

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293021** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.09

(22) Дата подачи заявки
2021.04.22

(51) Int. Cl. *C07K 14/715* (2006.01)
C07K 14/735 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)

(54) МОЛЕКУЛЫ РЕЦЕПТОРОВ IL4/IL13 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

(31) 63/014,090; 63/014,573

(32) 2020.04.22; 2020.04.23

(33) US

(86) PCT/US2021/028679

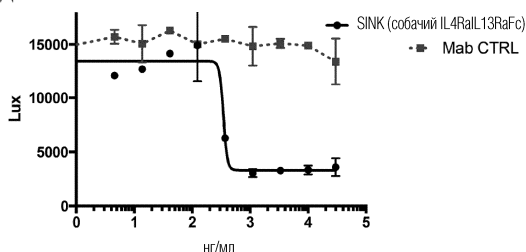
(87) WO 2021/216899 2021.10.28

(71) Заявитель:
КИНДРЕД БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Ли Шир Цзяньнь, Нгуйен Лам, Чу
Цини, Цянь Фон, Чинь Ричард,
Чжань Ханцзюнь (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к различным вариантам осуществления, относящимся к непрерывным полипептидам IL13R/IL4R и гетеродимерным белкам IL13R/IL4R животного-компаньона, которые связываются с IL13 и/или IL4, включая непрерывные полипептиды и гетеродимерные белки длительного действия. Такие гетеродимерные белки можно использовать в способах лечения состояний, индуцированных IL13 и/или IL4, у животного-компаньона, такого как представитель псовых, кошачьих и лошадиных.



A1

202293021

202293021

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576146EA/072

МОЛЕКУЛЫ РЕЦЕПТОРОВ IL4/IL13 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По этой заявке испрашивается приоритет временной заявки США № 63/014,090, поданной 22 апреля 2020 г., и временной заявки США № 63/014,573, поданной 23 апреля 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки для любых целей.

СПИСКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка подана вместе со списком последовательностей в электронном формате. Список последовательностей представлен в виде файла размером 614620 байт, озаглавленного 2021-04-22_01157-0033-00PCT_ST25.txt и созданного 22 апреля 2021 г. Информация в списке последовательностей, представленном в электронном формате, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Настоящее изобретение относится к непрерывным полипептидам и гетеродимерным белкам, содержащим фрагменты рецептора интерлейкина 4 и рецептора интерлейкина 13 животных-компаньонов, которые связываются с IL4 и/или IL13 животных-компаньонов, например, с собачим IL4 и собачим IL13, включая молекулы длительного действия с увеличенным периодом полувыведения из сыворотки. Настоящее изобретение также относится к способам применения непрерывных полипептидов и гетеродимерных белков, например, для лечения состояний, индуцированных IL4 и/или IL13, или снижения сигнальной активности IL4 и/или IL13 в клетках, например, животных-компаньонов, таких как псовые, кошачьи и лошадиные.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Интерлейкин 4 (IL4) представляет собой цитокин, способствующий дифференцировке наивных хелперных Т-клеток в клетки Th2. Интерлейкин 13 (IL13) оказывает аналогичное действие на иммунные клетки. Оба, IL4 и IL13, играют важную роль в опосредованных Т-клетками иммунных ответах, которые напрямую связаны с аллергией, например, атопическим дерматитом и астмой. Общеизвестно, что IL4 может формировать сигнальный комплекс с любым из альфа-субъединицы рецептора IL4 (IL4R) и γ с или IL4R и альфа-1-субъединицы рецептора IL13 (IL13R) гетеродимерных рецепторов. IL13 может образовывать сигнальный комплекс с гетеродимерными рецепторами IL4Ra и IL13Ra1. Внеклеточные домены IL4Ra или IL13Ra1 могут связываться с IL4 и/или IL13 и уменьшать свободные концентрации цитокинов, тем самым ослабляя клинические признаки и симптомы, ассоциированные с дерматитом, астмой и другими заболеваниями.

[0005] Животные-компаньоны, такие как кошки, собаки и лошади, страдают многими аллергическими заболеваниями, сходными с аллергическими заболеваниями человека, включая атопический дерматит и астму. Таким образом, остается потребность в

способах и соединениях, которые можно использовать специфически для связывания IL4 и/или IL13 животного-компаньона для лечения IL4/IL13-индуцированных состояний и для снижения сигнальной активности IL4/IL13.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вариант осуществления 1. Непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки и внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептид IL13R-приманки и/или полипептид IL4R получены от животных-компаньонов.

Вариант осуществления 2. Непрерывный полипептид по варианту осуществления 1, содержащий формулу (I): IL13Rd-L1-IL4R-L2-FP, формулу (II): IL4R-L1-IL13Rd-L2-FP, формулу (III): IL13Rd-L1-FP-L2-IL4R, формулу (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13Rd, формулу (V): FP-L1-IL13Rd-L2-IL4R, или формулу (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13Rd, где:

- a) IL13Rd представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки животного-компаньона,
- b) IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона,
- c) L1 представляет собой первый необязательный линкер,
- d) L2 представляет собой второй необязательный линкер, и
- e) FP представляет собой партнер по слиянию, такой как полипептид Fc IgG.

Вариант осуществления 3. Непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R и внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды IL13R и IL4R происходят от животного-компаньона, причем непрерывный полипептид содержит формулу (III): IL13R-L1-FP-L2-IL4R, формулу (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13R, формулу (V): FP-L1-IL13R-L2-IL4R, или формулу (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13R, где:

- a) IL13R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R животного-компаньона,
- b) IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона,
- c) L1 представляет собой первый необязательный линкер,
- d) L2 представляет собой второй необязательный линкер, и
- e) FP представляет собой партнер по слиянию, такой как полипептид Fc IgG.

Вариант осуществления 4. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 1-3, где непрерывный полипептид содержит вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенной сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

Вариант осуществления 5. Непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R и внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды IL13R и IL4R происходят от животного-компаньона, где непрерывный полипептид содержит вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с

неонатальным рецептором Fc (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

Вариант осуществления 6. Непрерывный полипептид по варианту осуществления 5, содержащий формулу (I): IL13R-L1-IL4R-L2-Fc, формулу (II): IL4R-L1-IL13R-L2-Fc, формулу (III): IL13R-L1-Fc-L2-IL4R, формулу (IV): IL4R-L1-Fc-L2-IL13R, формулу (V): Fc-L1-IL13R-L2-IL4R, или формулу (VI): Fc-L1-IL4R-L2-IL13R, где:

- а) IL13R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R животного-компаньона,
- б) IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона,
- с) L1 представляет собой первый необязательный линкер,
- д) L2 представляет собой второй необязательный линкер, и
- е) Fc представляет собой полипептид Fc IgG.

Вариант осуществления 7. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где непрерывный полипептид связывается с IL13 животного-компаньона с константой диссоциации (K_d), менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 8. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где непрерывный полипептид связывается с IL4 животного-компаньона с константой диссоциации (K_d), менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 9. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где непрерывный полипептид снижает передачу сигналов IL13 и/или IL4 у животного-компаньона.

Вариант осуществления 10. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где животное-компаньон является представителем псовых, кошачьих или лошадиных.

Вариант осуществления 11. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-10, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 85% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 12. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-11, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 90% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 13. Непрерывный полипептид по любому из вариантов

осуществления 3-12, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 95% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 14. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-13, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 15. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-14, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит цистеин в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 22, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 24 или соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 26.

Вариант осуществления 16. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-15, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит цистеин в положении 18 SEQ ID NO: 22, в положении 18 SEQ ID NO: 24, в положении 18 SEQ ID NO: 26, в положении 15 SEQ ID NO: 32, в положении 15 SEQ ID NO: 34 или в положении 15 SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 17. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-16, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 18. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 3-17, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 26.

Вариант осуществления 19. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 1, 2, 4 или 7-18, где внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169.

Вариант осуществления 20. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 85% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 21. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 90% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 22. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 95% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 23. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 24. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где внеклеточный домен полипептида IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 25. Непрерывный полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где внеклеточный домен полипептида IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 27.

Вариант осуществления 26. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 2-4 или 6-25, где каждый из L1 и L2, если присутствуют, независимо содержит аминокислотную последовательность, выбранную из G, GG, GGG, S, SS, SSS, GS, GSGS (SEQ ID NO: 151), GSGSGS (SEQ ID NO: 152), GGS, GGSGGS (SEQ ID NO: 153), GGSGGSGGS (SEQ ID NO: 154), GGGS (SEQ ID NO: 155), GGGSGGGS (SEQ ID NO: 156), GGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO: 157), GSS, GSSGSS (SEQ ID NO: 158), GSSGSSGSS (SEQ ID NO: 159), GGSS (SEQ ID NO: 160), GGSSGGSS (SEQ ID NO: 161) и GGSSGGSSGGSS (SEQ ID NO: 162).

Вариант осуществления 27. Непрерывный полипептид по любому из вариантов осуществления 2, 3 или 5-25, где непрерывный полипептид содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31.

Вариант осуществления 28. Гетеродимерный белок, содержащий:

а) первый непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один внеклеточный домен (ECD) IL13R-приманки и первый полипептид Fc, и

б) второй непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один ECD IL4R и второй полипептид Fc,

где ECD IL13R-приманки и/или ECD IL4R происходят от животного-компаньона.

Вариант осуществления 29. Гетеродимерный белок по варианту осуществления 28, где первый полипептид Fc и/или второй полипептид Fc представляет собой вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным Fc-

рецептором (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

Вариант осуществления 30. Гетеродимерный белок, содержащий:

а) первый непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один внеклеточный домен (ECD) IL13R и первый полипептид Fc, и

б) второй непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один ECD IL4R и второй полипептид Fc,

где ECD IL13R и/или ECD IL4R происходят от животного-компаньона, и где первый полипептид Fc и/или второй полипептид Fc представляют собой вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

Вариант осуществления 31. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-30, где первый непрерывный полипептид и/или второй непрерывный полипептид содержит один, два, три или четыре ECD IL4R и/или один, два, три или четыре ECD IL13R или ECD IL13R-приманки.

Вариант осуществления 32. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-31, где первый непрерывный полипептид и/или второй непрерывный полипептид дополнительно содержит по меньшей мере один партнер по связыванию, отличный от ECD IL4R, ECD IL13R или ECD IL13R-приманки.

Вариант осуществления 33. Гетеродимерный белок по варианту осуществления 32, где по меньшей мере один партнер по связыванию содержит IL5, IL6, IL17, IL22, IL31, LFA-1, TNF- α , TSLP и/или IgE.

Вариант осуществления 34. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-33, где гетеродимерный белок связывается с IL13 и/или IL4 с константой диссоциации (K_d), менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии.

Вариант осуществления 35. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-34, где гетеродимерный белок снижает передачу сигналов IL13 и/или IL4 у животного-компаньона.

Вариант осуществления 36. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-35, где животное-компаньон является представителем псовых, кошачьих или лошадиных.

Вариант осуществления 37. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 30-36, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL13R является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO:

36.

Вариант осуществления 38. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 30-37, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL13R содержит цистеин в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 22, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 24 или соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 26.

Вариант осуществления 39. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 30-38, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL13R содержит цистеин в положении 18 SEQ ID NO: 22, в положении 18 SEQ ID NO: 24, в положении 18 SEQ ID NO: 26, в положении 15 SEQ ID NO: 32, в положении 15 SEQ ID NO: 34 или в положении 15 SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 40. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 30-39, где по меньшей мере один ECD IL13R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 36.

Вариант осуществления 41. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28, 29 или 31-36, где внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169.

Вариант осуществления 42. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-41, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL4R является на по меньшей мере на 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 43. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-42, где по меньшей мере один ECD IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 37.

Вариант осуществления 44. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-43, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит мутацию «выступ».

Воплощение 45. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-44, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит мутацию «впадина».

