6	134.3	129.8	0.966
2	VH_N033D	372.7	1.03E+05	1.25E-03	1.21E-08	148.2	133	115.2	0.866
2	VH_N033Y	377.8	1.38E+05	2.11E-04	1.53E-09	160.5	155.8	150.5	0.966
2	VH_N033H	358.6	1.40E+05	1.41E-04	1.01E-09	153.5	148.6	144.6	0.973
2	VH_N033A	397.2	1.22E+05	2.68E-03	2.20E-08	164.1	148.8	110.1	0.740
2	VH_W034Q	378	1.25E+05	1.90E-03	1.51E-08	153.7	142.4	114.8	0.806
2	Parent clone	361.4	1.41E+05	1.38E-04	9.82E-10	156.5	151.9	147.9	0.974
2	VH_W034S	446	9.21E+04	2.79E-03	3.03E-08	171.1	143.5	105.4	0.734
2	VH_W034L	335.3	1.33E+05	1.17E-03	8.85E-09	140.8	132.4	115.2	0.870
2	VH_W034D	344.6	1.31E+05	3.31E-03	2.53E-08	150	134.3	92.4	0.688
2	VH_W034H	366.3	1.04E+05	2.61E-03	2.51E-08	139.5	121.5	90.7	0.747
2	VH_W035A	23.7	1.04E+05	6.49E-04	6.21E-09	10.6	9.1	8.4	0.923
2	VH_W035K	20.7	9.20E+04	6.04E-04	6.56E-09	12.4	10.5	9.7	0.924
2	VH_W035Q	76.3	9.27E+04	3.20E-04	3.45E-09	31.1	27.7	26.5	0.957
2	VH_W035Y	327.9	1.38E+05	1.77E-04	1.29E-09	140.7	135.8	131.7	0.970

Фиг. 14

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
2	VH_I029S	334.2	1.39E+05	2.40E-04	2.65E-09	143.3	138.2	133.1	0.963
2	VH_I029D	343.6	1.43E+05	2.52E-04	1.88E-09	152.5	147.5	142.1	0.963
2	VH_I029Y	382.8	1.32E+05	2.09E-04	1.56E-09	159.8	153.7	148.6	0.967
2	VH_W034K	325.8	3.25E+05	4.06E-02	1.21E-08	68.4	48.4	10.8	0.223
2	VL_R091D	1.9	1.05E+05	6.94E-04	1.53E-09	9.3	8.2	7.5	0.915
2	VH_E050S	348.9	1.56E+05	1.86E-03	1.01E-09	155.4	147.7	118.9	0.805
2	VH_E050L	376.3	1.16E+05	7.91E-03	2.20E-08	132.2	105.4	44.2	0.419
2	VH_E050D	367.4	1.35E+05	3.40E-03	1.51E-08	156.5	141.5	96.5	0.682
2	VH_E050Y	379.9	1.07E+05	5.24E-03	9.82E-10	135.7	112.8	63.4	0.562
2	VH_E050H	352.9	1.46E+05	1.02E-03	3.03E-08	152.6	146.2	129	0.882
2	VH_I051A	361.3	1.45E+05	1.84E-04	8.85E-09	158.6	153.9	149.2	0.969
2	VH_I051K	359.9	1.16E+05	3.26E-04	2.53E-08	141.5	132.1	126.2	0.955
2	VH_I051Y	388.4	1.32E+05	1.73E-04	2.51E-08	163.7	156.6	152.1	0.971
2	VL_P055Q	370.6	1.35E+05	1.72E-04	6.21E-09	161.8	155.4	150.9	0.971
2	VL_R054D	377.5	8.42E+04	2.07E-04	6.56E-09	97.6	84.4	81.7	0.968
2	VH_P100Y	350.1	6.91E+04	5.89E-04	3.45E-09	120.7	95.5	89.1	0.933
2	VH_S100aD	393.8	9.83E+04	3.07E-06	3.12E-11	10.1	9.6	9.5	0.990

Фиг. 15

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
2	VL_S090W	386.1	1.27E+05	4.87E-04	3.84E-09	10.3	10.4	9.9	0.952
2	VL_N089H	400.3	1.40E+05	5.11E-04	3.64E-09	175.2	168.7	157.9	0.936
2	VL_P055H	378.3	1.38E+05	1.44E-04	1.04E-09	164.8	159.7	155.6	0.974
2	VH_Y102A	407.7	1.36E+05	1.20E-04	8.80E-10	173.1	167.7	163.7	0.976
2	VL_N053Y	387.3	1.14E+05	3.56E-04	3.13E-09	157.5	146.8	139.9	0.953
2	VL_S056A	335.5	1.44E+05	1.51E-04	1.05E-09	148.9	144.8	140.8	0.972
2	VL_S056Q	360.8	1.41E+05	1.53E-04	1.09E-09	158.9	153.9	149.8	0.973
3	VH_I097K	479.1	1.38E+05	2.35E-04	1.70E-09	190.3	184.2	173.2	0.940
3	VH_I097S	640.8	1.32E+05	9.43E-04	7.15E-09	259.8	247.3	198.1	0.801
3	VH_I097L	572.5	1.40E+05	3.00E-04	2.15E-09	237.1	229.6	212.9	0.927
3	VH_I097D	585	1.55E+05	4.70E-03	3.04E-08	211.8	192.9	76.3	0.396
3	VH_I097Y	541.7	9.89E+04	2.27E-04	2.29E-09	206.5	186.9	176.6	0.945
3	VH_I097H	559.9	1.22E+05	1.46E-04	1.19E-09	218.6	207.7	199.5	0.961
3	VH_G098K	514	7.22E+04	1.69E-07	2.35E-12	5.7	6.2	7.5	1.210
3	VH_G098W	582.4	1.09E+05	4.29E-07	3.94E-12	4.8	6.5	6.6	1.015
3	VH_G098S	552.6	2.15E+05	3.20E-02	1.48E-07	168.6	111.8	6.6	0.059

Фиг. 16

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
3	VH_G098D	766.5	1.12E+05	4.84E-02	4.30E-07	153.7	59.5	9.9	0.166
3	VH_G098Y	622.4	7.45E+04	6.00E-09	8.06E-14	5.7	5.9	7	1.186
3	VH_W099A	544.2	9.58E+04	2.74E-07	2.85E-12	5.1	5.9	6.6	1.119
3	VH_W099K	583.7	6.75E+04	9.48E-08	1.40E-12	6	5.4	7	1.296
3	VH_W099Q	564.8	1.65E+05	2.81E-04	1.71E-09	6.4	9.6	8.1	0.844
3	VH_W099Y	610.4	2.12E+05	1.91E-02	9.02E-08	208.5	161.4	13.9	0.086
3	VH_W099S	693.4	1.54E+05	2.69E-07	1.75E-12	5.9	7.4	7.9	1.068
3	VH_W099D	579.5	6.93E+04	3.51E-07	5.08E-12	4.9	5	5.7	1.140
3	VH_W099H	664.4	2.88E+05	3.94E-02	1.37E-07	207.8	139.4	8.4	0.060
3	VH_P100A	600.8	4.80E+05	9.72E-02	2.03E-07	129.4	76.1	7	0.092
3	VH_P100K	532.7	1.00E+05	7.84E-04	7.84E-09	6.1	10.4	7.1	0.683
3	VH_P100Q	638.1	1.47E+05	2.22E-06	1.50E-11	5.5	8.5	7.9	0.929
3	VH_P100W	744.8	9.12E+04	8.95E-07	9.81E-12	6	7.2	8.5	1.181
3	VH_P100S	520.8	7.99E+05	1.93E-01	2.42E-07	109.9	58.3	6.2	0.106
3	VH_P100L	912.7	1.26E+05	2.13E-06	1.69E-11	6.7	10.6	9.9	0.934
3	VH_P100D	679.9	7.17E+04	2.92E-07	4.07E-12	4.8	5.3	6.2	1.170
3	VH_P100H	736.3	1.48E+05	1.32E-04	8.91E-10	15.5	18.5	17.1	0.924

Фиг. 17

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
3	VH_S100aA	655.9	1.16E+05	2.22E-04	1.92E-09	266.8	250.7	236.9	0.945
3	VH_S100aL	617.3	1.27E+05	7.29E-04	5.75E-09	253.9	240.5	202.3	0.841
3	VH_S100aQ	667.6	1.41E+05	1.77E-04	1.25E-09	282.2	274.5	261.8	0.954
3	VH_S100aW	616.1	1.10E+05	5.59E-04	5.08E-09	243.2	224.7	196.7	0.875
3	VH_S100aH	647.1	1.46E+05	2.06E-04	1.41E-09	281.3	274.2	259.9	0.948
3	VH_S100aK	799.8	3.10E+05	4.10E-02	1.32E-07	234.4	159.1	10.3	0.065
3	VH_F100bA	330.8	8.97E+04	4.80E-04	5.34E-09	123.2	107.5	96.2	0.895
3	VH_F100bK	-2.9	9.43E+04	4.28E-03	4.54E-08	5	5	2.2	0.440
3	VH_F100bQ	283.7	7.88E+04	5.62E-04	7.13E-09	102.3	85	74.7	0.879
3	VH_F100bW	14.1	4.24E+05	6.96E-03	1.64E-08	8.8	7.5	2.7	0.360
3	VH_F100bS	355.8	9.81E+04	3.85E-04	3.92E-09	145.3	129.4	118.4	0.915
3	VH_F100bL	744.1	1.81E+05	3.80E-04	2.10E-09	360.2	355.3	325.5	0.916
3	VH_F100bD	-9.8	8.83E+04	1.34E-02	1.51E-07	6.5	4.6	0	0.000
3	VH_F100bH	-0.8	6.00E+04	1.21E-02	2.02E-07	7.2	4.3	0	0.000
3	VH_D101A	140.8	1.46E+05	4.56E-04	3.13E-09	69.4	68	60.8	0.894
3	VH_D101L	-0.6	7.58E+04	1.47E-02	1.94E-07	6	4	-0.2	-0.050
3	VH_D101Q	735.8	1.83E+05	2.54E-04	1.39E-09	343.1	337.8	319	0.944

Фиг. 18

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
3	VH_D101S	-2	1.57E+05	5.89E-03	3.76E-08	4.6	5.2	1.8	0.346
3	VH_D101W	245.1	1.51E+05	4.03E-04	2.67E-09	109.9	107.2	97.6	0.910
3	VH_D101H	534.2	2.09E+05	4.27E-04	2.04E-09	259	255.1	232.6	0.912
3	VH_D101K	698.6	2.13E+05	4.12E-04	1.93E-09	321.1	315.4	289.4	0.918
3	VH_Y102K	899.4	2.73E+05	2.21E-04	8.08E-10	450.8	451.8	430.5	0.953
3	VH_Y102Q	763.5	3.30E+05	2.37E-04	7.17E-10	394.6	396.2	376.4	0.950
3	VH_Y102W	660.2	3.26E+05	2.43E-04	7.46E-10	346.9	348.4	330.1	0.947
3	VH_Y102L	778.2	1.33E+05	1.56E-04	1.17E-09	328.1	316.4	303.2	0.958
3	VH_Y102D	339.3	1.51E+05	2.60E-04	1.72E-09	146.5	143.6	134.2	0.935
3	VH_Y102H	720	1.37E+05	1.62E-04	1.19E-09	308.2	298.4	285.7	0.957
3	VH_E095A	819.8	9.76E+04	4.61E-04	4.72E-09	298.7	269.4	241	0.895
3	VH_E095K	621.7	5.79E+10	2.61E-02	4.51E-09	12.5	19.9	11.2	0.563
3	VH_E095Q	0.5	9.82E+04	4.84E-03	4.93E-08	5	4.1	1.1	0.268
3	VH_E095W	735.9	1.09E+05	5.16E-10	4.71E-15	7.6	8.4	10.4	1.238
3	VH_E095S	158	1.13E+05	8.78E-04	7.78E-09	67.4	62.1	50.2	0.808
3	VH_E095L	878.7	9.70E+04	6.37E-04	6.57E-09	314.3	281.6	241.9	0.859
3	VH_E095D	776.9	8.75E+04	9.77E-04	1.12E-08	259.2	224.6	178.5	0.795