Вариант осуществления 46. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-45, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 38, положению 137 SEQ ID NO: 39, положению 137 SEQ ID NO: 40 или положению

138 SEQ ID NO: 41; и/или

b) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

c) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52, или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 47. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-46, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

a) триптофан в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 38, положению 137 SEQ ID NO: 39, положению 137 SEQ ID NO: 40 или положению 138 SEQ ID NO: 41; и/или

b) триптофан в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

c) триптофан в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 48. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-47, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

a) аминокислотную замену в положении 138 SEQ ID NO: 38, положении 137 SEQ ID NO: 39, положении 137 SEQ ID NO: 40 или положении 138 SEQ ID NO: 41; и/или

b) аминокислотную замену в положении 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

c) аминокислотную замену в положении 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 49. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-48, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

a) триптофан в положении 138 SEQ ID NO: 38, положении 137 SEQ ID NO: 39, положении 137 SEQ ID NO: 40 или положении 138 SEQ ID NO: 41; и/или

b) триптофан в положении 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

c) триптофан в положении 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 50. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-49, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

a) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140, и/или положению 181 SEQ ID NO: 38, положению 137 и/или положению 139, и/или положению 180 SEQ ID NO: 39, положению 137 и/или положению 139, и/или положению 180 SEQ ID NO: 40, или положению 138 и/или положению 140, и/или положению 181 SEQ ID NO: 41; и/или

b) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 и/или

положению 156, и/или положению 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 и/или положению 132, и/или положению 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 51. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-50, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или треонин в положении, соответствующем положению 181 SEQ ID NO: 38, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139, и/или треонин в положении, соответствующем положению 180 SEQ ID NO: 39, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем в положении 139, и/или треонин в положении, соответствующем положению 180 SEQ ID NO: 40, или серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или треонин в положении, соответствующем положению 181 SEQ ID NO: 41; и/или

б) серин в положении, соответствующем положению 154, и/или аланин в положении, соответствующем положению 156, и/или треонин в положении, соответствующем положению 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) серин в положении, соответствующем положению 130, и/или аланин в положении, соответствующем положению 132, и/или треонин в положении, соответствующем положению 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 52. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-51, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140, и/или положении 181 SEQ ID NO: 38, положении 137 и/или положении 139 и/или положении 180 SEQ ID NO: 39, положении 137 и/или положении 139, и/или положении 180 SEQ ID NO: 40, или положении 138 и/или положении 140, и/или положении 181 SEQ ID NO: 41; и/или

б) аминокислотную замену в положении 154 и/или положении 156, и/или положении 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) аминокислотную замену в положении 130 и/или положении 132, и/или положении 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 53. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-52, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) серин в положении 138 и/или аланин в положении 140, и/или треонин в положении 181 SEQ ID NO: 38, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139, и/или треонин в положении 180 SEQ ID NO: 39, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 и/или треонин в положении 180 SEQ ID NO: 40, или серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 и/или треонин в положении 181 SEQ ID NO: 41; и/или

б) серин в положении 154 и/или аланин в положении 156, и/или треонин в положении 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) серин в положении 130 и/или аланин в положении 132, и/или треонин в положении 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

Вариант осуществления 54. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-53, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101.

Вариант осуществления 55. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-54, где первый непрерывный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111 или SEQ ID NO: 113.

Вариант осуществления 56. Гетеродимерный белок по любому из вариантов осуществления 28-55, где второй непрерывный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110 или SEQ ID NO: 112.

Вариант осуществления 57. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, где вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn со сродством, превышающим сродство полипептида Fc IgG дикого типа, измеренным с помощью биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого способа измерения белок-белкового взаимодействия, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например, при pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,2, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0, pH приблизительно 6,2 или pH приблизительно 6,5.

Вариант осуществления 58. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок

по любому из предшествующих вариантов осуществления, где вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn с константой диссоциации (K_d), менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого способа измерения белок-белкового взаимодействия, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например, при pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0 или pH приблизительно 6,5.

Вариант осуществления 59. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, где непрерывный полипептид или гетеродимерный белок имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки относительно непрерывного полипептида или гетеродимерного белка, содержащего полипептид Fc дикого типа.

Вариант осуществления 60. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, где вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, и где непрерывный полипептид или гетеродимерный белок имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки крови относительно непрерывного полипептида или гетеродимерного белка, содержащего полипептид Fc дикого типа.

Вариант осуществления 61. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, где вариант полипептида Fc IgG содержит:

а) тирозин или фенилаланин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

б) тирозин в положении, соответствующем положению 82 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

с) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

д) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

е) тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: NO: 46, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

ф) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41;

г) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41; или

h) тирозин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: или SEQ ID NO: 41.

Вариант осуществления 62. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, где вариант полипептида Fc IgG содержит:

а) тирозин или фенилаланин в положении 23 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

б) тирозин в положении 82 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

с) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

д) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

е) тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

ф) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41;

г) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41; или

h) тирозин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41.

Вариант осуществления 63. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, где вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117,

SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 или SEQ ID NO: 129.

Вариант осуществления 64. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из предшествующих вариантов осуществления, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 или SEQ ID NO: 183.

Вариант осуществления 65. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 или SEQ ID NO: 183.

Вариант осуществления 66. Непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления, где непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид являются сialiрированными.

Вариант осуществления 67. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из предшествующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 68. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по варианту осуществления 67.

Вариант осуществления 69. Клетка-хозяин, экспрессирующая непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из вариантов осуществления 1-66.

Вариант осуществления 70. Способ, включающий культивирование клетки-хозяина по варианту осуществления 68 или 69 и выделение полипептида, непрерывного полипептида, первого непрерывного полипептида, второго непрерывного полипептида или первого непрерывного полипептида и второго непрерывного полипептида.

Вариант осуществления 71. Фармацевтическая композиция, содержащая непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из вариантов осуществления 1-66 и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 72. Способ лечения животного-компаньона, страдающего состоянием, индуцированным IL13 и/или IL4, включающий введение животному-

компаньону терапевтически эффективного количества непрерывного полипептида, гетеродимерного белка или полипептида по любому из вариантов осуществления 1-66 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 71.

Вариант осуществления 73. Способ по варианту осуществления 72, где животное-компаньон является представителем псовых, кошачьих или лошадиных.

Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 72 или 73, где состояние, индуцированное IL13 и/или IL4, представляет собой зудящее или аллергическое состояние, такое как атопический дерматит, зуд, астма, псориаз, склеродермия или экзема.

Вариант осуществления 75. Способ по любому из вариантов осуществления 72-74, где непрерывный полипептид, гетеродимерный белок, полипептид или фармацевтическую композицию вводят парентерально.

Вариант осуществления 76. Способ по любому из вариантов осуществления 72-75, где гетеродимерный белок или фармацевтическую композицию вводят внутримышечным путем, внутрибрюшинным путем, интрацереброспинальным путем, подкожным путем, внутриартериальным путем, интрасиновиальным путем, интратекальным путем или путем ингаляции.

Вариант осуществления 77. Способ по любому из вариантов осуществления 72-76, где способ дополнительно включает введение ингибитора Jak, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ или ингибитора MAPK.

Вариант осуществления 78. Способ по любому из вариантов осуществления 62-77, где способ дополнительно включает введение одного или более антител, выбранных из анти-IL17 антитела, анти-IL31 антитела, анти-TNF α антитела, анти-CD20 антитела, анти-CD19 антитела, анти-CD25 антитела, анти-IL4 антитела, анти-IL13 антитела, анти-IL23 антитела, анти-IgE антитела, анти-CD11 α антитела, анти-IL6R антитела, антитела к α 4-интергину, анти-IL12 антитела, анти-IL1 β антитела, анти-IL5 антитела, анти-IL5R антитела, анти-IL22 антитела, анти-IL22R антитела, анти-IL33 антитела, анти-IL33R антитела, анти-TSLP антитела, анти-TSLPR антитела и анти-BlyS антитела.

Вариант осуществления 79. Способ снижения сигнальной активности IL13 и/или IL4 в клетке, включающий воздействие на клетку непрерывного полипептида, гетеродимерного белка или полипептида по любому из вариантов осуществления 1-66 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 71 в условиях, допускающих связывание гетеродимерного белка с IL13 и/или IL4, тем самым (а) уменьшая связывание IL/4 и/или IL13 с нативным рецептором IL13 и/или нативным рецептором IL4 и уменьшая сигнализацию, опосредованную IL13 и/или IL4.

Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, где клетку подвергают воздействию гетеродимерного белка или фармацевтической композиции *ex vivo*.

Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 79, где клетку подвергают воздействию гетеродимерного белка или фармацевтической композиции *in*

vivo.

Вариант осуществления 82. Способ по любому из вариантов осуществления 79-81, где клетка представляет собой собачью клетку, кошачью клетку или лошадиную клетку.

Вариант осуществления 83. Способ детекции IL13 или IL4 в образце животного-компаньона, включающий приведение образца в контакт с непрерывным полипептидом, гетеродимерным белком или полипептидом по любому из вариантов осуществления 1-66 или фармацевтической композицией по варианту осуществления 71 в условиях, допускающих связывание гетеродимерного белка с IL13 и/или IL4, и определение, образуется ли в образце комплекс между гетеродимерным белком и IL13 и/или IL4.

Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 83, где образец представляет собой биологический образец, полученный от представителя псовых, кошачьих или лошадиных.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0006] Фиг. 1 представляет собой график последовательного связывания собачьего IL4RECD-IL13RECD-Fc с собачьим IL4 и IL13 или собачьим IL13 и IL4 при использовании концентраций 30 мкг/мл IL4 и IL13 в PBS.

[0007] Фиг. 2 представляет собой график последовательного связывания собачьего IL13RECD-IL4RECD-Fc с собачьим IL4 и IL13 или собачьим IL13 и IL4 при использовании концентраций 30 мкг/мл IL4 и IL13 в PBS.

[0008] Фиг. 3 представляет собой график нейтрализации активности собачьего IL4 собачьим IL4RECD-IL13RECD-Fc в анализе пролиферации клеток TF1. В анализе использовали собачий IL4 (50 нг/мл или 3,85 нМ).

[0009] На фиг. 4 показана полученная с помощью Biacore сенсограмма различных концентраций собачьего FcRn (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ), связывающегося с полипептидом Fc собачьего IgG-B дикого типа.

[0010] На фиг. 5 показана полученная с помощью Biacore сенсограмма различных концентраций собачьего FcRn (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ), связывающегося с вариантом L(23)Y полипептида Fc собачьего IgG-B.

[0011] На фиг. 6 показана полученная с помощью Biacore сенсограмма различных концентраций собачьего FcRn (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ), связывающегося с вариантом L(23)F полипептида Fc собачьего IgG-B.

[0012] На фиг. 7 показана полученная с помощью Biacore сенсограмма различных концентраций собачьего FcRn (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ), связывающегося с вариантом L(23)M полипептида Fc собачьего IgG-B.

[0013] На фиг. 8 показана полученная с помощью Biacore сенсограмма различных концентраций собачьего FcRn (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ), связывающегося с вариантом YTE полипептида Fc собачьего IgG-B.

[0014] Фиг. 9 представляет собой полученную с помощью OctetRed сенсограмму химерного антитела F00, несущего вариант Fc собачьего IgG-A (A), и химерного антитела F00, несущего вариант Fc собачьего IgG-D (B), связывающихся с собачьим FcRn, по

сравнению с химерным вариантом Fc собачьего IgG-A без мутации Phe (C) и химерным вариантом Fc собачьего IgG-D без мутации Phe (D).

[0015] На фиг. 10 показаны профили фармакокинетики в сыворотке для химерного варианта антитела F00 собачьего IgG-A («F00 IgG-A»; n=2) и химерного варианта собачьего IgG-A без мутации Phe («IgG-A»; n=2) после подкожного введения крысам в дозе 2 мг/кг.

[0016] На фиг. 11 представлена полученная с помощью OctetRed сенсограмма химерных антител, несущих варианты Fc собачьего IgG-B (0Y0, 0YH, 0YY или 00Y), которые связываются с собачьим FcRn, по сравнению с химерным антителом собачьего IgG-B дикого типа.