Фиг. 19

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
3	VH_E095Y	23.9	1.10E+05	1.31E-03	1.19E-08	15	14.3	10.6	0.741
3	VH_E095H	694.5	9.06E+04	8.47E-04	9.34E-09	244.1	213.6	175.2	0.820
3	VH_G096A	599	1.06E+05	9.02E-04	8.51E-09	250.1	227.6	184.5	0.811
3	VH_G096K	-1	5.54E+05	8.41E-03	1.52E-08	5	5	2.4	0.480
3	VH_G096Q	609.8	9.98E+04	1.53E-03	1.53E-08	244.5	216.7	152.9	0.706
3	VH_G096W	-2.7	4.37E+05	5.74E-03	1.32E-08	5.4	5.9	3.6	0.610
3	VH_G096S	939.9	1.01E+05	1.07E-03	1.06E-08	382.2	341.9	267.2	0.782
3	VH_G096L	807.4	3.47E+05	4.78E-02	1.38E-07	204.8	140.5	13	0.093

4	VL_S090A	399.4	1.21E+05	2.03E-04	1.68E-09	158.7	149.1	141.2	0.947
4	VL_S090L	382.7	9.53E+04	3.82E-03	4.01E-08	88.6	64.7	34.7	0.536
4	VL_S090D	388.3	9.69E+04	5.99E-03	6.19E-08	126.7	95.9	31.1	0.324
4	VL_S090Y	379.9	7.60E+08	1.15E-02	1.51E-07	37.4	26.4	4.5	0.170
4	VL_S090Q	395.2	1.83E+09	1.40E-02	7.65E-08	20.4	18.3	3.7	0.202
4	VL_S090H	383.2	1.56E+10	2.44E-02	1.56E-08	7.6	9.8	4.3	0.439
4	VL_R091A	421.8	7.20E+04	1.96E-03	2.72E-08	75.7	59.6	37.8	0.634
4	VL_R091K	404.1	1.74E+05	1.59E-02	9.14E-08	142.7	108.8	8.3	0.076

Фиг. 20

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
4	VL_R091Q	400.5	8.98E+07	2.00E-01	2.23E-07	72.7	38.2	4.4	0.115
4	VL_R091W	397.9	7.93E+04	4.22E-04	5.33E-09	4.4	5.1	4.4	0.863
4	VL_R091L	398.6	8.23E+04	3.12E-04	3.79E-09	4.7	5.2	4.7	0.904
4	VL_R091Y	408.2	1.24E+05	8.09E-04	6.52E-09	4.9	5.1	4.1	0.804
4	VL_R091H	388.3	1.40E+05	5.41E-02	3.87E-07	85	33.2	5.1	0.154
4	VL_D092A	404.3	7.79E+04	3.30E-04	4.24E-09	137.4	114.5	105.6	0.922
4	VL_D092L	393.1	1.85E+05	2.60E-02	1.41E-07	101.3	68.3	5.6	0.082
4	VL_D092Q	382.2	8.07E+04	2.18E-03	2.70E-08	126.2	102.3	62.7	0.613
4	VL_D092Y	380.6	1.15E+05	1.09E-02	9.41E-08	99.1	71.6	14.6	0.204
4	VL_D092S	384.7	1.09E+05	2.35E-04	2.15E-09	148.3	137.9	129.7	0.941
4	VL_D092W	380.4	8.75E+04	2.35E-03	2.68E-08	117.8	95.5	58.7	0.615
4	VL_D092H	380.3	6.82E+04	9.91E-04	1.45E-08	125	98.8	78.6	0.796
4	VL_D092K	396.8	9.43E+04	6.91E-03	7.32E-08	99.2	69.6	22.2	0.319
4	VL_S093A	390.7	1.32E+05	2.29E-04	1.74E-09	162.9	156.4	147.3	0.942
4	VL_S093L	405.5	1.47E+05	1.58E-04	1.08E-09	173.5	169	161.7	0.957
4	VL_S093D	399	1.33E+05	2.62E-04	1.98E-09	167.8	160.9	150.4	0.935
4	VL_S093Y	411.3	1.39E+05	1.72E-04	1.24E-09	171.9	165.9	158.2	0.954

Фиг. 21

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
4	VL_S093Q	388.9	1.35E+05	2.17E-04	1.61E-09	163.7	158.3	149.5	0.944
4	VL_S093W	413	1.40E+05	1.65E-04	1.18E-09	171.6	166	158.4	0.954
4	VL_S093H	388.9	1.26E+05	2.26E-04	1.79E-09	159.1	152.3	143.6	0.943
4	VL_S093K	396	1.15E+05	2.03E-04	1.77E-09	156.2	146	138.3	0.947
4	VL_S094A	411.6	1.27E+05	2.42E-04	1.91E-09	169	160.4	150.6	0.939
4	VL_S094L	395.2	1.37E+05	2.33E-04	1.70E-09	167.4	162	152.5	0.941
4	VL_S094D	404.5	1.31E+05	2.73E-04	2.08E-09	171	164	153	0.933
4	VL_S094K	409	1.29E+05	2.66E-04	2.07E-09	167.8	160.1	149.6	0.934
4	VL_S094Q	390.5	1.27E+05	2.05E-04	1.62E-09	158.6	150.6	142.7	0.948
4	VL_S094W	418.1	1.35E+05	2.59E-04	1.93E-09	172.5	165.4	154.5	0.934
4	VL_S094H	416.6	1.15E+05	2.50E-04	2.17E-09	164.2	153.2	143.7	0.938
4	VL_S094K	387.2	1.02E+05	2.73E-04	2.68E-09	146.8	134.1	125.1	0.933
4	VL_G095A	396.5	1.17E+05	1.45E-03	1.24E-08	156.5	144.3	103.1	0.714
4	VL_G095K	399.5	1.53E+05	2.34E-03	1.53E-08	8.8	13.8	6.4	0.464
4	VL_G095Q	406.1	1.45E+05	1.18E-02	8.13E-08	25.2	29.7	6.9	0.232
4	VL_G095W	419.5	1.94E+05	5.16E-02	2.66E-07	83.4	39.2	7	0.179
4	VL_G095S	405.3	1.99E+05	1.84E-02	9.23E-08	128.1	95.5	10.3	0.105

Фиг. 22

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
4	VL_K095aD	408.9	1.68E+05	6.66E-03	3.96E-08	171.9	153.7	39.1	0.254
4	VL_G095L	390.8	1.23E+05	2.37E-02	1.92E-07	113.2	71.1	6.7	0.094
4	VL_G095D	400.3	1.45E+05	3.91E-02	2.70E-07	96.7	49.5	7.1	0.143
4	VL_G095Y	404.5	6.00E+05	9.08E-02	1.51E-07	115.8	71.9	7	0.097
4	VL_G095H	403.3	2.16E+05	2.87E-03	1.33E-08	11.3	18.9	8.6	0.455
4	VL_K095aD	404.9	1.42E+05	4.49E-04	3.17E-09	176.5	171	153.2	0.896
4	VL_K095aL	408.7	1.38E+05	3.36E-04	2.43E-09	177.3	171.4	157.5	0.919
4	VL_K095aQ	406.1	1.49E+05	3.21E-04	2.16E-09	179.2	174.8	161.2	0.922
4	VL_K095aY	438.6	1.35E+05	4.46E-04	3.30E-09	184.6	176.5	158.1	0.896
4	VL_K095aS	410.9	1.41E+05	3.98E-04	2.82E-09	178.2	173	156.7	0.906
4	VL_K095aW	431.4	1.31E+05	1.20E-03	9.11E-09	174.9	164.8	124.1	0.753
4	VL_N095bA	413.5	1.43E+05	2.05E-04	1.43E-09	176.8	172.1	162.8	0.946
4	VL_N095bK	408.6	1.27E+05	1.84E-04	1.45E-09	168.1	160.6	152.7	0.951
4	VL_N095bQ	403	1.36E+05	2.29E-04	1.67E-09	170.1	165	155.3	0.941
4	VL_N095bW	397	1.45E+05	1.91E-04	1.31E-09	170.9	167.3	158.8	0.949
4	VL_N095bS	423.4	1.42E+05	1.92E-04	1.35E-09	181.1	175.7	166.7	0.949
4	VL_N095bL	418.8	1.37E+05	1.97E-04	1.44E-09	177.5	171.6	162.6	0.948

Фиг. 23

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
4	VL_N095bD	424.5	1.48E+05	2.81E-04	1.90E-09	185.8	180.7	168	0.930
4	VL_N095bY	424.2	1.31E+05	2.87E-04	2.18E-09	170.2	163	151.3	0.928
4	VL_N095bH	395.5	1.40E+05	1.97E-04	1.40E-09	169.2	164.8	156.3	0.948
4	VL_L096A	407.8	1.13E+05	4.70E-04	4.14E-09	161.5	150.8	134.4	0.891
4	VL_L096K	403.1	1.22E+06	1.25E-01	1.02E-07	88.7	67.8	10.2	0.150
4	VL_L096Q	409.3	1.15E+05	2.16E-04	1.88E-09	161.7	152.4	144	0.945
4	VL_L096Y	416.2	1.18E+05	1.32E-03	1.11E-08	171.4	158.9	117	0.736
4	VL_L096S	419.5	1.09E+05	3.64E-04	3.34E-09	163.1	151.1	137.9	0.913
4	VL_L096W	410.5	1.27E+05	2.88E-03	2.27E-08	166.1	152.6	79.5	0.521
4	VL_L096D	-2.8	8.50E+04	1.28E-03	1.51E-08	7.5	6.5	4.6	0.708
4	VL_L096H	410.3	1.26E+05	1.69E-04	1.34E-09	173.8	166.5	159	0.955
4	VL_V097A	408.9	1.36E+05	2.30E-04	1.69E-09	174.3	169.1	159.1	0.941
4	VL_V097K	426.9	1.01E+05	4.58E-04	4.54E-09	163.4	147.6	132	0.894
4	VL_V097Q	427.8	1.24E+05	3.45E-04	2.79E-09	175.9	166.6	152.8	0.917
4	VL_V097W	416.4	1.06E+05	9.69E-04	9.18E-09	163.2	148.6	118.5	0.797
4	VL_V097L	421.7	1.19E+05	4.81E-04	4.03E-09	172.4	162.5	144.5	0.889
4	VL_V097D	440	1.44E+05	2.45E-04	1.71E-09	190.4	185.1	173.5	0.937

Фиг. 24

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
4	VL_V097Y	427.1	8.66E+04	7.91E-04	9.13E-09	158.5	136	112.9	0.830
4	VL_V097H	440.1	1.07E+05	4.14E-04	3.87E-09	174.5	159.9	144.5	0.904
4	VL_N089A	420	9.54E+04	6.32E-04	6.62E-09	57.7	52.5	44.9	0.855
4	VL_N089K	450.3	8.69E+04	1.09E-03	1.26E-08	154.6	132.1	102.4	0.775
4	VL_N089Q	446.1	1.22E+05	5.22E-04	4.27E-09	184.9	174.1	153.4	0.881
4	VL_N089W	419.9	9.00E+04	6.41E-03	7.12E-08	115.9	82	28.6	0.349
4	VL_N089S	408.9	1.34E+05	2.05E-04	1.53E-09	174.7	169	160	0.947
4	VL_N089L	425.2	1.49E+05	2.02E-04	1.36E-09	186.4	182.5	172.7	0.946
4	VL_N089D	458.8	5.19E+04	5.50E-04	1.06E-08	144.6	101.1	88.7	0.877
4	VL_N089Y	435.4	1.21E+05	8.81E-04	7.28E-09	168.5	157.2	127.4	0.810
4	VL_S090K	411.5	8.16E+04	1.03E-07	1.27E-12	7.7	7.8	8	1.026
4	VL_K095aH	447.6	1.32E+05	4.73E-04	3.59E-09	190.2	181.6	161.8	0.891
4	Parent clone	447	1.42E+05	1.82E-04	1.28E-09	193.4	188	178.9	0.952
4	VL_K051W	489.9	1.28E+05	2.16E-04	1.69E-09	207.5	198.1	187.2	0.945
4	VL_N052Q	434.8	1.26E+05	2.01E-04	1.59E-09	184.6	176.5	167.3	0.948
5	VH_W034Y	477.5	1.55E+05	5.98E-04	3.87E-09	198.1	191.4	165.8	0.866

Фиг. 25

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
5	VH_G026Q	489.2	1.67E+05	1.77E-04	1.06E-09	213.7	210	200.6	0.955
5	VH_S035aL	504.6	8.75E+04	5.54E-04	6.33E-09	159.3	136.9	120.1	0.877
5	VH_G027A	439.9	1.68E+05	1.63E-04	9.70E-10	192.2	189.3	181.4	0.958
5	VH_S028D	520.7	1.68E+05	1.94E-04	1.15E-09	232.6	227.9	217	0.952
5	VH_S028Q	482.1	1.67E+05	1.82E-04	1.09E-09	212.9	209.5	199.9	0.954
5	VH_I051Q	508.6	1.48E+05	1.91E-04	1.29E-09	205.4	198.8	189.2	0.952
5	VH_I051W	494.9	1.50E+05	2.35E-04	1.57E-09	205.8	199.7	188.3	0.943
5	VH_I051S	477.1	1.63E+05	2.03E-04	1.24E-09	206.2	202.4	192.2	0.950
5	VH_I051L	489.8	1.70E+05	1.70E-04	1.00E-09	211.1	207.8	198.8	0.957
5	VH_I051D	51.2	1.52E+05	5.21E-04	3.43E-09	19.5	17.9	15.8	0.883
5	VH_N060H	497	1.72E+05	1.54E-07	8.94E-10	220	217.1	208.4	0.960
5	VH_I051H	366.2	1.59E+05	2.26E-04	1.42E-09	153.1	149.2	140.9	0.944
5	VH_Y052A	495.6	1.42E+05	8.84E-04	6.22E-09	212.5	202.4	164.5	0.813
5	VH_Y052K	475.6	1.27E+05	1.51E-03	1.19E-08	187.4	174.3	122.9	0.705
5	VH_Y052Q	460.9	1.38E+05	8.48E-04	6.13E-09	196.5	186.9	153.3	0.820
5	VH_Y052W	484.1	1.68E+05	1.36E-04	8.13E-10	210.2	207.1	199.7	0.964
5	VH_Y052S	484.1	1.43E+05	9.42E-04	6.60E-09	209.1	199.5	160	0.802

Фиг. 26

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
5	VH_Y052L	512.7	1.54E+05	1.46E-04	9.47E-10	221.9	216.3	208.1	0.962
5	VH_Y052D	526.4	1.47E+05	6.08E-04	4.13E-09	234.6	225.3	195	0.866
5	VH_Y052H	508.9	1.57E+05	2.59E-04	1.64E-09	219.7	214.5	201.1	0.938
5	VH_H053A	528.2	1.52E+05	2.39E-04	1.57E-09	224.6	218.1	205.4	0.942
5	VH_H053L	511.9	1.51E+05	2.80E-04	1.85E-09	217.3	211.1	197	0.933
5	VH_H053Q	507.3	1.61E+05	2.00E-04	1.24E-09	220.6	216.3	205.5	0.950
5	VH_H053Y	518.6	1.60E+05	1.68E-04	1.05E-09	224.4	219.4	210	0.957
5	VH_H053S	519.4	1.56E+05	2.23E-04	1.43E-09	223.8	217.9	205.9	0.945
5	VH_H053W	529.4	1.62E+05	1.68E-04	1.04E-09	230.2	225.6	215.9	0.957
5	VH_H053D	549.6	1.42E+05	3.73E-04	2.63E-09	238.4	228.7	209	0.914
5	VH_H053K	505.8	1.55E+05	1.66E-04	1.07E-09	210.4	205.7	196.8	0.957
5	VH_S054A	539.2	1.68E+05	1.38E-04	8.22E-10	238.3	234.5	226	0.964
5	VH_S054L	515.3	1.68E+05	1.49E-04	8.89E-10	226.1	222.6	214	0.961
5	VH_S054D	489.1	1.43E+05	3.00E-04	2.10E-09	214.6	206.8	192.2	0.929
5	VH_S054Y	540.7	2.24E+05	1.38E-04	6.17E-10	249	248.9	239.7	0.963
5	VH_S054Q	531.1	1.73E+05	1.67E-04	9.70E-10	234.8	231.5	221.5	0.957
5	VH_S054W	532.2	2.69E+05	1.36E-04	5.06E-10	249.8	251	241.7	0.963

Фиг. 27

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
5	VH_S054H	549.4	1.91E+05	1.45E-04	7.57E-10	248.7	246.5	237.1	0.962
5	VH_S054K	518.7	1.58E+05	3.20E-04	2.03E-09	218.3	213.6	197.2	0.923
5	VH_G055A	548.7	1.66E+05	1.52E-04	9.15E-10	242.6	238.4	228.9	0.960
5	VH_G055K	536.2	1.45E+05	1.65E-04	1.14E-09	222.4	216	206.8	0.957
5	VH_G055Q	544.4	1.64E+05	1.61E-04	9.79E-10	238.8	234.4	224.7	0.959
5	VH_G055W	555.2	1.56E+05	1.81E-04	1.16E-09	234.6	229.1	218.5	0.954
5	VH_G055S	535	1.66E+05	1.58E-04	9.52E-10	235.4	231.3	222	0.960
5	VH_G055L	550	1.62E+05	1.53E-04	9.45E-10	240.3	235.6	226.2	0.960
5	VH_G055D	2.8	1.23E+02	1.74E-03	1.41E-01	0.1	-1	-0.6	0.600
5	VH_G055Y	531	1.60E+05	1.60E-04	1.00E-09	229.1	224.8	215.6	0.959
5	VH_G055H	556.9	1.60E+05	1.53E-04	9.59E-10	242.1	237.3	228	0.961
5	VH_N056A	587.1	1.59E+05	2.04E-04	1.28E-09	255.6	249.9	237.2	0.949
5	VH_N056K	569.3	1.39E+05	5.09E-04	3.67E-09	232.2	222.5	196.9	0.885
5	VH_N056Q	528.2	1.58E+05	1.97E-04	1.25E-09	231.2	226.5	215.3	0.951
5	VH_N056W	551.8	2.16E+05	1.42E-04	6.59E-10	253	253	243.5	0.962
5	VH_N056S	578.6	1.62E+05	2.31E-04	1.42E-09	254.7	249.4	235.4	0.944
5	VH_N056L	562.5	1.80E+05	1.53E-04	8.49E-10	252.4	249.7	239.8	0.960

Фиг. 28

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
5	VH_N056D	547.5	1.55E+05	1.41E-04	9.11E-10	245.3	239.6	230.9	0.964
5	VH_N056Y	566.6	1.85E+05	1.44E-04	7.78E-10	255.2	253.6	244	0.962
5	VH_N056H	598.7	1.83E+05	1.23E-04	6.74E-10	268	265.5	256.6	0.966
5	VH_N058A	594	1.67E+05	3.39E-04	2.03E-09	262.3	257.1	236.4	0.919
5	VH_N058L	581.7	1.52E+05	1.86E-04	1.23E-09	250.1	243.3	231.8	0.953
5	VH_N058D	528.4	1.49E+05	2.18E-04	1.46E-09	227.5	221.6	209.7	0.946
5	VH_N058Y	568.6	1.48E+05	7.03E-04	4.75E-09	242	233.3	197.5	0.847
5	VH_N058H	569.5	1.31E+05	1.20E-03	9.15E-09	233.9	219.6	166.1	0.756
5	VH_Y059A	192.3	1.88E+05	1.94E-04	1.03E-09	90	89.4	85	0.951
5	VH_Y059K	577.4	1.51E+05	2.14E-04	1.42E-09	247.6	241.2	228.5	0.947
5	VH_Y059Q	604.4	1.67E+05	2.01E-04	1.20E-09	268.4	263.5	250.2	0.950
5	VH_Y059W	587.3	1.61E+05	2.05E-04	1.27E-09	257.8	252.4	239.6	0.949
5	VH_Y059S	596.1	1.72E+05	1.87E-04	1.09E-09	267.1	263.3	250.8	0.953
5	VH_Y059L	598.9	1.67E+05	1.98E-04	1.18E-09	267	262.7	249.7	0.951
5	VH_Y059D	600.1	1.79E+05	1.71E-04	9.57E-10	275.3	272.3	260.5	0.957
5	VH_Y059H	609.9	1.67E+05	1.76E-04	1.05E-09	272	267.3	255.2	0.955
5	VH_N060A	618.5	1.76E+05	1.63E-04	9.24E-10	278.1	274.7	263.1	0.958

Фиг. 29

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
5	VH_N060K	613.1	1.67E+05	1.78E-04	1.06E-09	273.2	269	256.9	0.955
5	VH_N060Q	623.1	1.77E+05	1.53E-04	8.66E-10	281.5	278.2	267.1	0.960
5	VH_N060W	605.3	1.77E+05	1.53E-04	8.62E-10	273.6	270.6	259.9	0.960
5	VH_N060L	600.4	1.82E+05	1.38E-04	7.58E-10	272.5	270.1	260.2	0.963
5	VH_N060D	623.6	1.87E+05	1.62E-04	8.66E-10	287.8	285.5	273.5	0.958
5	VH_N060Y	622.3	1.81E+05	1.33E-04	7.33E-10	282.8	280.3	270.2	0.964
5	Parent clone	623.1	1.70E+05	1.66E-04	9.79E-10	278.3	274.1	262.4	0.957

5	VL_S034K	399.8	2.40E+04	3.73E-07	1.56E-11	5	0.9	3.3	3.667
5	VL_G050A	407.9	1.45E+05	1.86E-04	1.28E-09	172.8	167.2	159.4	0.953
5	VL_G050K	392.1	7.58E+04	6.76E-04	8.92E-09	121	99.4	84.9	0.854
5	VL_G050Q	403.2	9.54E+04	2.72E-04	2.85E-09	141.9	126.2	118.1	0.936
5	VL_G050W	393.6	7.54E+04	1.79E-04	2.38E-09	138.1	114.9	110	0.957
5	VL_G050S	401.2	1.35E+05	2.13E-04	1.58E-09	163.5	156.9	148.6	0.947
5	VL_Q024D	419	1.51E+05	1.46E-04	9.66E-10	181.1	176.8	170	0.962
5	VL_Q024S	390.5	1.46E+05	1.39E-04	9.52E-10	166.6	162.3	156.4	0.964
5	VL_Q024H	392.2	1.44E+05	1.44E-04	9.97E-10	166.3	161.5	155.5	0.963

Фиг. 30

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
6	VL_G025A	383.7	1.17E+05	1.64E-04	1.40E-09	154.6	145.5	139.7	0.960
6	VL_N030A	402.5	1.74E+05	2.95E-04	1.70E-09	177.4	175	162.5	0.929
6	VL_G050H	385.3	9.19E+04	2.67E-04	2.90E-09	141.6	126	118	0.937
6	VL_K051D	400.9	6.14E+04	5.79E-04	9.42E-09	151.1	114.4	100.2	0.876
6	VL_K051H	394.9	1.34E+05	9.78E-05	7.30E-10	171.4	165.4	161.1	0.974
6	VL_N052K	407.2	1.01E+05	1.92E-04	1.90E-09	156.9	142.2	135.7	0.954
6	VL_N052W	403	1.21E+05	2.75E-04	2.27E-09	162.7	153.2	143.2	0.935
6	VL_N052S	382.7	1.42E+05	1.81E-04	1.27E-09	163.3	158.5	151.3	0.955
6	VL_N052L	398	1.06E+05	1.75E-04	1.65E-09	161.9	148.3	142	0.958
6	VL_N052D	398.7	1.50E+05	1.43E-04	9.50E-10	176	172.1	165.7	0.963
6	VL_N052Y	410.3	1.30E+05	2.01E-04	1.55E-09	168.2	160.7	152.7	0.950
6	VL_N052H	413.5	1.27E+05	1.90E-04	1.49E-09	169.3	160.9	153.4	0.953
6	VL_N053A	411.7	1.36E+05	2.23E-04	1.64E-09	172.2	165.6	156.6	0.946
6	VL_N053K	398.1	1.14E+05	2.13E-04	1.88E-09	152.2	142.3	135	0.949
6	VL_N053Q	375.2	1.41E+05	1.93E-04	1.37E-09	159.3	154.6	147.1	0.951
6	VL_N053W	399.4	1.01E+05	3.18E-04	3.14E-09	148.4	134.9	125	0.927
6	VL_N053S	390.8	1.51E+05	1.71E-04	1.14E-09	167.7	164.3	157	0.956