[0017] Фиг. 12 представляет собой диаграмму, на которой показан нормализованный по времени процент антител, полученных в результате фармакокинетического исследования in vivo на собаке, как описано в примере 13.

ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0018] В Таблице 1 представлен список некоторых последовательностей, упомянутых в настоящем описании.

Таблица 1: Описание некоторых последовательностей		
SEQ ID NO:	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	ОПИСАНИЕ
1	MGLTSQLIPTLVCLLALTSTFVHGHNFNITKEIKMLNILTA RNDSCMELTVDVFTAPKNTSDKEIFCRAATVLRQIYTHNCS NRYLRGLYRNLSMANKTCSMNEIKKSTLKDFLERLKVIM QKKYYRH	Canis lupus предшественник интерлейкина-4
2	MDLTSQLIPALVCLLAFTSTFVHGQNFNNTLKEIKTLNILTA RNDSCMELTMDVLAAPKNTSDKEIFCRATTVLRQIYTHHN CSTKFLKGLDRNLSSMANRTCSVNEVKKCTLKDFLERLKA IMQKKYSKH	Felis catus предшественник интерлейкина-4
3	MGLTYQLIPALVCLLACTSNFIQGCKYDITLQEIIKTLNNT DGKGKNSCMELTVADAFAGPKNTDGKEICRAAKVLQQLY KRHDRSLIKECLSGLDRLKGMANGTCCTVNEAKKSTLK DFLERLKTIMKEKYSKC	Equus caballus предшественник интерлейкина-4
4	MALWLTVVIALTCLGGLASPSVTPSPTLKELIEELVNITQN QASLCNGSMVWSVNLTAGMYCAALESINVSDCSAIQRTQ RMLKALCSQKPAAGQISSERSRDTKIEVIQLVKNLLTYVRG VYRHGNFR	Canis lupus предшественник интерлейкина-13
5	MWFLDSTRQSGDQGRRHTWPIKATARGQGHKPLSLGQP TCPLLAPPVLALGSMALWLTVVIALTCLGGLASPGPHSRRE LKELIEELVNITQNQVSLCNGSMVWSVNLTGMYCAALES LINVSDCTAIQRTQRMLKALCTQKPSAGQTASERSRDTKIE VIQLVKNLLNHLRRNFRHGNFK	Felis catus предшественник интерлейкина-13
6	MALWLTAVIALACLGLASPAPLPSSMALKELIKELVNITQ NQAPLCNGSMVWSVNLTADTYCRALESLSNVSTCSAIQNT	Equus caballus

	RKMLTKLCPHQLSAGQVSSERARDTKIEVIVLVKDLLKNL RKIFHGGKHVDA	предшественник интерлейкина-13
7	MGR LCSGLTFPV SCLVLVWVASSGSVKVLHEPSCFSDYIST SVCQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENRE DSVCVC SMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLWSGSFQPSK HVKPRTPGNLT VHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELTY MVNVSN DNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYS ARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPWEQHLPLGVS ISCLVILAICLSCYFSIIKIKKGWWDQIPNPAHSPLVAIVIQDS QVSLWGKRSRGQEP AKCPHWKTCLTKLLPCLLEHGLGREE ESPKTAKNGPLQGP GKPAPWCPVEVSKTILWPESISVVQCVE LSEAPVDNEEEEEVEEDKRS LCP SLEGGSGSFQEGREGIVA RLTESLFLDLLGGENG GFCPQGLEESCLPPPSGSVGAQMPW AQFPRA GPRAAPEGPEQPRRPESALQASPTQSAGSSAFPEP PPVVT DNPAYRSFGSFLGQSSDPGDGSDPELADRPGEADP GIPSAPQPPEPPAALQPEPESWEQILRQSVLQHRAAPAPGPG PGSGYREFTC AVKQGSAPDAGGPGFGPSGEAGYKAFCSLL PGGATCPGTSGGEAGSGEGGYKPFQSLTPGCPGAPTPVPVP LFTFGLDTEPPGSPQDSL GAGSSPEHLGVEPAGKEEDSRKT LLAPEQATDPLRDD LASSIVYSALTCHLCGHLKQWHDQEE RGKAHIVPSPCCGCCCGDRSSLLSPLRAPNVLPGGVLL EA SLSPASLVPSGVSK EGKSSPFSQPASSSAQSSSQTPKKLAVLS TEPTCMSAS	Canis lupus альфа- субъединица рецептора интерлейкина-4
8	MGR LCSGLTFPV SCLILMWAAGSGSVKVLRAPTCFSDYFS TSVCQWNMDAPTNC SAELRLSYQLNFMGSENRTCV PENG EGAACAC SMLMDDFVEADVYQLHLWAGTQLLWSGSFKPS SHVKPRAPGNLT VHPNVSHTWLLRWSNPYP PENHLHAELT YMVNISSEDDPTDVSVCASGFLCHLLGLRRVETGAPGARL PPWLCAPRRRVPGSQCAVISCCRWVLIALT SRGGRWRLTP GLRSQTRYVSV AEGFLGATPRVLCPGTQAGLASAAREQMS PDPSAFHSIDYEPWEQHLPLGVSISCLVILAVCLSCYLSVIKI KKEWWDQIPNPAHSHLVAIVIQDPQVSLWGKRSRGQEP AK CPHWKTCLRKLLPCLLEHG MERKEDPSKIARNGPSQCSGK SAWCPVEVSKTILWPESISV VRCVELLEAPVESEEEEEEEED KGSFCPSPVNLED SFQEGREGIAARL TESLFMDLLGVEKGG FGPQGSLESWFPPPSGSAGA QMPWAEFP GPGPQEASPQ GK EQPFDPRSDPLATLPQSPASPTFPETPPVVT DNPAYRSFGTFQ GRSSGPGECDSGPELAGRLGEADPGIPAAPQPSEPPSALQPE AETWEQILRQRLV LQHRGAPAPAGSGYREFVCAVRQGSTQ DSGVGDFGPSEEAGYKAFSSLLTSGAVCPESGGEAGSGDG GYKPFQSLTPGCPGAPAPVPVPLFTFGLDAEPPHCPQDSPLP GSSPEPAGKAQDSHKTPPAPEQAADPLRDD LASGIVYSALT CHLCGHLKQCHGQEEGGEAHPVASPCCGCCCGDRSSPLVS PLRAPDPLPGGVPLEASLSPASPAPLAVSEE GPPSLCFQPALS HAHSSSQTPKKVAMLSPEPTCTMAS	Felis catus альфа- субъединица рецептора интерлейкина-4
9	MGCLCPGLTLPVSCLILVWAAGSGSVKVLHLTACFSDYISA STCEWKMDRPTNC SAQLRLSYQLNDEFSDNLTCIPENRED EVCVCRMLMDNIVSE DVYELDLWAGNQLLWNSSF KPSRH VKPRAPQNLT VH AISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLV NISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRATYSARVK	Equus caballus альфа- субъединица

	ARAQNYNSTWSEWSPSTTWHNYEYEQPLEQRLPLGVSISCV VILAICLSCYFSIIKIKKEWWDQIPNPAHSPLVAIVLQDSQVS LWGKQSRGQEPACPRWKTCLTKLLPCLLEHGLQKEEDSS KTVRNGPFQSPGKSAWHTVEVNHTILRPEIISVVPCVELCE AQVESEEEEEVEEDRGSFCSPESSGSGFQEGREGVAARLTE SLFLGLLGAENGALGESCLLPPLGSAHMPWARISSAGPQEA ASQGEEQPLNPESNPLATLTQSPGSLAFTEAPAVVADNPAYR SFSNSLSQPRGPGELSDSDPQLAEHLGQVDPSPSAPQPSEPP TALQPEPETWEQMLRQSVLQQGAAPAPASAPTGGYREFAQ AVKQGGGAAGSGPSGEAGYKAFSSLLAGSAVCPGQSGVE ASSGEGGYRPHYESPDPGAPAPVPVPLFTFGLDVEPPHSPQN SLLPGGSPELPGPEPTVKGEDPRKPLLSAQQATDSL RDDLG SGIVYSALTCHLCGHLKQCHGQEEHGEAHTVASPCCGCC GDRSSPPVSPVRALDPPPGGVPLEAGLSLASLGLSLGLSEER KPSLFFQPAPGNAQSSSQTPLTVAMLSTGPTCTSAS	рецептора интерлейкина-4
10	MERPARLCGLWALLCAAGGRGGGVAAPTETQPPVTNLSV SVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSFHDNKQDKKIAP ETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPE GDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLY YWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSV QIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLY VQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQ NSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDD KLWSNWSQAMSIGENTDPTFYITMLLATPVIVAGAIIVLLLY LKRLKIIIFPIPDGKIFKEMFGDQNDLHWRKYDIYEKQ TKEETDSVVLIENTLKKASQ	Canis lupus альфа-1- субъединица рецептора интерлейкина-13
11	MMTKCSSDRNVFKRKWFLFPASQYTFRPIHQARPCEVPAV HLEPSPWEVGLGLLNLESEFRKLGLRGRRLLAAAPPDSRA EAASQTQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLR YFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNE SDNPSILVEKCTPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTW LPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSF ALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKP DPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQ TETHDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNT VRIRVRTNKLCYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPTFYITML LATPVIVAGAIIVLLLYLKRLKIIIFPIPDGKIFKEMFGDQN DDSLHWKKYDIYEKQTKEETDSVVLIENTASQ	Felis catus альфа-1- субъединица рецептора интерлейкина-13
12	MYFLCLIWTESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSP NCSLWYFSHFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGS QCSTNESDNPSILVEKCISPPEGDPESAVTELQCVWHNLSY MKCTWLPKGNASPDNTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREG QHIGCSFALTEVKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPL TSHVKPDPPHIKRLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQV EVNNSQTETRDIFSVEEAKCQNPFEFGDLEGTICFMVPGVL PDTVNTVRIRVKTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGKKADP TFYIAMLLIIPVIVAGAIIVLLLYLKRLKIIMFPPIPDGKIFKE MFGDQNDLHWWKKYDIYEKQTKEETDSVVLIENTLKRAS Q	Equus caballus альфа-1- субъединица рецептора интерлейкина-13
13	TETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSFHS	Пример

	FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALT LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR VRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGSGSV KVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDF MGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWA GQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTN PYPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTYMGPTL RLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLN YYEPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT LLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQ PREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPS PIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDF FPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLS VDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	IL13RECD- IL4RECD-IgGAFc Canis lupus (без сигнальной последовательнос ти)
14	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALT NLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTFNECRCTDTPPCPVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITR TPEVTCVVDLGDREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQ FNGTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSP PIERTISKARGRAHKPSVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDID VEWQSNQQEPPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSR WQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSSLHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGAFc (без сигнальной последовательнос ти)
15	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALT NLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)

	DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
16	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTVMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTAKECECKCNCNNCPCPGCGLLGGPSVFIFPPKPKDIL VTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDSKQVQTANTQP REEQSNNGTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSP IEEISKTPGQAHQPNVYVLPPSRDEMSKNTVTLTCLVKDFF PPEIDVEWQSNQQEPESKYRMTTPQLDEDGSYFLYSKLS VDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD-IgGC (без сигнальной последовательнос ти)
17	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTVMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKESTCKCISPCVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRT PEITCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQF NSTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISK ARGQAHQPSVYVLPPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDV EWQSNQQEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRW QQGDTFTCAVMHEALQNHYTDLSLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGDFc (без сигнальной последовательнос ти)
18	SGSVKVLRAPTCFSDYFSTSVQWNMDAPTNCSAELRLSY QLNFMGSENRTCVPENGEGAACACSMMLMDDFVEADVYQ LHLWAGTQLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTWL LRWSNPYPPTENHLHAELTYMVNISSEDDPTDVSVCASGFL CHLLGLRRVETGAPGARLPPWLCAPRPRRVPGSQCAVISC RWVLIALTSGGRWRTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATPRVL CPGTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEPGGGSGSQTPP VTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCITLRYFSHFDNKQ	Пример кошачьего IL4RECD- IL13RECD (без сигнальной

	DKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTNLKDSSF EQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETHDIFYVE EAKCQNSEFEGNLEG TICFMVPGILPDTLNTVRIRVRTNKL CYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPT	последовательности)
19	SGSVKVLHLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSYQLNDEFSDNLTCIPENREDEV CVC RMLMDNIVSEDEVYELDLWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRATYSARVKARAQYNSTWSEWSPSTTWHNYYEQPGGGSGTESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSPNCSLWYF SHFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCISPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGKNASPDNTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTEVKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETRDIFSVEEAKCQNPFEFGDLEG TICFMVPGVLPDTVNTVRIRVKTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGKKADPT	Пример лошадиного IL4RECD-IL13RECD (без сигнальной последовательности)
20	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSHF DNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEG TICFMVPGVLPDTLNTVRIRVRTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGSGSVKVLHEPSCFSDYISTSV CQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELTYMVNVSN DNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc (без сигнальной последовательности)
21	MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSSGSVKVLHEPSCFSDYISTSV CQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELTYMVNV S DNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSHF DNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQ	Пример собачьего IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc (без сигнальной последовательности)

	HSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNG NLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETNDIFYVEEA KCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCY EDDKLWSNWSQAMSIGENTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFFPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQD WLKKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HNHYTQESLSHSPGK	ти)
22	TETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRIFYSH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEA KCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR VRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPT	Пример собачьего внеклеточного домена IL13R (без сигнальной последовательнос ти)
23	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLR LAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYP	Пример собачьего внеклеточного домена IL4R (ECD; без сигнальной последовательнос ти)
163	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLR LAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYP	Пример собачьего внеклеточного домена IL4R (ECD; без сигнальной последовательнос ти)
24	SQTQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRIFYSH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETH DIFYVEEA KCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNTVRIRV RTNKLCYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPT	Пример кошачьего внеклеточного домена IL13R (ECD; без

		сигнальной последовательности)
25	SGSVKVLRAPTCFSDYFSTSVCQWNMDAPTNCSAELRLSYQLNFMGSENRTCVPENGEGAACACSMMLDDFVEADVYQLHLWAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTWLRLWSNPYPPEHLHAELTYMVNISSEDDPTDVSVCASGFLCHLLGLRRVETGAPGARLPPWLCAPRPRRVPGSQCAVISCCRWVLIALT SRGGRWRLTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATPRVLCPGTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEP	Пример кошачьего внеклеточного домена IL4R (ECD; без сигнальной последовательности)
26	TESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSPNC SLWYFS HFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCISPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGKNASPDNTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTEVKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPLTSHVKPDPPHIKKLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETRDIFSVEEAKCQNPEFEGDLEGTICFMVPGVLPDVTNVRIRVKTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGKKADPT	Пример лошадиного внеклеточного домена IL13R (ECD; без сигнальной последовательности)
27	SGSVKVLHLTACFSYISASTCEWKMDRPTNC SAQLRLSYQLNDEFSDNLTICIPENREDEVCCVCRMLMDNIVSEDEVYELDLWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTASTLKS RATYSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTWHNYYEQP	Пример лошадиного внеклеточного домена IL4R (ECD; без сигнальной последовательности)
28	SQTQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLR YFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDNTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETHDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGSSGSV	Пример кошачьего IL13RECD-IL4RECD-IgG2Fc (без сигнальной последовательности)

	KVLRAPTCFSDYFSTSVQCWNMDAPTNCSAELRLSYQLNF MGSENRTCVPENGEGAACACSMMLDDFVEADVYQLHLW AGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTWLLRW SNPYPPENHLHAELTYMVNISSEDDPTDVSVCASGFLCHLL GLRRVETGAPGARLPPWLCAPRPRRVPGSQCAVISCCRWW LIALTSRGGRWRLTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATPRVLC GTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEPSPKTASTIESKTG ECPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLG PDDSNVQITWFDNTEMTAKTRPREEQFNSTYRVVSVLP ILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQ VYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEP ENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCSV SHEALHSHHTQKSLTQSPGK	
29	SGSVKVLRAPTCFSDYFSTSVQCWNMDAPTNCSAELRLSY QLNFMGSENRTCVPENGEGAACACSMMLDDFVEADVYQ LHLWAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTW LLRWSNPYPPENHLHAELTYMVNISSEDDPTDVSVCASGF LCHLLGLRRVETGAPGARLPPWLCAPRPRRVPGSQCAVIS CCRWWLIALTSRGGRWRLTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATP RVLCPTGTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEPGGGSGSS QTQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRIFSH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETH DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNTVRIRV RTNKLCTYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPTSPKTASTIESK TGECPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVD LGPDDSNVQITWFDNTEMTAKTRPREEQFNSTYRVVSV LPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHE PQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIAVEWEITGQ PEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSHWQRGNTYT CSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример кошачьего IL4RECD- IL13RECD-IgG2 (без сигнальной последовательнос ти)

30	TESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSPNCSLWYFS HFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDN PSILVEKCISPPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLP KNASPDNTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALT EVKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPLTSHVKPDPP HIKKLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTE TRDIFSVEEAKCQNPEFEGDLEGTICFMVPGVLPDTVNTVR IRVKTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGKKADPTGGGSGSS GSVKVLHLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSYQ LNDEFSDNLTICIPENREDEV CVCRMLMDNIVSEDEVYELD WAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLTW SNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDPT LRVTASTLKSRATYSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTWH NYEYEQPDMSKCPKCPAPELLGGPSVFIFPPNPKDTLMISRT PVVTCVVVNLS DQYPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAQ FNSTYRVVSVLPIQH QDWLSGKEFKCSVTNVGVPQIPISRAI SRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSVTCLVKDFYPPDI SVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLSLETS RWQQVESFTCAVMHEALHNHYTKTDISESLGK	Пример лошадиного IL13RECD- IL4RECD-IgG2Fc (без сигнальной последовательнос ти)
31	SGSVKVLHLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSY QLNDEFSDNLTICIPENREDEV CVCRMLMDNIVSEDEVYELD LWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLT WSNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDP TLRVTASTLKSRATYSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTW HNYEYEQPGGGSGSTESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNP EGVSPNCSLWYFSHFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICL QVGSQCSTNESDNPSILVEKCISPPEGDPESA VTELQCVWH NLSYMKCTWLP GKNASPDNTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTEVKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFF NIVPLTSHVKPDPPHIKKLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRC LSYQVEVNNSQTETRDIFSVEEAKCQNPEFEGDLEGTICFM VPGVLPDTVNTVRIRVKTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIG KKADPTDMSKCPKCPAPELLGGPSVFIFPPNPKDTLMISRT PVVTCVVVNLS DQYPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAQ	Пример лошадиного IL4RECD- IL13RECD- IgG2Fc (без сигнальной последовательнос ти)

	FNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISR SRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSVTCLVKDFYPPDI SVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLSLETS RWQQVESFTCAVMHEALHNHYTKTDISESLGK	
32	QPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSFHF NKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSI LVEKCTPPPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRN TSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTNL KDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIK RLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETND IFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIRV RTNKLCEYEDDKLWSNWSQAMSI	Пример собачьего ECD мини-IL13R
33	KVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDF MGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWA GQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWT NPYPTENHLHSELTYMVNVSNNDNPEDFKVYNVTYMGPT LRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYS	Пример собачьего ECD мини-IL4R
34	QPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSFHF NKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSIL VEKCTPPPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNT SPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTNLK DSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKR LFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETHDIF YVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNTVRIRVRT NKLCYEDDRLWSNWSQAMSI	Пример кошачьего ECD мини-IL13R
35	KVLRAPTCFSDYFSTVCQWNMDAPTNCSEALRLSYQLNF MGSENRTCVPENGEAACA CSMLMDDFVEADVYQLHLW AGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTWLLRWS NPYPENHLHAELTYMVNISSEDDPTDVSVCASGFLCHLL GLRRVETGAPGARLPPWLCAPRRRVPGSQCAVISCCRWW LIALTSRGGRWRLTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATPRVLC PGTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEP	Пример кошачьего ECD мини-IL4R
36	QPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSPNC SLWYFSHFG NKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSIL VEKCISPEGDPESA VTELQCVWHNLSYMKCTWLPGKNAS PDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTEVKD SIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPLTSHVKPDPPHIKKL FFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETRDIFS VEEAKCQNPFEFGDLEGTICFMVPGVLPDTVNTVRIRVKT NKLCYEDDKLWSNWSQAMSI	Пример лошадиного ECD мини-IL13R

37	KVLHLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSYQLNDEFSNLTICIPENREDEVVCVCRMLMDNIVSEDEVYELDLWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTA STLKSRATYSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTWHNYEYEQP	Пример лошадиного ECD мини-IL4R
38	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVVLDLGREDPEVQISWFDVGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPEPKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSSLHSPGK	Пример Fc собачьего IgG-A дикого типа
39	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDVGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример Fc собачьего IgG-B дикого типа Белок А + C1q + CD16 +
150	PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDVGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPEPKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример Fc собачьего IgG-B дикого типа с шарниром Белок А + C1q + CD16 +
40	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENPEVQISWFDVSKQVQTANTQPREEQSNQTYRVVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPPIEIIISKTPGQAHQPNVYVLP PSRDEMKNVTTLTCLVKDFFPPEIDVEWQSNQQEPEPKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	Пример Fc собачьего IgG-C дикого типа
41	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGREDPEVQISWFDVGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLSPPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNQQEPEPKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEALQNHYTDLSSLHSPGK	Пример Fc собачьего IgG-D дикого типа
42	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLSPPIERTISKAKGQPHEPQVYVLP PAQEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTYTCSSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	Пример Fc кошачьего IgG1a дикого типа

43	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KAKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSVTCLIKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример Fc кошачьего IgG1a дикого типа
44	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRW QRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример Fc кошачьего IgG1b дикого типа
45	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSVTCLIEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRW QRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример Fc кошачьего IgG1b дикого типа
46	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTIS KAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVTCLIKGFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример Fc кошачьего IgG2 дикого типа
47	GPSVFIFPPNPKDTLMITRTPVTCVVVDVSDQNPDKFNW YMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTYRVVSVLRIHQDWLWLGK EFKCKVNNQALPQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLAHPDEL SKSKVSVTCLVKDFYPPEINIEWQSNQPELETKYSTTQAQ QDSDGSYFLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHY TQKNVSKNPGK	Пример Fc лошадиного IgG1 дикого типа
48	GPSVFIFPPNPKDALMISRTPVVTCVVVNLSDQYPDVQFSW YVDNTEVHSAITKQREAFNSTYRVVSVLPIHQDWLWLGK EFKCSVTNVGVPQPISRASRGKGPSRVPQVYVLPHPDEL AKSKVSVTCLVKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPA QLDGDGSYFLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHF TKTDISESLGK	Пример Fc лошадиного IgG2 дикого типа
49	GPSVFIFPPKPKDVLMITRMPEVTCLVVDVSHDSSDVLFTW YVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYRVVSVLRIHQDWLWLGK KKFKCKVNNQALPAPVERTISKATGQTRVPQVYVLAHPD ELSKNKVSVTCLVKDFYPPDITVEWQSNHPEPEGKYRTTE AQKDSGSYFLYSKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALHN HVMQKNISKNPGK	Пример Fc лошадиного IgG3 дикого типа
50	GPSVFIFPPKPKDVLMITRTPVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHTATTEPKQEQFNSTYRVVSVLPIHQDWLWLGK KEFKCKVNNKALPAPVERTISAPTGPQPREPQVYVLAHPD ELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLDSDGSYFLYSKLTVEKNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPGK	Пример Fc лошадиного IgG4 дикого типа