Фиг. 31

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/с)	Kd (1/с)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
6	VL_N053L	411.2	1.32E+05	2.32E-04	1.76E-09	171.9	164.4	155.1	0.943
6	VL_N053D	418.1	1.64E+05	1.59E-04	9.69E-10	188.6	185.6	178.1	0.960
6	VL_N053H	391.1	1.26E+05	2.07E-04	1.65E-09	158.4	151.1	143.5	0.950
6	VL_R054A	401.5	1.45E+05	1.39E-04	9.54E-10	174	169.2	163	0.963
6	VL_R054K	428.1	1.46E+05	1.46E-04	9.99E-10	183.4	178	171.2	0.962
6	VL_R054Q	421.5	1.49E+05	1.33E-04	8.92E-10	182.9	178.2	172	0.965
6	VL_R054W	405.7	1.24E+05	1.18E-04	9.49E-10	165.7	157.6	152.6	0.968
6	VL_R054L	422.4	1.49E+05	1.26E-04	8.45E-10	184.6	179.6	173.6	0.967
6	VL_R054Y	405.2	1.42E+05	1.11E-04	7.84E-10	174.1	169.2	164.2	0.970
6	VL_R054H	413.7	1.45E+05	1.58E-04	1.09E-09	177	171.7	164.7	0.959
6	VL_P055A	395.2	1.37E+05	1.41E-04	1.03E-09	168.6	163.2	157.2	0.963
6	VL_P055K	418.4	1.22E+05	1.55E-04	1.27E-09	169.2	159.8	153.5	0.961
6	VL_P055L	392.7	1.40E+05	1.44E-04	1.03E-09	166.5	161.5	155.5	0.963
6	VL_P055D	412.4	1.41E+05	1.54E-04	1.09E-09	178	172.2	165.5	0.961
6	VL_P055Y	423.8	1.31E+05	1.59E-04	1.22E-09	175.1	167.1	160.3	0.959
6	VL_S056L	395.4	1.48E+05	1.38E-04	9.36E-09	169.6	165.6	159.6	0.964
6	VL_S056D	382.4	1.56E+05	1.40E-04	9.00E-10	168.5	165.5	159.4	0.963

Фиг. 32

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
6	VL_S056Y	417.4	1.41E+05	1.38E-04	9.79E-10	174.7	169.2	163	0.963
6	VL_S056W	372.2	1.36E+05	1.38E-04	1.02E-09	154.2	149.2	143.8	0.964
6	VL_S056H	428.9	1.45E+05	1.36E-04	9.39E-10	181.9	176.8	170.3	0.963
6	VL_S056K	413.5	1.38E+05	1.40E-04	1.02E-09	171.5	165.9	159.8	0.963
6	VL_Y031L	400.6	1.21E+05	2.56E-02	2.11E-07	106.1	63.5	6.4	0.101
6	VH_W035L	430.2	1.17E+05	1.15E-04	9.82E-10	151.6	142.6	138.1	0.968
6	VH_W035D	84.2	8.74E+04	5.11E-04	5.85E-09	27.7	24.3	21.6	0.889
6	VH_W035H	415.3	1.18E+05	1.93E-04	1.63E-09	162.4	153.1	145.7	0.952
6	VH_S035aA	427.8	1.48E+05	1.26E-04	8.48E-10	180.4	175.8	169.8	0.966
6	VH_S035aD	432.7	1.07E+05	9.84E-04	9.23E-09	167.4	151.1	120.2	0.795
6	VH_S035aY	405.1	4.28E+04	6.71E-07	1.57E-11	5.9	3.7	6.2	1.676
6	VH_S035aQ	393.7	1.58E+05	2.15E-02	1.36E-07	132	90.4	7	0.077
6	VH_S035aW	415.5	5.61E+04	2.71E-06	4.83E-11	4.7	3.5	5.7	1.629
6	VH_S035aH	415.5	9.64E+04	3.19E-02	3.31E-07	86.2	42	6.4	0.152
6	VH_S035aK	419.7	7.61E+04	7.25E-08	9.53E-13	7.3	7.4	7.5	1.014
6	VH_E050A	428.8	1.51E+05	3.53E-03	2.33E-08	177.7	165.1	74.2	0.449
6	VH_E050K	391.5	2.15E+05	2.74E-07	1.27E-12	3.7	3.8	5.8	1.526

Фиг. 33

Цикл №	Аминокислотная замена	Уровень захвата	Ka (1/c)	Kd (1/c)	KD (M)	Rmax (RU)	Раннее связывание	Позднее связывание	Позднее связывание/ Раннее связывание
6	VH_E050Q	440.4	1.56E+05	5.21E-03	3.33E-08	181.1	163.4	51.7	0.316
6	VH_E050W	434.5	1.59E+05	1.83E-04	1.15E-08	6.1	12.8	5.9	0.461
6	VH_T057A	424.4	1.50E+05	1.94E-04	1.29E-09	181.6	177.1	168.5	0.951
6	VH_T057K	418.5	1.31E+05	1.91E-04	1.46E-09	169.2	161.8	154.1	0.952
6	VH_T057Q	418.3	1.53E+05	1.30E-04	8.52E-10	180.9	177.3	171.1	0.965
6	VH_T057W	406.2	1.52E+05	1.33E-04	8.73E-10	175.6	172.2	166.1	0.965
6	VH_T057S	441.8	1.53E+05	1.55E-04	1.01E-09	190.6	186.3	178.7	0.959
6	VH_T057L	420.7	1.52E+05	1.64E-04	1.08E-09	181.9	177.9	170.2	0.957
6	VH_T057D	433.8	1.65E+05	1.06E-04	6.40E-10	195.2	192.6	187	0.971
6	VH_T057Y	423	1.51E+05	1.50E-04	9.96E-10	182	178.1	171.2	0.961
6	VH_T057H	417.9	1.45E+05	2.02E-04	1.39E-09	177.2	172.5	163.8	0.950
6	VH_N058K	408.4	1.24E+05	7.45E-04	6.01E-09	161.5	151.7	127.3	0.839
6	VH_N058Q	423	1.45E+05	1.11E-04	7.65E-10	180.7	176.1	170.7	0.969
6	VH_N058W	412.4	1.34E+05	4.73E-04	3.52E-09	171.3	164.4	146.8	0.893
6	VH_G098L	408.7	4.32E+04	5.30E-07	1.23E-11	6.1	3.8	6.6	1.737
6	Parent clone	434.6	1.50E+05	1.60E-04	1.07E-09	186.1	181.8	174.3	0.959

Фиг. 34А

АНТИТЕЛО	Тяжелая цепь	Легкая цепь
АНТИТЕЛО 4	Дикий тип (ДТ)	Дикий тип (ДТ)
АНТИТЕЛО 1	S54F	ДТ
АНТИТЕЛО 2	S54Y	ДТ
АНТИТЕЛО 3	S54W	ДТ
АНТИТЕЛО 6	N56W	ДТ
АНТИТЕЛО 7	S54F + N56F	ДТ
АНТИТЕЛО 8	S54Y + N56F	ДТ
АНТИТЕЛО 9	S54W + N56F	ДТ
АНТИТЕЛО 10	S54F + N56Y	ДТ
АНТИТЕЛО 11	S54Y + N56Y	ДТ
АНТИТЕЛО 12	S54W + N56Y	ДТ
АНТИТЕЛО 13	S54F + N56W	ДТ
АНТИТЕЛО 14	S54Y + N56W	ДТ
АНТИТЕЛО 15	S54W + N56W	ДТ
АНТИТЕЛО 16	ДТ	D92S
АНТИТЕЛО 20	S35aA	ДТ
АНТИТЕЛО 21	W35L	ДТ
АНТИТЕЛО 22	Y52W	ДТ
АНТИТЕЛО 23	N56H	ДТ
АНТИТЕЛО 24	N56L	ДТ
АНТИТЕЛО 25	T57D	ДТ
АНТИТЕЛО 26	N58Q	ДТ
АНТИТЕЛО 27	N60Y	ДТ
АНТИТЕЛО 29	ДТ	G50S
АНТИТЕЛО 30	ДТ	K51A
АНТИТЕЛО 31	ДТ	K51H

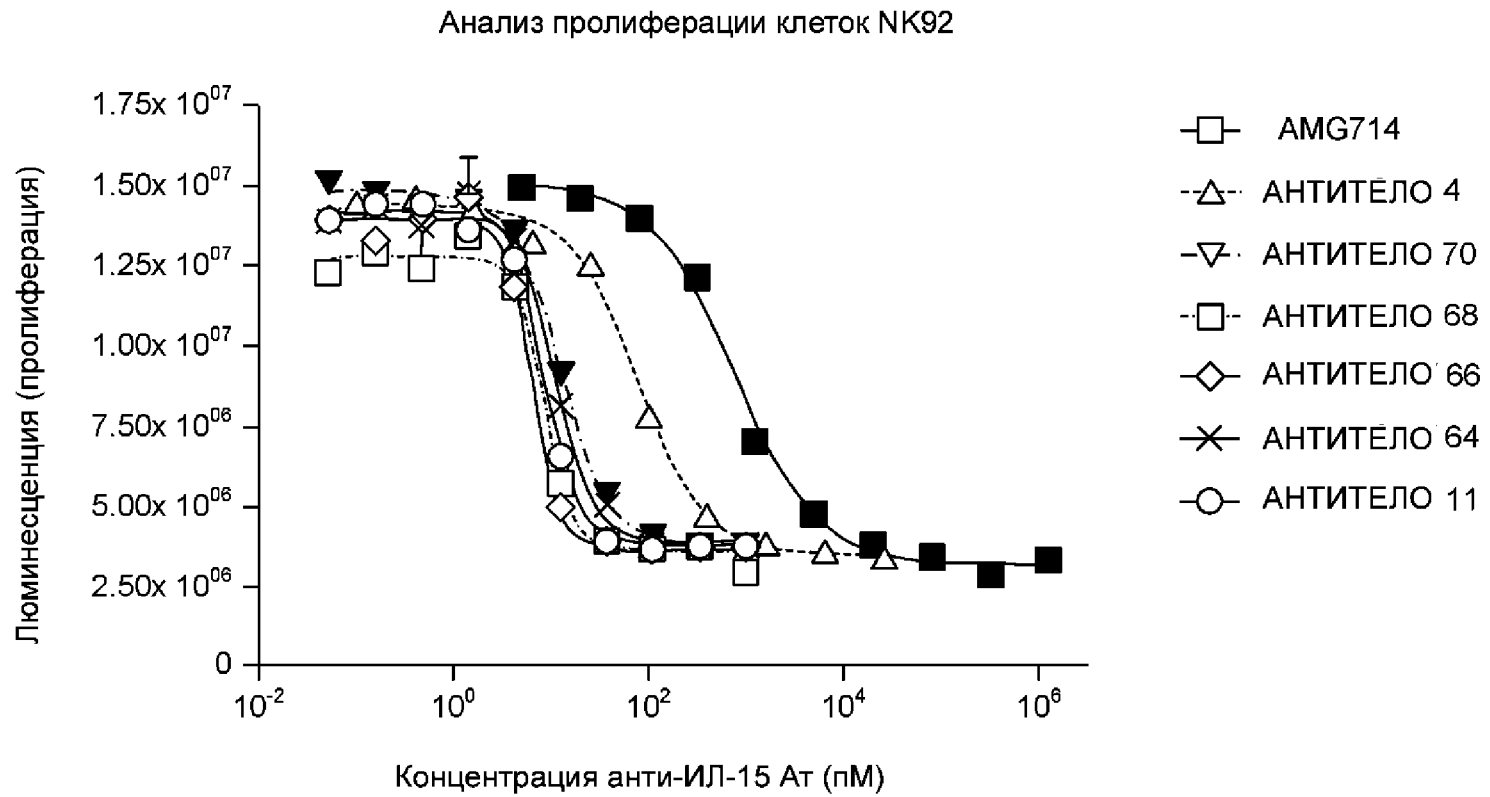
Фиг. 34В

АНТИТЕЛО	Тяжелая цепь	Легкая цепь
АНТИТЕЛО 32	ДТ	K51L
АНТИТЕЛО 33	ДТ	R54L
АНТИТЕЛО 34	ДТ	R54Q
АНТИТЕЛО 35	ДТ	R54Y
АНТИТЕЛО 36	Y102S	ДТ
АНТИТЕЛО 37	Y102L	ДТ
АНТИТЕЛО 38	Y102A	ДТ
АНТИТЕЛО 39	Y102H	ДТ
АНТИТЕЛО 40	S54F + N56W	K51H
АНТИТЕЛО 41	S54Y + N56W	K51H
АНТИТЕЛО 42	S54W + N56W	K51H
АНТИТЕЛО 43	S54F + N56W	R54Y
АНТИТЕЛО 44	S54Y + N56W	R54Y
АНТИТЕЛО 45	S54W + N56W	R54Y
АНТИТЕЛО 46	S54W+N60Y	ДТ
АНТИТЕЛО 47	N56W+N60Y	ДТ
АНТИТЕЛО 48	S54W+N56W+N60Y	ДТ
АНТИТЕЛО 49	ДТ	K51H + R54L
АНТИТЕЛО 50	ДТ	K51H + R54Y
АНТИТЕЛО 51	ДТ	N30S
АНТИТЕЛО 52	S54Y + N56W	N30S
АНТИТЕЛО 53	S54Y + N56Y	N30S
АНТИТЕЛО 54	ДТ	D92E
АНТИТЕЛО 55	S54Y + N56W	D92E
АНТИТЕЛО 56	S54Y + N56Y	D92E
АНТИТЕЛО 57	I82aS	ДТ
АНТИТЕЛО 58	S54Y + N56W + I82aS	ДТ
АНТИТЕЛО 59	I82aS	N30S
АНТИТЕЛО 60	S54Y + N56W + I82aS	N30S

Фиг. 34С

АНТИТЕЛО	Тяжелая цепь	Легкая цепь
АНТИТЕЛО 61	I82aS	D92E
АНТИТЕЛО 62	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
АНТИТЕЛО 63	S54Y + N56Y + I82aS	DT
АНТИТЕЛО 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S
АНТИТЕЛО 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
АНТИТЕЛО 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L
АНТИТЕЛО 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E
АНТИТЕЛО 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F
АНТИТЕЛО 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+92E
АНТИТЕЛО 70	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93L
АНТИТЕЛО 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93E
АНТИТЕЛО 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93F
АНТИТЕЛО 73	S54Y + N56Y	N30S
АНТИТЕЛО 74	S54Y + N56Y	D92E
АНТИТЕЛО 75	S54Y + N56Y	S93L
АНТИТЕЛО 76	S54Y + N56Y	S93E
АНТИТЕЛО 77	S54Y + N56Y	S93F
АНТИТЕЛО 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E
АНТИТЕЛО 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L
АНТИТЕЛО 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E
АНТИТЕЛО 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F

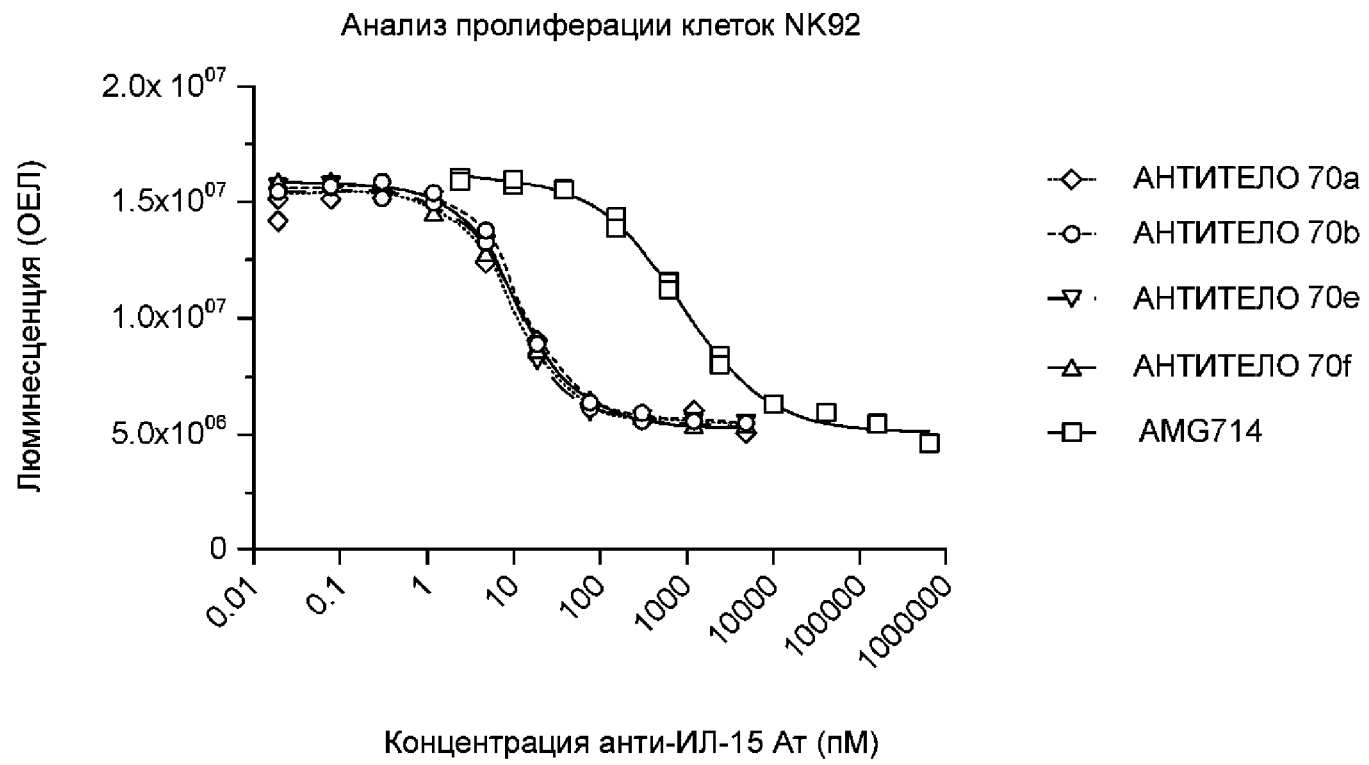
Фиг. 35



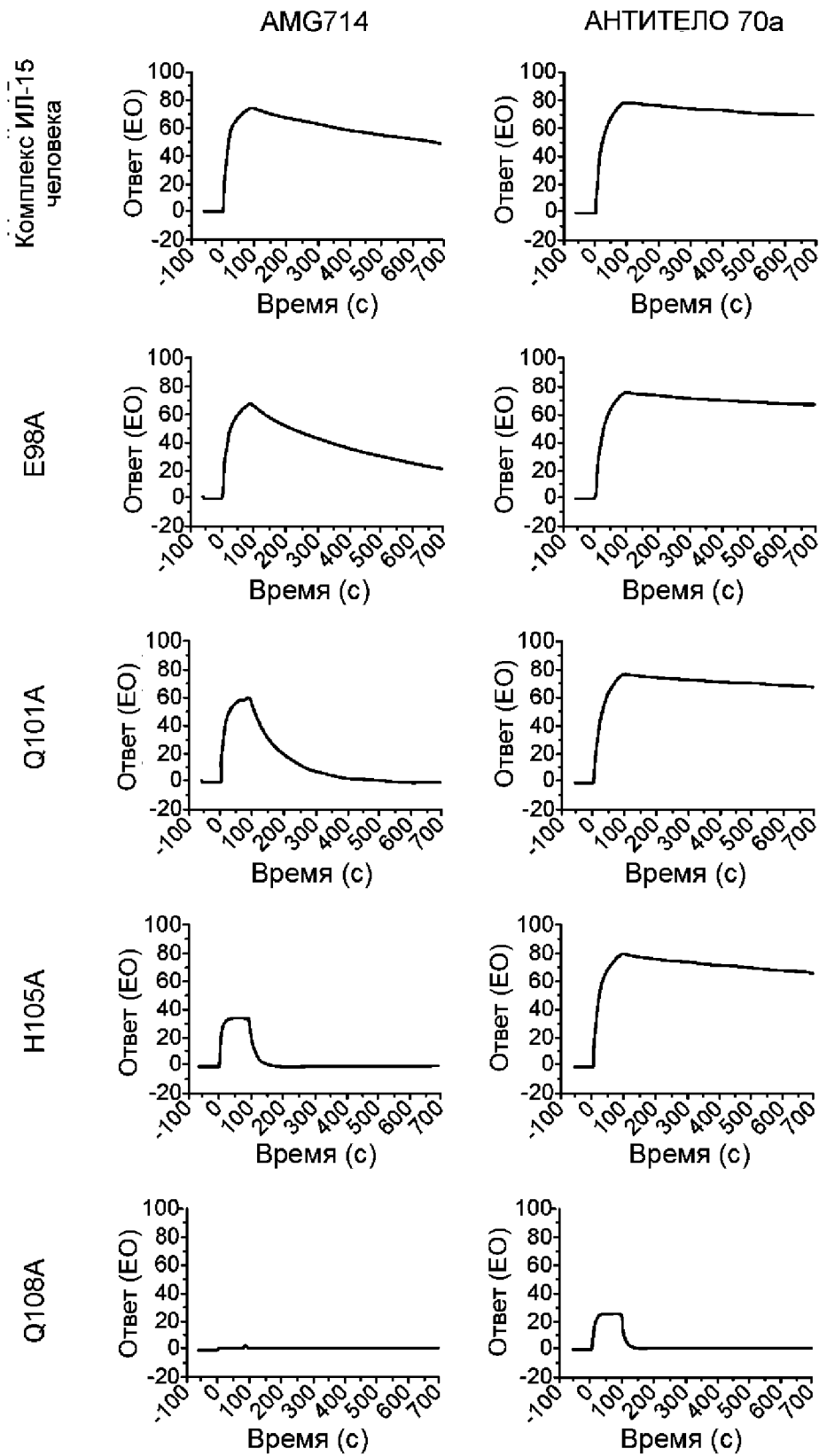
Фиг. 36

Образец	Лиганд	Ka (1/с)		Kd (1/с)		KD (нМ)	
Комплекс ИЛ-15 человека	АНТИТЕЛО 70a	2.52e+05	2.61e+05	3.47e-05	3.75e-05	0.133	0.149
	АНТИТЕЛО 70b	2.49e+05	2.54e+05	3.92e-05	3.89e-05	0.154	0.157
	АНТИТЕЛО 70e	2.37e+05	2.47e+05	4.31e-05	4.58e-05	0.174	0.193
	АНТИТЕЛО 70f	2.49e+05	2.60e+05	4.44e-05	4.32e-05	0.171	0.173
	АНТИТЕЛО 4	1.48e+05	1.50e+05	9.43e-05	9.31e-05	0.630	0.628
	AMG714	2.09e+05	2.14e+05	3.98e-04	3.80e-04	1.86	1.82