51	GPSVFIFPPKPKDVLISRKPEVTCVVVDLGHDDPDVQFT WFVDGVETHHTATTEPKKEEQFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSG KEFKCSVTSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDE LAKNTVSVTCLVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTPA QLNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENHY TQKNVSHSPGK	Пример Fc лошадиного IgG5 дикого типа
52	<u>GRPSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQENPDV</u> <u>KFNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVVSVLPIQ</u> <u>HQDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITKAKGELQD</u> <u>PKVYILAPHREEVTKNVSVTCLVKDFYPPDINVEWQ</u> <u>SNEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLTVETDRW</u> <u>EQGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITNFPKG</u>	Пример Fc лошадиного IgG6 дикого типа
53	GPSVFIFPPKPKDVLISRTPPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHHTATTEPKQEQQNSTYRVVSILAIQHKDWLSG KEFKCKVNNQALPAPVQKTISKPTGQPREPQVYVLAPHPD ELSKNKVSVTCLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLDGDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPGK	Пример Fc лошадиного IgG7 дикого типа
54	PVPEPLGGPSVLIFFPPKPKDILRITRTPEVTCVVLDLGREDPE VQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLPIEHQD WLTGKEFKCRVNHIDLPSPERTISKARGRAHKPSVYVLPPS PKELSSSDTVSIWCLIKDFYPPDIDVEWQSNGQQEPERKHR MTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETL QNHYTDLSLHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- A Выступ гетеродимера T(138)W
55	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLWCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESK YRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Выступ гетеродимера T(137)W
56	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENP EVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNQTYRVVSVLPIGHQ DWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLP PSRDEMSKNTVTLWCLVKDFFPPEIDVEWQSNGQQEPESK YRMTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQISLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- C Выступ гетеродимера T(137)W
57	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGREDPE VQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPIEHQD WLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPS PKELSSSDTVTLWCLIKDFFPPEIDVEWQSNGQPEPESEKYH TTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEAL	Пример варианта Fc собачьего IgG- D Выступ

	QNHYTELSSLSHSPGK	гетеродимера T(138)W
58	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVVLDLGREDPE VQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLPIEHQD WLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPS PKELSSSDTVSISCAIKDFYPPDIDVEWQSNGQQEPEPKHR MTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETL QNHYTELSSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- A Впадина гетеродимера T(138)S L(140)A
59	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLSCAIAIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPEK YRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Впадина гетеродимера T(137)S L(139)A
60	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENP EVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNQTYRVVSVLPIGHQ DWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLP PSRDEMSKNTVTLSCAVKDFFPPEIDVEWQSNGQQEPEK YRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQISLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- C Впадина гетеродимера T(137)S L(139)A
61	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGREDPE VQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPIEHQD WLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPS PKELSSSDTVTLSCAIAIKDFFPPEIDVEWQSNGQQEPEK YHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEAL QNHYTELSSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- D Впадина гетеродимера T(138)S L(140)A
62	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVVLDLGREDPE VQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLPIEHQD WLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPS PKELSSSDTVSISCAIAIKDFYPPDIDVEWQSNGQQEPEPKHR MTPPQLDEDGSYFLTSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHET LQNHYTELSSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- A Впадина гетеродимера

		T(138)S L(140)A Y(181)T
63	PAP E MLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQM Q TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSL S <u>C</u> A I KDFFPPDIDVEWQSNQQEPESK YRTTPPQLDEDGSYFL T SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Впадина гетеродимера T(137)S L(139)A Y(180)T
64	PGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENP EVQISWFDVSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVLPIGHQ DWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVYVLP PSRDEMSKNTVTL S <u>C</u> A V KDFFPPEIDVEWQSNQQEPESK YRMTPPQLDEDGSYFL T SKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHE ALHNHYTQISLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- C Впадина гетеродимера T(137)S L(139)A Y(180)T
65	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGREDPE VQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPIEHQD WLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPS PKELSSSDTVTL S <u>C</u> A I KDFFPPEIDVEWQSNQQEPESKYHT TAPQLDEDGSYFL T SKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHEAL QNHYTDLSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- D Впадина гетеродимера T(138)S L(140)A Y(181)T
66	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KAKGQPHEPQVYVLP P AQEELSENKVS V <u>W</u> CLIKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1a Выступ гетеродимера T(154)W
67	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS	Пример варианта Fc кошачьего

	KAKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVS <u>W</u> CLIKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	IgG1a Выступ гетеродимера T(154)W
68	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVS <u>W</u> CLIEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRW QRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1b Выступ гетеродимера T(154)W
69	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVS <u>W</u> CLIEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRW QRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1b Выступ гетеродимера T(154)W
70	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPPKPKDTLSISR PEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQF NSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTIS KAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVS <u>W</u> CLIKGFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG2 Выступ гетеродимера T(154)W
71	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KAKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVS <u>SCA</u> IKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1a Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A
72	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KAKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVS <u>SCA</u> IKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1a Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A
73	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIPPKPKDTLSISR	Пример варианта

	TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSV <u>SCA</u> IEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRW QRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Fc кошачьего IgG1b Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A
74	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSV <u>SCA</u> IEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSRW QRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1b Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A
75	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTLSISRT PEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTEMHTAKTRPREEQF NSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTIS KAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSV <u>SCA</u> IKGFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFLYSRLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG2 Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A
76	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KAKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSV <u>SCA</u> IKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFV <u>T</u> SKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1a Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A Y(197)T
77	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KAKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSV <u>SCA</u> IKSFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFV <u>T</u> SKLSVDRSH WQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1a Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A Y(197)T
78	RKTDHPPGPKPCDCPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPAEELSENKVSV <u>SCA</u> IEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFL <u>T</u> SRLSVDRSRW	Пример варианта Fc кошачьего IgG1b Впадина

	QRGNTYTCVSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	гетеродимера T(154)S L(156)A Y(197)T
79	RKTDHPPGPKTGEGPKCPPPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISR TPEVTCLVVDLGPDDSDVQITWFDNTQVYTAKTSPREEQ FNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTIS KDKGQPHEPQVYVLPAPQEELSENKVS <u>SCA</u> IEGFYPSDIA VEWEITGQPEPENNYRTTPPQLDSDGTYFL <u>T</u> SRLSVDRSRW QRGNTYTCVSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG1b Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A Y(197)T
80	PKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAPSVFIFPPKPKDTLSISRT PEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMHTAKTRPREEQF NSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSAMERTIS KAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVS <u>SCA</u> IKGFHPPDIA VEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFL <u>T</u> SRLSVDRSH WQRGNTYTCVSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	Пример варианта Fc кошачьего IgG2 Впадина гетеродимера T(154)S L(156)A Y(197)T
81	GPSVFIFPPNPKDTLMITRTPVTCVVVDVSQENPDVKFNW YMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTYRVVSVLRIHQDWLSGK EFKCKVNNQALPQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLAPHPDEL SKSKVS <u>VW</u> CLVKDFYPPEINIEWQSNQPELETKYSTTQA QQDSDGSYFLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNH YTQKNVSKNPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG1 Выступ гетеродимера T(130)W
82	GPSVFIFPPNPKDALMISRTPVVTCVVVNLSQYDPDVQFSW YVDNTEVHSAITKQREAFNSTYRVVSVLPIHQDWLSGK EFKCSVTNVGVPQPISRRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDEL AKSKVS <u>VW</u> CLVKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPA QLDGDGSYFLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHF TKTDISESLGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG2 Выступ гетеродимера T(130)W
83	GPSVFIFPPKPKDVLMITRMPEVTCLVVDVSHDSSDVLFTW YVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYRVVSVLRIHQDWLNG KKFKCKVNNQALPAPVERTISKATGQTRVPQVYVLAPHPD ELSKNKVS <u>VW</u> CLVKDFYPPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTT EAQKDSGSYFLYSKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALH NHVMQKNISKNPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG3 Выступ гетеродимера T(130)W

84	GPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHHTATTEPKQEQFNSTYRVVSVLPQHKDWLSG KEFKCKVNNKALPAPVERTISAPTGPQREPQVYVLAPHRD ELSKNKVS W CLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLSDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG4 Выступ гетеродимера T(130)W
85	GPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGHDDPDVQFT WFVDGVETHHTATTEPKKEEQFNSTYRVVSVLPQHQDWLSG KEFKCSVTSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDE LAKNTVSV W CLVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTP AQLNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENH YTQKNVSHSPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG5 Выступ гетеродимера T(130)W
86	<u>RPSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQENPDVK</u> <u>FNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVVSVLPQ</u> <u>QDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITKAKGELQDP</u> <u>KVYILAPHREEVTKNTVSVWCLVKDFYPPDINVEWQS</u> <u>NEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLTVETDRWE</u> <u>QGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITNFPKG</u>	Пример варианта Fc лошадиного IgG6 Выступ гетеродимера T(130)W
87	GPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHHTATTEPKQEQNNSTYRVVSVLAIQHKDWLSG KEFKCKVNNQALPAPVQKTISKPTGPQREPQVYVLAPHPD ELSKNKVS W CLVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLDGDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG7 Выступ гетеродимера T(130)W
88	GPSVFIFPPNPKDTLMITRTPEVTCVVVDVSQENPDVKFNW YMDGVEVRTATTRPKKEEQFNSTYRVVSVLRQHQDWLSGK EFKCKVNNQALPQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLAPHPDEL SKSKVS SCA VKDFYPPPEINIEWQSNGQPELETKYSTTQAQ QSDSDGSYFLYSKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHY TQKNVSKNPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG1 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A
89	GPSVFIFPPNPKDALMSRTPVVTCTVVVNLSQYPDVQFSW YVDNTEVHSAITKQREAFNSTYRVVSVLPQHQDWLSGK EFKCSVTNVGVPQPISRRAISRGKGPSRVPQVYVLPPHPDEL AKSKVS SCA VKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPA QLDGDGSYFLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHF	Пример варианта Fc лошадиного IgG2 Впадина

	TKTDISESLGK	гетеродимера T(130)S L(132)A
90	GPSVFIFPPKPKDVLMITRMPEVTCLVVDVSHDSSDVLFTW YVDGTEVKTAKTMPNEEQNNSTYRVVSVLRIQHQDWLNG KKFKCKVNNQALPAPVERTISKATGQTRVPQVYVLAPHPD ELSKNKVSVSCAVKDFYPPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTT EAQKDSGSGSYFLYSKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALH NHVMQKNISKNPBK	Пример варианта Fc лошадиного IgG3 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A
91	GPSVFIFPPKPKDVLISRTPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHHTATTEPKQEQFNSTYRVVSVLPIQHKDWLSG KEFKCKVNNKALPAPVERTISAPTGPQPREPQVYVLAPHRD ELSKNKVSVSCAVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLSDGSGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPBK	Пример варианта Fc лошадиного IgG4 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A
92	GPSVFIFPPKPKDVLISRKPEVTCVVVDLGHDDPDVQFT WFVDGVETHHTATTEPKKEEQFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSG KEFKCSVTSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDE LAKNTVSVSCAVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTP AQLNSDGSYFLYSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVENH YTQKNVSHSPBK	Пример варианта Fc лошадиного IgG5 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A
93	<u>RPSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQENPDVK</u> <u>FNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVVSVLPIQH</u> <u>QDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITKAKGELQDP</u> <u>KVYILAPHREEVTKNTVSVSCAVKDFYPPDINVEWQS</u> <u>NEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLTVETDRWE</u> <u>QGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITNFPBK</u>	Пример варианта Fc лошадиного IgG6 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A
94	GPSVFIFPPKPKDVLISRTPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHHTATTEPKQEQNNSTYRVVSVLAIQHKDWLSG KEFKCKVNNQALPAPVQKTISKPTGPQPREPQVYVLAPHPD ELSKNKVSVSCAVKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLDGDGSYFLYSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN	Пример варианта Fc лошадиного IgG7 Впадина