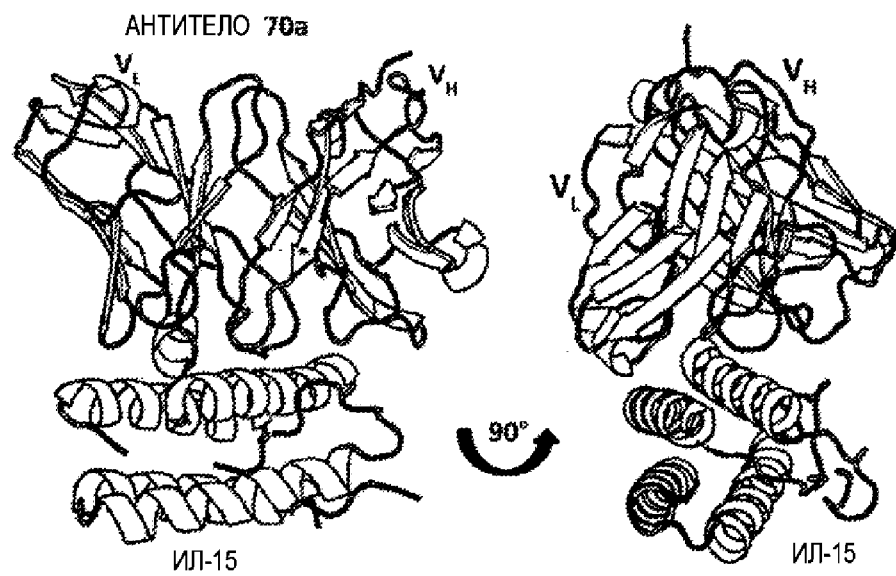
Фиг. 37



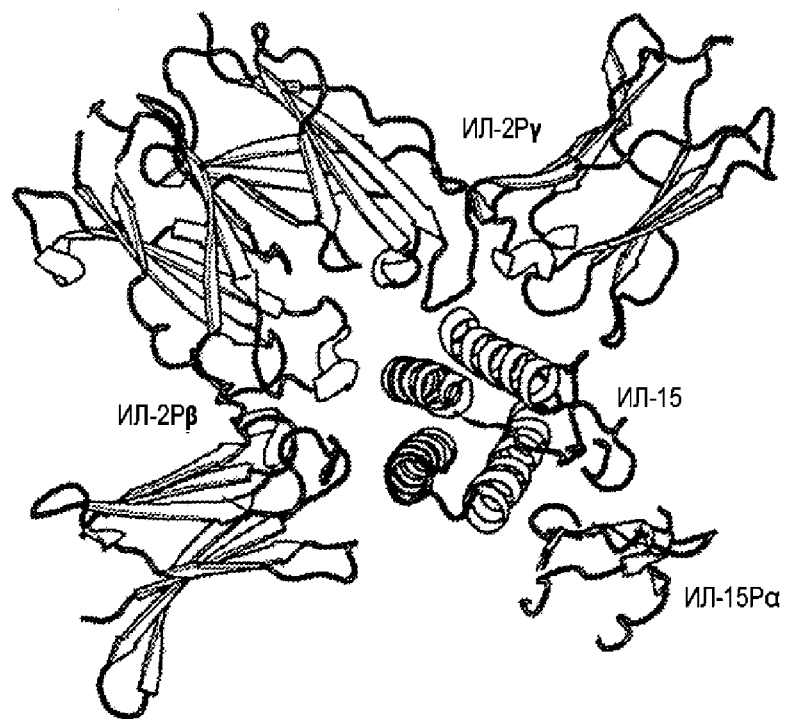
Фиг. 38



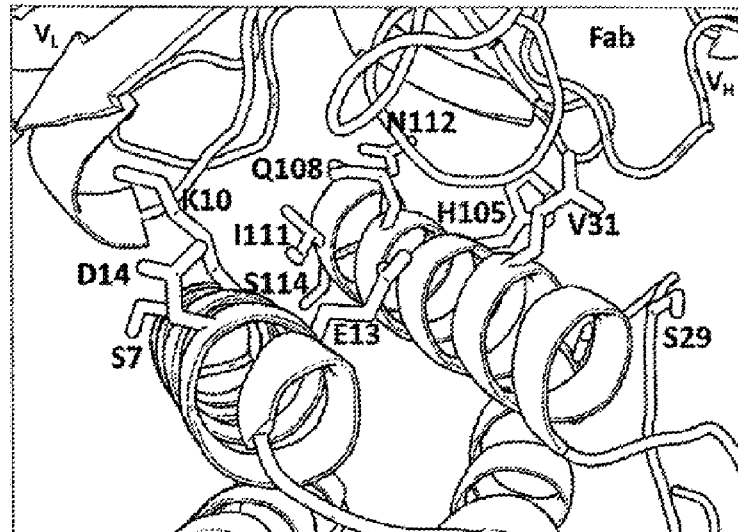
Фиг. 39А



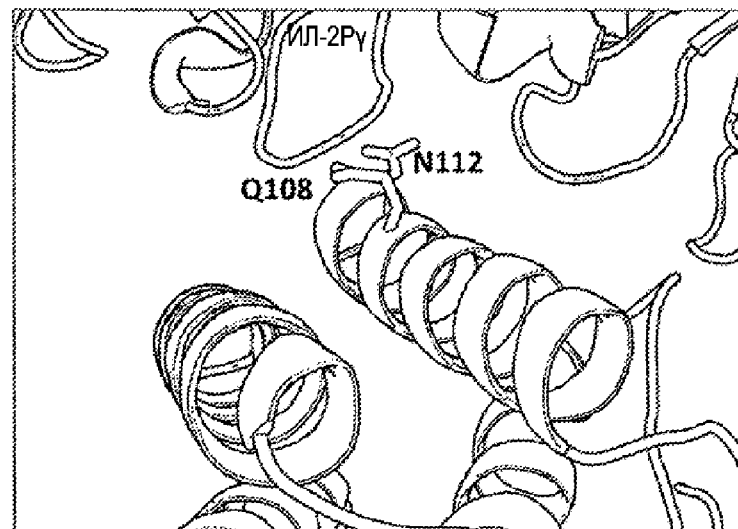
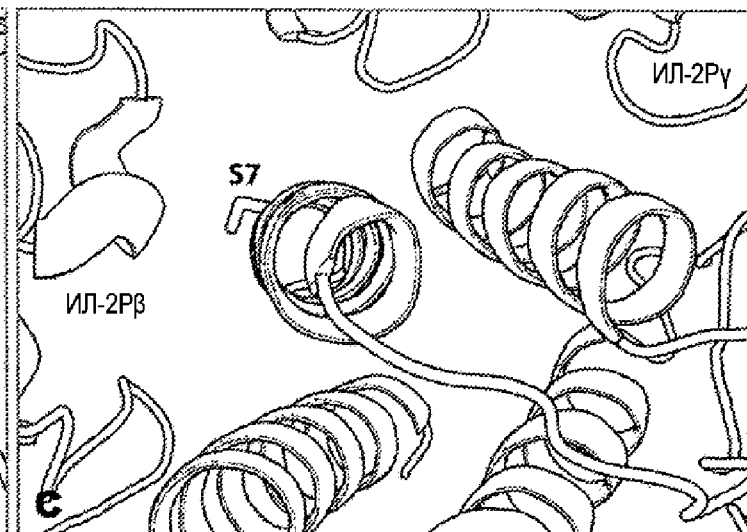
Фиг. 39В



Фиг. 39С

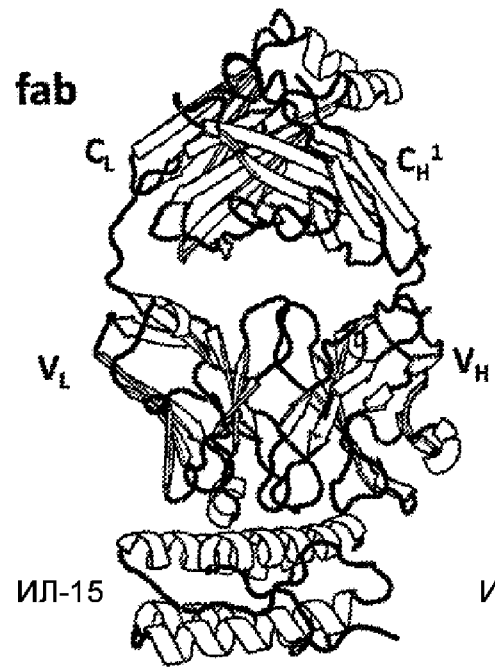


Фиг. 39Е

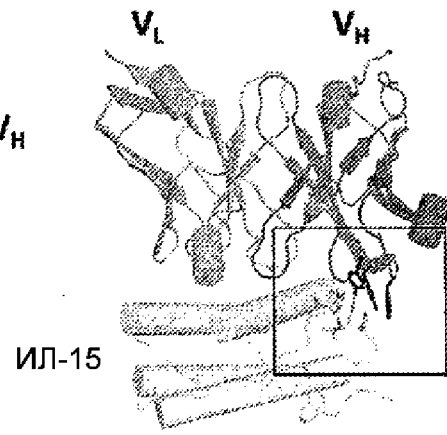


Фиг. 39D

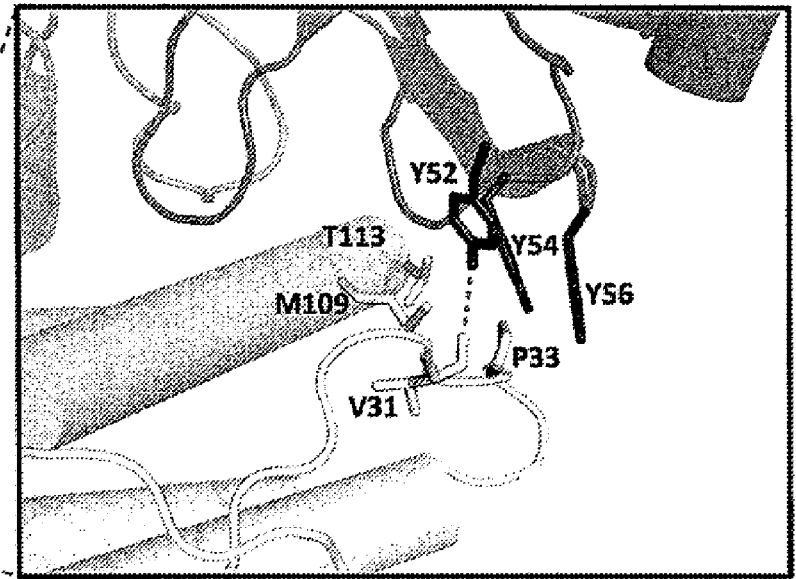
Фиг. 39F



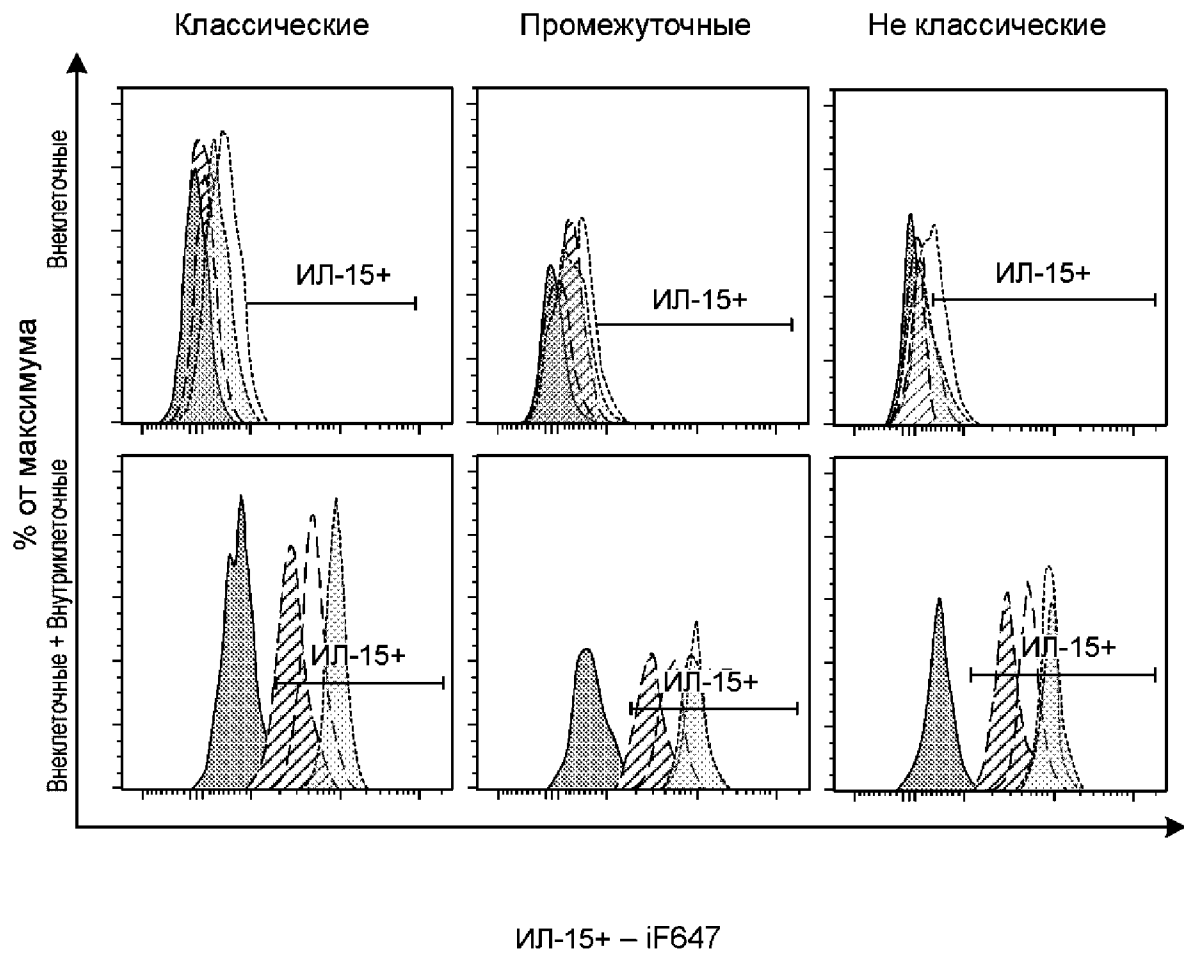
Фиг. 39G



Фиг. 39H



Фиг. 40



----- АНТИТЕЛО 70a

 АНТИТЕЛО 70e

 Изотип

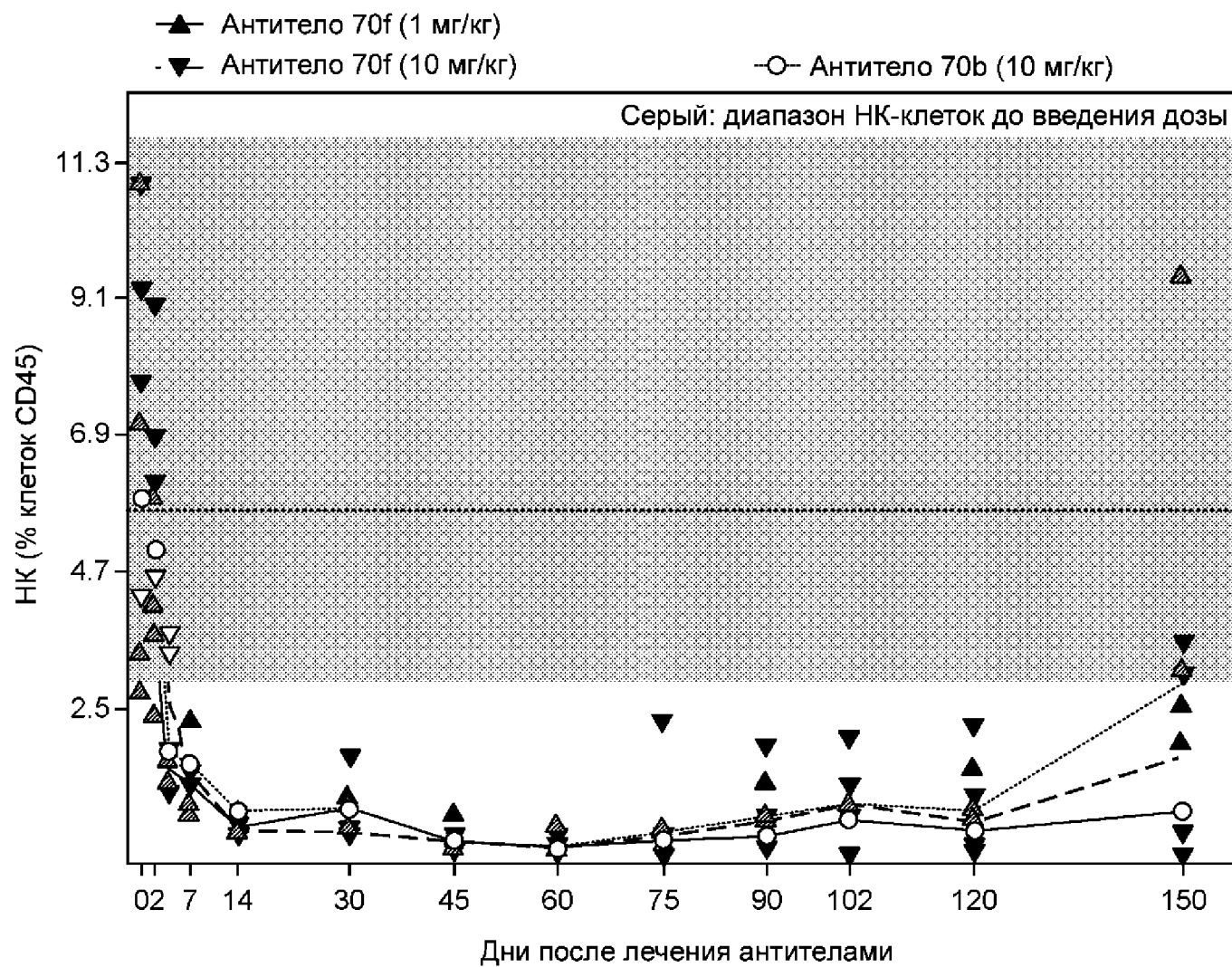
— — АНТИТЕЛО 70b

 АНТИТЕЛО 70f

Фиг. 41



Фиг. 42



Фиг. 43А

Н1	Н2	Н3
58	18 или 19	20
59	18 или 19	20
60	18 или 19	20
61	18 или 19	20
62	18 или 19	20
63	18 или 19	20
64	18 или 19	20
65	18 или 19	20
66	18 или 19	20
67	18 или 19	20
68	18 или 19	20
69	18 или 19	20
70	18 или 19	20
71	18 или 19	20
72	18 или 19	20
73	18 или 19	20
74	18 или 19	20
75	18 или 19	20
76	18 или 19	20
77	18 или 19	20
78	18 или 19	20
79	18 или 19	20
80	18 или 19	20
81	18 или 19	20
82	18 или 19	20
83	18 или 19	20
84	18 или 19	20
85	18 или 19	20
86	18 или 19	20
87	18 или 19	20
88	18 или 19	20
89	18 или 19	20
90	18 или 19	20
91	18 или 19	20
92	18 или 19	20
93	18 или 19	20
94	18 или 19	20
95	18 или 19	20
96	18 или 19	20
97	18 или 19	20
98	18 или 19	20

Н1	Н2	Н3
99	18 или 19	20
100	18 или 19	20
101	18 или 19	20
102	18 или 19	20
103	18 или 19	20
104	18 или 19	20
105	18 или 19	20
106	18 или 19	20
107	18 или 19	20
108	18 или 19	20
109	18 или 19	20
110	18 или 19	20
111	18 или 19	20
112	18 или 19	20
113	18 или 19	20
114	18 или 19	20
115	18 или 19	20
116	18 или 19	20
117	18 или 19	20
118	18 или 19	20
119	18 или 19	20
120	18 или 19	20
121	18 или 19	20
122	18 или 19	20
123	18 или 19	20
124	18 или 19	20
125	18 или 19	20
126	18 или 19	20
127	18 или 19	20
128	18 или 19	20
129	18 или 19	20
130	18 или 19	20
131	18 или 19	20
132	18 или 19	20
133	18 или 19	20
134	18 или 19	20
135	18 или 19	20

Фиг. 43В

H1	H2	H3
453	136	20
453	137	20
453	138	20
453	139	20
453	140	20
453	141	20
453	142	20
453	143	20
453	144	20
453	145	20
453	146	20
453	147	20
453	148	20
453	149	20
453	150	20
453	151	20
453	152	20
453	153	20
453	154	20
453	155	20
453	156	20
453	157	20
453	158	20
453	159	20
453	160	20
453	161	20
453	162	20
453	163	20
453	164	20
453	165	20
453	166	20

H1	H2	H3
453	167	20
453	168	20
453	169	20
453	170	20
453	171	20
453	172	20
453	173	20
453	174	20
453	175	20
453	176	20
453	177	20
453	178	20
453	179	20
453	180	20
453	181	20
453	182	20
453	183	20
453	184	20
453	185	20
453	186	20
453	187	20
453	188	20
453	189	20
453	190	20
453	191	20
453	192	20
453	193	20
453	194	20
453	195	20
453	196	20
453	197	20

H1	H2	H3
453	198	20
453	199	20
453	200	20
453	201	20
453	202	20
453	203	20
453	204	20
453	205	20
453	206	20
453	207	20
453	208	20
453	209	20
453	210	20
453	211	20
453	212	20
453	213	20
453	214	20
453	215	20
453	216	20
453	217	20
453	218	20
453	219	20
453	220	20
453	221	20
453	222	20
453	223	20
453	224	20
453	225	20
453	226	20

Фиг. 43С

Н1	Н2	Н3
453	18 или 19	227
453	18 или 19	228
453	18 или 19	229
453	18 или 19	230
453	18 или 19	231
453	18 или 19	232
453	18 или 19	233
453	18 или 19	234
453	18 или 19	235
453	18 или 19	236
453	18 или 19	237
453	18 или 19	238
453	18 или 19	239
453	18 или 19	240
453	18 или 19	241
453	18 или 19	242
453	18 или 19	243
453	18 или 19	244
453	18 или 19	245
453	18 или 19	246
453	18 или 19	247
453	18 или 19	248
453	18 или 19	249
453	18 или 19	250
453	18 или 19	251
453	18 или 19	252
453	18 или 19	253
453	18 или 19	254
453	18 или 19	255
453	18 или 19	256
453	18 или 19	257
453	18 или 19	258
453	18 или 19	259
453	18 или 19	260
453	18 или 19	261
453	18 или 19	262
453	18 или 19	263
453	18 или 19	264
453	18 или 19	265
453	18 или 19	266
453	18 или 19	267
453	18 или 19	268

Н1	Н2	Н3
453	18 или 19	269
453	18 или 19	270
453	18 или 19	271
453	18 или 19	272

Фиг. 44А

L1	L2	L3
273	28	30, 31, или 519
274	28	30, 31, или 519
275	28	30, 31, или 519
276	28	30, 31, или 519
277	28	30, 31, или 519
278	28	30, 31, или 519
279	28	30, 31, или 519
280	28	30, 31, или 519
281	28	30, 31, или 519
282	28	30, 31, или 519
283	28	30, 31, или 519
284	28	30, 31, или 519
285	28	30, 31, или 519
286	28	30, 31, или 519
287	28	30, 31, или 519
288	28	30, 31, или 519
289	28	30, 31, или 519
290	28	30, 31, или 519
291	28	30, 31, или 519
292	28	30, 31, или 519
293	28	30, 31, или 519
294	28	30, 31, или 519
295	28	30, 31, или 519
296	28	30, 31, или 519
297	28	30, 31, или 519
298	28	30, 31, или 519
299	28	30, 31, или 519
300	28	30, 31, или 519
301	28	30, 31, или 519
302	28	30, 31, или 519
303	28	30, 31, или 519
304	28	30, 31, или 519
305	28	30, 31, или 519
306	28	30, 31, или 519
307	28	30, 31, или 519
308	28	30, 31, или 519
309	28	30, 31, или 519
310	28	30, 31, или 519
311	28	30, 31, или 519
312	28	30, 31, или 519

L1	L2	L3
313	28	30, 31, или 519
314	28	30, 31, или 519
315	28	30, 31, или 519
316	28	30, 31, или 519
317	28	30, 31, или 519
318	28	30, 31, или 519
319	28	30, 31, или 519
320	28	30, 31, или 519
321	28	30, 31, или 519
322	28	30, 31, или 519
323	28	30, 31, или 519
324	28	30, 31, или 519
325	28	30, 31, или 519
326	28	30, 31, или 519
327	28	30, 31, или 519
328	28	30, 31, или 519
329	28	30, 31, или 519

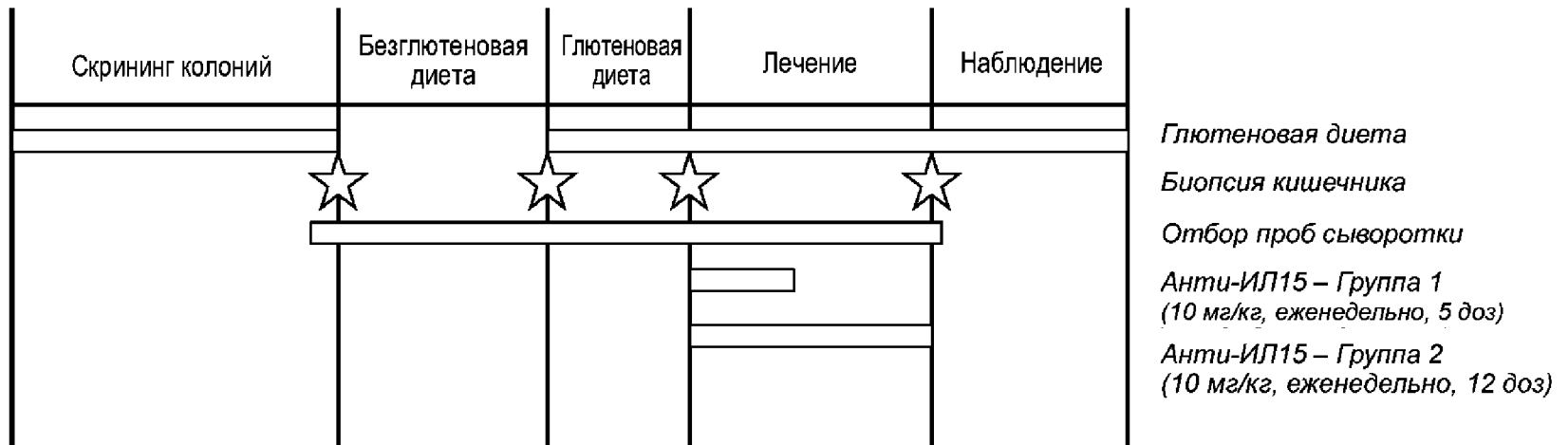
Фиг. 44С

L1	L2	L3
26 или 27	28	391
26 или 27	28	392
26 или 27	28	393
26 или 27	28	394
26 или 27	28	395
26 или 27	28	396
26 или 27	28	397
26 или 27	28	398
26 или 27	28	399
26 или 27	28	400
26 или 27	28	401
26 или 27	28	402
26 или 27	28	403
26 или 27	28	404
26 или 27	28	405
26 или 27	28	406
26 или 27	28	407
26 или 27	28	408
26 или 27	28	409
26 или 27	28	410
26 или 27	28	411
26 или 27	28	412
26 или 27	28	413
26 или 27	28	414
26 или 27	28	415
26 или 27	28	416
26 или 27	28	417
26 или 27	28	418
26 или 27	28	419
26 или 27	28	420
26 или 27	28	421
26 или 27	28	422
26 или 27	28	423
26 или 27	28	424
26 или 27	28	425
26 или 27	28	426
26 или 27	28	427
26 или 27	28	428
26 или 27	28	429
26 или 27	28	430

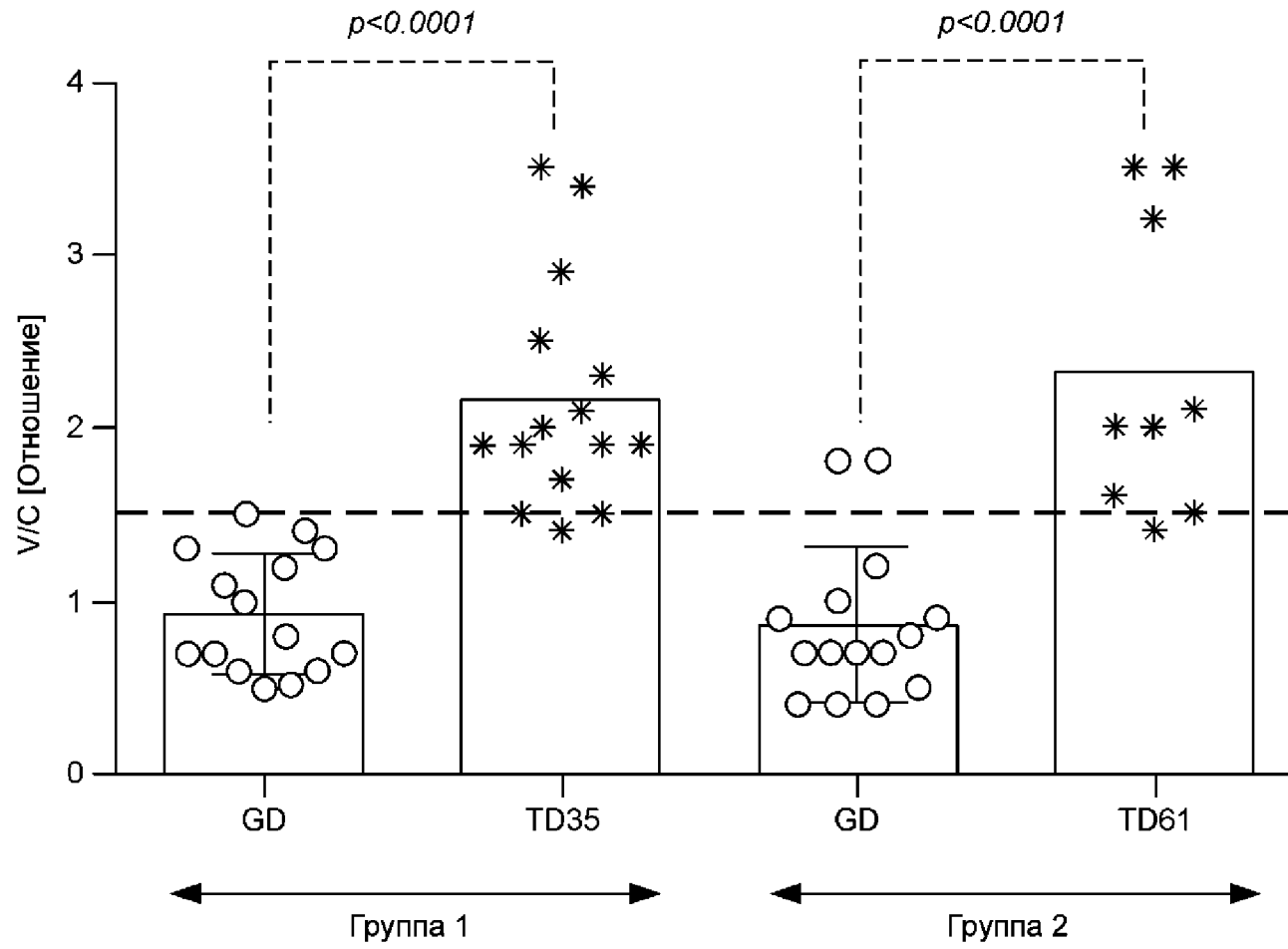
L1	L2	L3
26 или 27	28	431
26 или 27	28	432
26 или 27	28	433
26 или 27	28	434
26 или 27	28	435
26 или 27	28	436
26 или 27	28	437
26 или 27	28	438
26 или 27	28	439
26 или 27	28	440
26 или 27	28	441
26 или 27	28	442
26 или 27	28	443
26 или 27	28	444
26 или 27	28	445
26 или 27	28	446
26 или 27	28	447
26 или 27	28	448
26 или 27	28	449
26 или 27	28	450
26 или 27	28	451
26 или 27	28	452
26 или 27	28	453
26 или 27	28	454
26 или 27	28	455
26 или 27	28	456
26 или 27	28	457
26 или 27	28	458
26 или 27	28	459
26 или 27	28	460
26 или 27	28	461
26 или 27	28	462
26 или 27	28	463
26 или 27	28	464
26 или 27	28	465
26 или 27	28	466
26 или 27	28	467
26 или 27	28	468
26 или 27	28	469
26 или 27	28	470

L1	L2	L3
26 или 27	28	471
26 или 27	28	472
26 или 27	28	473
26 или 27	28	474

Фиг. 45А

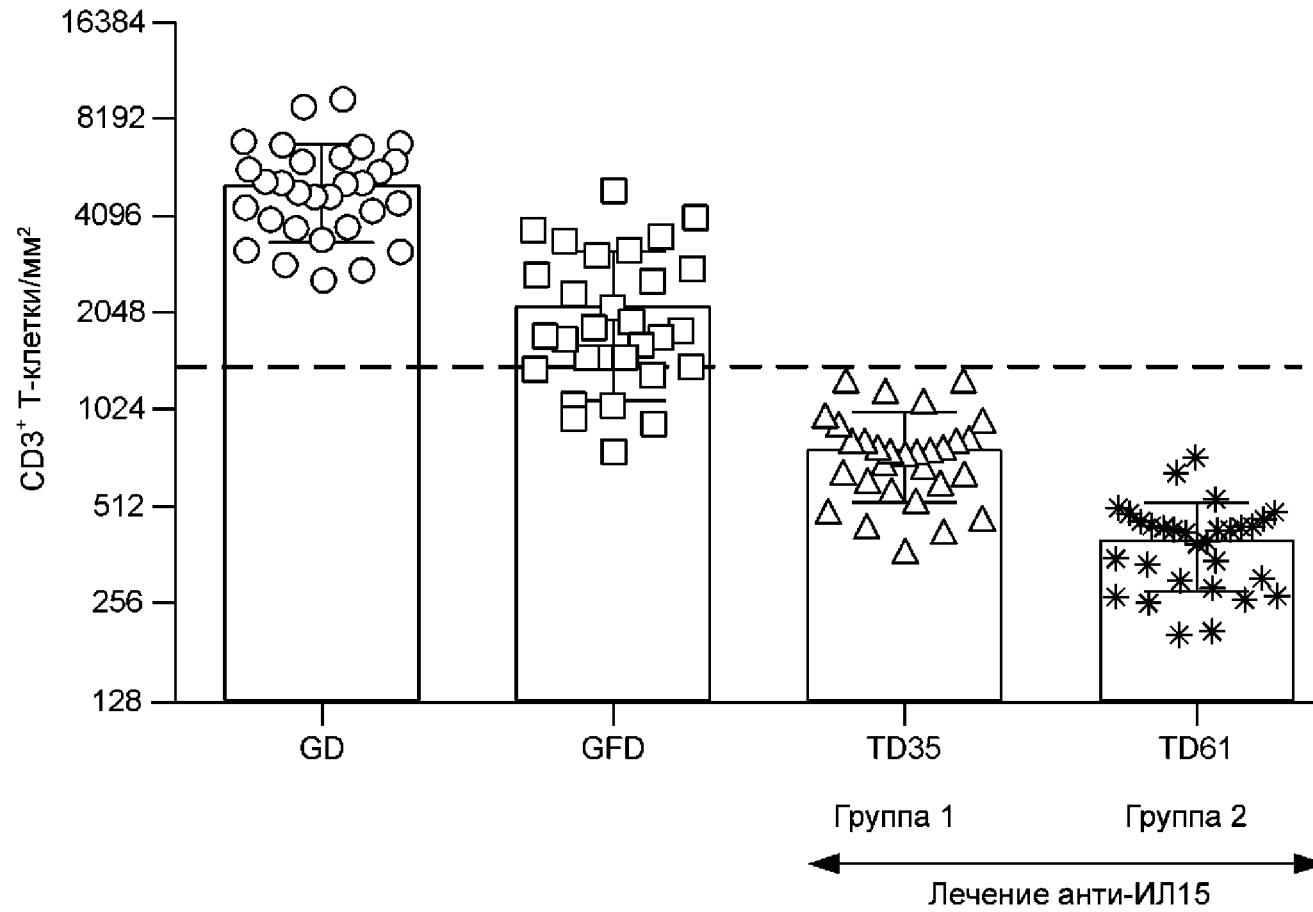


Фиг. 45В



Фиг. 45С

Подсчеты IEL



Фиг. 45D