	HYTEKSVSKSPGK	гетеродимера T(130)S L(132)A
95	GPSVFIFPPNPKDTLMITRTPVTCVVVDVSQENPDVKFNW YMDGVEVRTATTRPKEEQFNSTYRVVSVLRIQHQDWLSGK EFKCKVNNQALPQPIERTITKTKGRSQEPQVYVLAPHPDEL SKSKVSV <u>SCA</u> VKDFYPPEINIEWQSNQPELETKYSTTQAQ QDSDGSYFL <u>T</u> SKLSVDRNRWQQGTTFTCGVMHEALHNHY TQKNVSKNPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG1 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T
96	GPSVFIFPPNPKDALMIS RTPVVTCVVVNLSDQYPD VQFSW YVDNTEVHSAITKQREAQFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGK EFKCSVTNVGVPQPISR AISR GKGPSRVPQVYVLPPHPDEL AKSKVSV <u>SCA</u> VKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPA QLDGDGSYFL <u>T</u> SKLSLET SRWQQVESFTCAVMHEALHNHF TKTDISESLGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG2 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T
97	GPSVFIFPPKPKDVLMITRMPEVTCLVVDVSHDSSDVLF TW YVDGTEVK TAKTMPNEEQNNSTYRVVSVLRIQHQDWLNG KKFKCKVNNQALPAPVERTISKATGQTRVPQVYVLAPHPD ELSKNKVSV <u>SCA</u> VKDFYPPDITVEWQSNEHPEPEGKYRTT EAQKDS DGSYFL <u>T</u> SKLTVEKDRWQQGTTFTCVVMHEALH NHVMQKNISKNPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG3 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T
98	GPSVFIFPPKPKDVL MISRTPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETH TATTEPKQE QFNSTYRVVSVLPIQH KDWLSG KEFKCKVNNKALPAPVERTISAPTGQPREPQVYVLAPHRD ELSKNKVSV <u>SCA</u> VKDFYPPDIDIEWKSNGQPEPETKYSTTP AQLDSDGSYFL <u>T</u> SKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG4 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T

99	GPSVFIFPPKPKDVLMSRKPEVTCVVVDLGHDDPDVQFT WFVDGVETHHTATTEPKEEQFNSTYRVVSVLP IQHQDWLSG KEFKCSVTSKALPAPVERTISKAKGQLRVPQVYVLAPHPDE LAKNTVSVSCAVKDFYPPEIDVEWQSNEHPEPEGKYSTTP AQLNSDGSYFLTSKLSVETSRWKQGESFTCGVMHEAVEN HYTQKNVSHSPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG5 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T
100	<u>RPSVFIFPPNPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOENPDVK</u> <u>FNWYVDGVEAHTATTKAKEKQDNSTYRVVSVLP IQH</u> <u>QDWRRGKEFKCKVNNRALPAPVERTITKAKGELODP</u> <u>KVYILAPHREEVTKNTVSVSCAVKDFYPPDINVEWQS</u> <u>NEEPEPEVKYSTTPAQLDGDGSYFLTSKLTVETDRWE</u> <u>QGESFTCVVMHEAIRHTYRQKSITNFP GK</u>	Пример варианта Fc лошадиного IgG6 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T
101	GPSVFIFPPKPKDVLMSRTPTVTCVVVDVGHDFPDVQFN WYVDGVETHHTATTEPKQEQQNSTYRVVSVLAIQHKDWLSG KEFKCKVNNQALPAPVQKTISKPTGQPREPQVYVLAPHPD ELSKNKVSVSCAVKDFYPPDIDIEWKSNQGPEPETKYSTTP AQLDGDGSYFLTSKLTVETNRWQQGTTFTCAVMHEALHN HYTEKSVSKSPGK	Пример варианта Fc лошадиного IgG7 Впадина гетеродимера T(130)S L(132)A Y(173)T
102	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAAS TLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGPAPEM LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQIS WFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLK GKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSRE ELSKNTVSLWCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTP PQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNH YTQESLSHSPGK	Выступ в Fc собачьего IgG-B, слитом с ECD собачьего IL4R
103	TETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSF FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTN	Впадина в Fc собачьего IgG-B, слитом с ECD собачьего IL13R

	LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR VRTNKLCEYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGGGGS GGGSGGGGSGGGSGPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREE QFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLSCAIKDFFPD IDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLTSKLSVDK SRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
104	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYEYEPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGPAPEM LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQIS WFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGK QFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSRE ELSKNTVSLSCAIKDFFPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTP PQLDEDGSYFLTSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNH YTQESLSHSPGK	Впадина в Fc собачьего IgG-B, слитом с ECD собачьего IL4R
105	TETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNCTLRYSF FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALT LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR VRTNKLCEYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGGGGS GGGSGGGGSGGGSGPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREE QFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIER TISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLWCLIKDFFP DIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVD KSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Выступ в Fc собачьего IgG-B, слитом с ECD собачьего IL13R
106	SGSVKVLRAPTCFSDYFSTSVQCWNMDAPTNCSAELRLSY QLNFMGSENRTCVPENGEGAACACSMMLDDFVEADVYQ LHLWAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTWL LRWSNPYPPTENHLHAELTYMVNISSEDDPTDVSVCASGFL CHLLGLRRVETGAPGARLPWLCAPRPRRVPGSQCAVISCC RWVLIALT SRGGRWRLTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATPRVL CPGTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEPGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSGPKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAP SVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFK CKVNSKSLPSAMERTISKAAGQPHEPQVYVLPPTQEELSEN KVSVWCLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPQLDS DGTYFLYSRLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKS LTQSPGK	Выступ в Fc кошачьего IgG-2, слитом с ECD кошачьего IL4R

107	SQTQPPVTNLSVSVENLCTVIWTDWDPPEGASPNCTLRYFSH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETH DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNTVIRV RTNKLCTYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGPKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAP SVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFK CKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSEN KVSVS <u>SCA</u> IKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDS DGTYFL <u>T</u> SRLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQK SLTQSPGK	Впадина в Fc кошачьего IgG-2, слитом с ECD кошачьего IL13R
108	SGSVKVLRAPTCFSDYFSTSVQCWNMDAPTNCSAELRLSY QLNFMGSENRTCVPENGEGAACACSMMLDDFVEADVYQ LHLWAGTQLLWSGSFKPSSHVKPRAPGNLTVHPNVSHTWL LRWSNPYPHENHLHAELTYMVNISSDDPTDVSVCASGFL CHLLGLRRVETGAPGARLPWLCAPRRRVPGSQCAVISCC RWVLIALT SRGGRWRLTPGLRSQTRYVSVAEGLFGATPRVL CPGTQAGLASAAREQMSPDPSAFHSIDYEPGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGPKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAP SVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFK CKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSEN KVSVS <u>SCA</u> IKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDS DGTYFL <u>T</u> SRLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQK SLTQSPGK	Впадина в Fc кошачьего IgG-2, слитом с ECD кошачьего IL4R
109	SQTQPPVTNLSVSVENLCTVIWTDWDPPEGASPNCTLRYFSH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCENIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETH DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGILPDTLNTVIRV RTNKLCTYEDDRLWSNWSQAMSIGENTDPTGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGPKTASTIESKTGEGPKCPVPEIPGAP SVFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFVD NTEMHTAKTRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFK CKVNSKSLPSAMERTISKAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSEN KVSV <u>W</u> CLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDS DGTYFLY <u>S</u> RRLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKS LTQSPGK	Выступ в Fc кошачьего IgG-2, слитом с ECD кошачьего IL13R
110	SGSVKVLHLTACFSYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSY QLNDEFSDNLTICIPENREDEVCRMLMDNIVSEDEVYELD LWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLTW SNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTL RVTASTLKSRTATYSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTWHN YYEQPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPSVFIFPPN PKDALMISRTPVVTCTVVVNLSQYQPDVQFSWYVDNTEVH	Выступ в Fc лошадиного IgG- 2, слитом с ECD лошадиного IL4R

	SAITKQREAAQFNSTYRVVSVLPPIQHQDWLSGKEFKCSVTN VGVPQPISRRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSV <u>W</u> CLVKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSY FLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESL GK	
111	TESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSPNCSLWYFS HFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDN PSILVEKCISPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLP GK NASPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTE VKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPLTSHVKPDPPHI KKLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETR DIFSVEEAKCQNPEFEGDLEG TICFMVPGVLPD TVNTVRIR VKTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGKKADPTGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGSPSVFIFPPNPKDALMIS RTPVVT CVVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAAQFNST YRVVSVLPPIQHQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISRRAISRGK GPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSV <u>SCA</u> VKDFYPPDISVE WQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFL <u>T</u> SKLSLET SRWQ QVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	Впадина в Fc лошадиного IgG- 2, слитом с ECD лошадиного IL13R
112	SGSVKVLHLTACFSDYISASTCEWKMDRPTNCSAQLRLSY QLNDEFSDNLTICIPENREDEVCCVCRMLMDNIVSE DVYELD LWAGNQLLWNSSFKPSRHVKPRAPQNLTVHAISHTWLLTW SNPYPLKNHLWSELTYLVNISKEDDPTDFKIYNVTYMDPTL RVTASTLKSRATYSARVKARAQNYNSTWSEWSPSTTWHN YYEQPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGSPSVFIFPPN PKDALMIS RTPVVT CVVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVH SAITKQREAAQFNSTYRVVSVLPPIQHQDWLSGKEFKCSVTN VGVPQPISRRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSV <u>S</u> <u>CA</u> VKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSY FL <u>T</u> SKLSLET SRWQQVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESL GK	Впадина в Fc лошадиного IgG- 2, слитом с ECD лошадиного IL4R
113	TESQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGVSPNCSLWYFS HFGNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDN PSILVEKCISPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLP GK NASPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTE VKDSIFEQHSVQIMVKDNAGKIRPFFNIVPLTSHVKPDPPHI KKLFFQNGDLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETR DIFSVEEAKCQNPEFEGDLEG TICFMVPGVLPD TVNTVRIR VKTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGKKADPTGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGSPSVFIFPPNPKDALMIS RTPVVT CVVVNLSDQYPDVQFSWYVDNTEVHSAITKQREAAQFNST YRVVSVLPPIQHQDWLSGKEFKCSVTNVGVPQPISRRAISRGK GPSRVPQVYVLPHPDELAKSKVSV <u>W</u> CLVKDFYPPDISVE WQSNRWPELEGKYSTTPAQLDGDGSYFLYSKLSLET SRWQ QVESFTCAVMHEALHNHFTKTDISESLGK	Выступ в Fc лошадиного IgG- 2, слитом с ECD лошадиного IL13R
114	MGVPRPRSWG LGFLFLPTLRAADSHLSLLYHLTAVSAPP PGTPAFWASGWLGPQQYLSYNNLRAQAEPYGA W V WENQ VSWYWEKETDRLRTKEGLFLEALKALGDGGPYTLQGLLG CELGPDNTSVPVAKFALNGEDFMTFDPKLG TWNGDWPET ETVSKRWMQQAGAVSKERTFLLYSCPQRLLGHLERGRGNL	Пример собачьего FcRn с поли-His

	EWKEPPSMRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPQLRFLRN GLAAGSGEGDFGPNGDGSFHAWSSSLTVKSGDEHHYRCLV QHAGLPQPLTVELESPAKSSGSHHHHHH	
115	MAPRPALATAGFLALLLILLAACRLDAVQHPPKIQVYSRHP AENGKPNFLNCYVSGFHPPEIEIDLLKNGKEMKAEQTDLSF SKDWTIFYLLVHTEFTPNEQDEFSCRVKHVTLSSEPQIVKWD RDN	Пример собачьего B2M
116	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDVGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Белок A+ C1q+ CD16+ L(23)F (F00)
117	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDVGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего Fc IgG-B Белок A+ C1q+ CD16+ L(23)Y (Y00)
118	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKDTLFIARTPEVTCVVLDLGREDP EVQISWFDVGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLTGKEFKCRVNHIDLPSPPIERTISKARGRAHKPSVYVLP PSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNGQQEPERKH RMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHE ALHNHYTDLSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- A (F00; Белок A+; C1q-; CD16-) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; T(205)A; Q(207)H
119	PAPEMLGGPSVLIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP PEVQISWFDVGKEVHTAKTQSREEQFNGTYRVVSVLPIGH QDWLTGKEFKCKVNNKALPSPIERTISKARGRAHKPSVYV LPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNGQQEPER KHRMTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVM HEALHNHYTDLSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- A (Белок A+; C1q+; CD16+) V2A; P5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E; E80G; R93K; H96N; I97K; D98A; T205A; Q207H
120	CPVPESLGGPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEITCVVLDLGREDP EVQISWFDVGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPIGHQ DWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNGQPEPEESKY HTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMHE ALHNHYTDLSLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- D (F00; Белок A+; C1q-; CD16-) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; Q(205)A; Q(207)H
121	CPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEITCVVVDLDPEDP PEVQISWFDVGKEVHTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLPIGH QDWLTGKEFKCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYV LPPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNGQPEPEESK	Пример варианта Fc собачьего Fc IgG-D (Белок A+; C1q+; CD16+)

	YHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAVMH EAL <u>H</u> NHYTDLSLSHSPGK	V2A; S5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E; E80G; R93K; H96N; I97K; G98A; Q207H
122	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B (0Y0) Белок A+ C1q+ CD16+ Q(82)Y (0Y0)
123	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LH <u>H</u> HYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B (0YH) Gln82Tyr Asn207His
124	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B (0YY) Gln82Tyr Asn207Tyr
125	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LH <u>Y</u> HYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B (00Y) Asn207Tyr
126	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> <u>TRE</u> PEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVL PPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA LHNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B (YTE) Leu23Tyr Ala25Thr Thr27Glu
127	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTC <u>R</u> VNNI <u>G</u> LPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEA HNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Белок A+ C1q- CD16- K(93)R K(97)I A(98)G L(23)F (F00)
128	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQ DWLKGKQFTC <u>R</u> VNNI <u>G</u> LPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYR	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Белок A+

	TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HNHYTQESLSHSPGK	C1q- CD16- K(93)R K(97)I A(98)G L(23)Y (Y00)
129	PAPEMPLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP EVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHY DWLKGKQFTC <u>RVNNIG</u> LPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HNHYTQESLSHSPGK	Пример варианта Fc собачьего IgG- B Белок A+ C1q- CD16- K(93)R K(97)I A(98)G Q(82)Y (0Y0)
130	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти) (C может быть заменен на: A, V, S)
131	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>A</u> TVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMOTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)

	DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
132	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>Y</u> TVIWTWDP PEGASPNC T LR Y FSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSP I ERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)
133	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>S</u> TVIWTWDP PEGASPNC T LR Y FSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSP I ERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)
134	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGTETQPPVTN LSVSVENLCTVIWTWDPPEGASPNC T LR Y FSHFDNKQDKK IAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTP PEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNY TLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQ HSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNG	Пример собачьего IL4RECD- IL13RECD- IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)

	NLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETNDIFYVEEA KCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIRVRTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPE VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQD WLKKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNNGQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEAL HNHYTQESLSHSPGK	Гибкий линкер GGSG может быть удлинён
135	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLFIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNNGQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (F00) (без сигнальной последовательнос ти)
136	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLYIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNNGQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (Y00) (без сигнальной последовательнос ти)
137	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY	Пример IL4RECD-

	MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (0Y0) (без сигнальной последовательнос ти)
138	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL<u>A</u>TVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL<u>F</u>IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (F00) (без сигнальной последовательнос ти)
139	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL<u>A</u>TVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL<u>Y</u>IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (Y00) (без сигнальной последовательнос ти)

	DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
140	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>A</u> TVIWTWDP PEGASPNC T LR F SHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDP P HIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEG T ICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL L IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKA LPSP I ERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (0Y0) (без сигнальной последовательнос ти)
141	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>V</u> TVIWTWDP PEGASPNC T LR F SHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDP P HIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEG T ICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSP I ERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (F00) (без сигнальной последовательнос ти)
142	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>V</u> TVIWTWDP PEGASPNC T LR F SHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDP P HIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (Y00) (без сигнальной

	SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPiERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNNGQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	последовательнос ти)
143	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYEYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>Y</u> TVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKA LPSPiERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNNGQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (0Y0) (без сигнальной последовательнос ти)
144	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYEYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>S</u> TVIWTWDP PEGASPNCITLRYFSHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPIHKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>F</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSPiERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSNNGQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (F00) (без сигнальной последовательнос ти)
145	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS	Пример IL4RECD- IL13RECD-

	TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>S</u> TVIWTWDP PEGASPNC ^T LR ^F SHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKA LPSP ^I ERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSN ^G QQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	вариант Fc собачьего IgGB (Y00) (без сигнальной последовательнос ти)
146	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGS ^E NHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYP ^T TENHLHSELTYMVNVSN ^D NDNPEDFKVYNVTY MGPTLRLAAS ^T LKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGTETQPPVTNLSVSVENL <u>S</u> TVIWTWDP PEGASPNC ^T LR ^F SHFDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERIC LQVGSQCSTNESDNPSILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVW HNLSYMKCTWLPGRNTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDI YREGQHIGCSFALTNLKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSF NIVPLTSHVKPDPPHIKRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCL SYQVEVNNSQTETNDIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFM VPGVLPDTLNTVRIRVRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGE NTDPTPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAK TQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKA LPSP ^I ERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIK DFFPPDIDVEWQSN ^G QQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSK LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример IL4RECD- IL13RECD- вариант Fc собачьего IgGB (0Y0) (без сигнальной последовательнос ти)
147	TETQPPVTNLSVSVENL <u>A</u> TVIWTWDPPEGASPNC ^T LR ^F SH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR VRTNKLCYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPT	Пример варианта внеклеточного домена собачьего IL13R (без сигнальной последовательнос ти)
148	TETQPPVTNLSVSVENL <u>Y</u> TVIWTWDPPEGASPNC ^T LR ^F SH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR	Пример варианта внеклеточного домена собачьего IL13R (без сигнальной

	VRTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPT	последовательности)
149	TETQPPVTNLSVSVENLSTVIWTDWDPPEGASPNCITLRYFSH FDNKQDKKIAPETHRSKEVPLNERICLQVGSQCSTNESDNP SILVEKCTPPPEGDPESAVTELQCVWHNLSYMKCTWLPGR NTSPDTNYTLYYWHSSLGKILQCEDIYREGQHIGCSFALTN LKDSSFEQHSVQIVVKDNAGKIRPSFNIVPLTSHVKPDPPHI KRLFFQNGNLYVQWKNPQNFYSRCLSYQVEVNNSQTETN DIFYVEEAKCQNSEFEGNLEGTICFMVPGVLPDTLNTVRIR VRTNKL CYEDDKLWSNWSQAMSIGENTDPT	Пример варианта внеклеточного домена собачьего IL13R (без сигнальной последовательности)
164	MAFIHLDVGFLYTLLVCTAFGSMLSNAEIKVNPPQDFEIVD PGYLG YLSLQWQPPLFPDNFKECTIEYELKYRNIDSENWK TIITKNLHYKDGFDLNGKIEAKINTLLPAQCTNGSEVRSSW AETTYWTSPQGNRETQIDMDCVYYNWQYLVCSWKPGM GVHFD TNYQLFYWYEGLDHSAECTDYIKVNGKNMGCRFP YLESSDYKDFYICVNGSSESQPIRPSYFIFQLQNIVKPMPPD YLSLTVKNSEEINLKWNPMPKGPPIAKCFIYEIEFTEDGTTW VTTTVENEIQITRTSNESQKLCFLVRSKVNIYCSDDGIWSE WSDEQCWKGDWKETLVFFLIPFAFVSIFVLVITCLLLYKQR ALLKTIFHTKKEVFSSHQDTFC	Canis lupus предшественник альфа-2- субъединицы рецептора интерлейкина-13
165	MAFVHLDVLCFYSLICTAFSSVSSNAEIKVNPPQDFEIVDP GYLG YLCLQWQPPLFLDKFEECTVEYELKYRNIDSEDWKT IITKNLHYNDGFDLNGKVEAKIHTLLPPHCTNGSEVQSLWS EATYWKSPQGSQETKIQEMDCVYYNWEYLLCSWKPGLG VFHTSYQLFYWYDGLDHATQCPDYIKVDGQNGCRFP HLE ASDYKDFYICVNGSSDSYPIRPSYFIFQLQNIVKPLPPDYLSL TVKNSEEVN LKWSMPQGPIAKCFIYEIEFTEDDTTWVTTT VENEIRVARISNESQQLCFLVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDE	Felis catus изоформа X1 альфа-2- субъединицы рецептора интерлейкина-13
166	MRGKSGNFKILNLGEMALTRLDSRCLYTLICMAFGSTLSS NAEINVNAPQDFEIVDPGYLG YLYLQWQRPLSLDNFKECT VEYELKYRNIDSENWKTIITKNLCYKDGFDLNGKVEAKIR TLLPGQCTNGSEVQSSWAEVTYWTSLQGNLGTKIQDMDCI YYNWQDLLCSWKSGMGVHFD TNYNLFYWYEGLHHALQ CADIYK VNGKNIGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESEPIR PSYFIFQLQNIVKPLPPDYLSLIVKSSDISLKWNPMPRGPIAK CFIYEIKFTEDDTTWVTTTVENEIYIARTSNESKRLCFLVRS KVNIYCSDDGIWSEWSDEQCWNGDILKKASLFFLIPFALIS LLVSLVTCLVLYNQKDLLKTAFQTKKEVFSSHQETQC	Equus caballus изоформа X1 альфа-2- субъединицы рецептора интерлейкина-13
167	KVNPPQDFEIVDPGYLG YLSLQWQPPLFPDNFKECTIEYEL	Пример

	KYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGFDLNLKGIEAKINTLLPAQ CTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDCVYYNWQ YLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYWYEGLDHSAECTDYIK VNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPIRPSYFIF QLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGPIPAKCFI YEIEFTEDGTTWVTTTVENEIQITRTSNESQKLCFLVRSKVN IYCSDDGIWSEWSDE	внеклеточного домена собачьего IL13R-приманки (ECD; без сигнальной последовательнос ти)
168	KVNPPQDFEIVDPGYLGYLCLQWQPPLFLDKFEECTVEYE LKYRNIDSEDWKTIITKNLHYNDGFDLNLKGVEAKIHTLLPP HCTNGSEVQSLWSEATYWKSPQGSQETKIQEMDCVYYNW EYLLCSWKPGGLGVHFHTSYQLFYWDGLDHATQCPDYIK VDGQNIGCRFPHLEASDYKDFYICVNGSSDSYPIRPSYFIFQ LQNIVKPLPPDYLSLTVKNSEEVNLKWSMPQGPIPAKCFIY EIEFTEDDTTWVTTTVENEIRVARISNESQQLCFLVRSKVNI YCSDDGIWSEWSDE	Пример внеклеточного домена кошачьего IL13R- приманки (ECD; без сигнальной последовательнос ти)
169	NVNAPQDFEIVDPGYLGYLQWQRPLSLDNFKECTVEYE LKYRNIDSENWKTIITKNLCYKDGFDLNLKGVEAKIRTLLPG QCTNGSEVQSSWAEVTYWTSLQGNLGTKIQDMDCIYYNW QDLLCSWKSGMGVHFDNTNYNLFYWYEGLHHALQCADYI KVNGKNIGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESEPIRPSYFIF QLQNIVKPLPPDYLSLIVKSSDISLKWNMPRGPIPAKCFIY EIKFTEDDTTWVTTTVENEIYIARTSNESKRLCFLVRSKVNI YCSDDGIWSEWSDE	Пример внеклеточного домена лошадиного IL13R-приманки (ECD; без сигнальной последовательнос ти)
170	KVNPPQDFEIVDPGYLGYLQWQPPLFPDNFKECTIEYEL KYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGFDLNLKGIEAKINTLLPAQ CTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDCVYYNWQ YLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYWYEGLDHSAECTDYIK VNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPIRPSYFIF QLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGPIPAKCFI YEIEFTEDGTTWVTTTVENEIQITRTSNESQKLCFLVRSKVN IYCSDDGIWSEWSDEGGGSGSGSVKVLHEPSCFSDYISTSV CQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDS VCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHV KPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYP TENHLHSELTYMV	Пример собачьего IL13RdECD- IL4RECD-IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)

	NVSNNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSAR VRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPKRENGRVPRPPD CPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLD PEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	
171	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTVMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPP LFPDNFKECTIEYELKYRNIDSENWKTITKNLHYKDGFDL NKGIEAKINTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRE TKIQDMDCVYYNWQYLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYW YEGLDHSAECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICV NGSSESQPIRPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLK WNMPKGPIPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTTVENEIQITRTSN ESQKLCFLVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDEPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVL PIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD-IL13Rd ECD-IgGBFc (без сигнальной последовательнос ти)
172	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTVMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPP KPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVN	Пример собачьего IL4RECD- IgGBFc- IL13RdECD (без сигнальной последовательнос ти)

	NKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLT CLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSP GKGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYSLQWQPPLFPDNFK ECTIEYELKYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGFDLNKGIEAKI NTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDC VYYNWQYLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYWYEGLDHSA ECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPI RPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSTVKNSEEINLKWNMPKGP IPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTTVENEIQITRTSNESQKLCFL VRSKVNIYCSDDGIWSEWSDE	
173	KVNPPQDFEIVDPGYLGYLCLQWQPPLFLDKFEECTVEYE LKYRNIDSEDWKTIITKNLHYNDGFDLNKGVEAKIHTLLPP HCTNGSEVQSLWSEATYWKSPQGSQETKIQEMDCVYYNW EYLLCSWKPGGLGVHFHTSYQLFYWYDGLDHATQCPDYIK VDGQNIGCRFPHLEASDYKDFYICVNGSSDSYPIRPSYFIFQ LQNIVKPLPPDYLSTVKNSEEVNLKWSMPQGPIPAKCFIY EIEFTEDDTTWVTTTVENEIRVARISNESQQLCFLVRSKVNI YCSDDGIWSEWSDEGGGSGSSGSVKVLRAPTCTFSDYFSTS VCQWNMDAPTNCSAELRLSYQLNFMGSENRTCVPENGEG AACACSMMLMDDFVEADVYQLHLWAGTQLLWSGSFKPSSH VKPRAPGNLTVHPNVSHTWLLRWSNPYPHENHLHAELTY MVNISSEDDPTDVSVCASGFLCHLLGLRRVETGAPGARLPP WLCAPRPRRVPGSQCAVISCCRWVLIALT SRGGRWRLTPGL RSQTRYVSVAEGLFGATPRVLCPGTQAGLASAAREQMSPD PSAFHSIDYEPSPKTASTIESKTGECPKCPVPEIPGAPSVFIFP PKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPDDSNVQITWFDNTEMH TAKTRPREEQFNSTYRVVSVLPILHQDWLKGKEFKCKVNS KSLPSAMERTISKAKGQPHEPQVYVLPPTQEELSENKVSVT CLIKGFHPPDIAVEWEITGQPEPENNYQTTPPQLDSDGTYFL YSRLSVDRSHWQRGNTYTCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPG K	Пример кошачьего IL13RdECD- IL4RECD-IgG2Fc (без сигнальной последовательнос ти)
174	NVNAPQDFEIVDPGYLGYLQWQRPLSLDNFKECTVEYE LKYRNIDSENWKTIITKNLCYKDGFDLNKGVEAKIRTLLPG QCTNGSEVQSSWAETTYWTSLQGNLGTKIQDMDCIYYNW	Пример лошадиного IL13RdECD-

	QDLLCSWKSGMGVHFDNTNLYFYWYEGHLHALQCADYI KVNGKNIGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESEPIRPSYFIF QLQNIVKPLPPDYLSLIVKSSDISLKWNMPRGPIPAKCFIY EIKFTEDDTTWVTTTVEINEIYIARTSNESKRLCFLVRSKVNI YCSDDGIWSEWSDEGGGSGSGSVKVLHLTACFSDYISAST CEWKMDRPTNCSAQLRLSYQLNDEFSDNLTICIPENREDEV CVCRLMDNIVSEDVYELDLWAGNQLLWNSSFKPSRHVK PRAPQNLTVHAISHTWLLTWSNPYPLKNHLWSELTYLVNIS KEDDPTDFKIYNVTYMDPTLRVTASTLKSRATYSARVKAR AQNYNSTWSEWSPSTTWHNYEQPDMSKCPKCPAPELLG GPSVFIFPPNPKDTLMISRTPVVTCTVVVNLSQYDPDVQFSW YVDNTEVHSAITKQREAAQFNSTYRVVSVLPIQHQDWLSGK EFKCSVTNVGVPQPISRAISRGKGPSRVPQVYVLPHPDEL AKSKVSVTCLVKDFYPPDISVEWQSNRWPELEGKYSTTPA QLDGDGSYFLYSKLSLETSRWQQVESFTCAVMHEALHNH YTKTDISESLGK	IL4RECD-IgG2Fc (без сигнальной последовательнос ти)
175	KVNPPQDFEIVDPGYLGYSLQWQPPLFPDNFKECTIEYEL KYRNIDSENWKTITKNLHYKDGFDLNKGIEAKINTLLPAQ CTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDCVYYNWQ YLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYWYEGLDHSAECTDYIK VNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPIRPSYFIF QLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGPIPAKCFI YEIEFTEDGTTWVTTTVEINEIQITRTSNESQKLCFLVRSKVNI IYCSDDGIWSEWSDEGGGSGSGSVKVLHEPSCFSDYISTSV CQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDS VCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLLWSGSFQPSKHV KPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTENHLHSELYMV NVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSAR VRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPKRENGRVPRPDP CPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEVTCVVVDLD PEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL13RdECD- IL4RECD- вариант Fc IgGB (F00) (без сигнальной последовательнос ти)

176	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPP LFPDNFKECTIEYELKYRNIDSENWKTITKNLHYKDGFDL NKGIEAKINTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRE TKIQDMDCVYYNWQYLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYW YEGLDHSAECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICV NGSSSQPIRPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLK WNMPKGPIPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTTVENEIQITRTSN ESQKLCFLVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDEPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVL PIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RdECD- вариант Fc IgGB (F00) (без сигнальной последовательнос ти)
177	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPP KPKDTLFIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFDGKQMQ TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVN NKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLT CLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSP GKGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPPLFPDNFK ECTIEYELKYRNIDSENWKTITKNLHYKDGFDL NKGIEAKI NTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDC VYYNWQYLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYWYEGLDHSA ECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSSQPI	Пример собачьего IL4RECD- вариант Fc IgGB (F00)-IL13RdECD (без сигнальной последовательнос ти)

	RPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGP IPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTTVEINEIQITRTSNESQKLCFL VRSKVNIYCSDDGIWSEWSDE	
178	KVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPPLFPDNFKECTIEYEL KYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGFDLNKGIEAKINTLLPAQ CTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDCVYYNWQ YLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYWYEGLDHSAECTDYIK VNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPIRPSYFIF QLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGPIPAKCFI YEIEFTEDGTTWVTTTVEINEIQITRTSNESQKLCFLVRSKVN IYCSDDGIWSEWSDEGGGSGSGSVKVLHEPSCFSDYISTSV CQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDS VCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLWSGSFQPSKHV KPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYPTEHLHSELTYMV NVSNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSAR VRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPKRENGRVPRPPD CPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYIARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVL PIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL13RdECD- IL4RECD- вариант Fc IgGB (Y00) (без сигнальной последовательнос ти)
179	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSV CQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPTEHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPP LFPDNFKECTIEYELKYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGFDL NKGIEAKINTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRE TKIQDMDCVYYNWQYLVCSWKPGMGVHFDNTNYQLFYW YEGLDHSAECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICV NGSSESQPIRPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLK WNMPKGPIPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTTVEINEIQITRTSN ESQKLCFLVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDEPKRENGRVPRPP	Пример собачьего IL4RECD- IL13RdECD- вариант Fc IgGB (Y00) (без сигнальной последовательнос ти)

	DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVD LDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSV LPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQ PSVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
180	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYPPTENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEYPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPP KPKDTL <u>Y</u> IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVN NKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLT CLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSP GKGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPPLFPDNFK ECTIEYELKYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGF DLNKGIEAKI NTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDC VYYNWQYLVCSWKPGMGVHFD TN YQLFYWYEGLDHSA ECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPI RPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGP IPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTT VENEIQITRTSNESQKLCFL VRSKVNIYCSDDGIWSEWSDE	Пример собачьего IL4RECD- вариант Fc IgGB (Y00)- IL13RdECD (без сигнальной последовательнос ти)
181	KVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPPLFPDNFKECTIEYEL KYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGF DLNKGIEAKINTLLPAQ CTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDCVYYNWQ YLVCSWKPGMGVHFD TN YQLFYWYEGLDHSAECTDYIK VNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPIRPSYFIF QLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGPIPAKCFI YEIEFTEDGTTWVTTT VENEIQITRTSNESQKLCFLVRSKVN IYCSDDGIWSEWSDEGGGSGSGSVKVLHEPSCFSDYISTS VCQWKMDHPTNCSAELRLSYQLDFMGSENHTCVPENREDS VCVCSMPIDDAVEADVYQLDLWAGQQLWSGSFQPSKHV	Пример собачьего IL13RdECD- IL4RECD- вариант Fc IgGB (0Y0) (без сигнальной последовательнос ти)

	KPRTPGNLTVHPNISHTWLLMWTNPYP TENHLHSELTYMV NVSNNDNDPEDFKVYNVTYMGPTLRLAASTLKSGASYSAR VRAWAQTYNSTWSDWSPSTTWLNYYEPKRENGRVPRPPD CPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLD PEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	
182	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYP TENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPP LFPDNFKECTIEYELKYRNIDSENWKTITKNLHYKDGF DL NKGIEAKINTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRE TKIQDMDCVYYNWQYLVCSWKPGMGVHFD TN YQLFYW YEGLDHSAECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICV NGSSESQPIRPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLK WNMPKGPIPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTT VENEIQITRTSN ESQKLCFLVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDEPKRENGRVPRPP DCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDL DPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVL PIGH <u>Y</u> DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQE PESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAV MHEALHNHYTQESLSHSPGK	Пример собачьего IL4RECD- IL13RdECD- вариант Fc IgGB (0Y0) (без сигнальной последовательнос ти)
183	SGSVKVLHEPSCFSDYISTSVCQWKMDHPTNCSAELRLSY QLDFMGSENHTCVPENREDSVCVCSMPIDDAVEADVYQL DLWAGQQLLWSGSFQPSKHVKPRTPGNLTVHPNISHTWLL MWTNPYP TENHLHSELTYMVNVSNNDNDPEDFKVYNVTY MGPTLRLAASTLKSGASYSARVRAWAQTYNSTWSDWSPS TTWLNYYEPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPP KPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQM	Пример собачьего IL4RECD- вариант Fc IgGB (0Y0)- IL13RdECD (без сигнальной последовательнос

TAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHYDWLKGKQFTCKVN NKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLT CLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSP GKGGGSGKVNPPQDFEIVDPGYLGYLSLQWQPPLFPDNFK ECTIEYELKYRNIDSENWKTIITKNLHYKDGFDLNGIEAKI NTLLPAQCTNGSEVRSSWAETTYWTSPQGNRETKIQDMDC VYYNWQYLVCSWKPGMGVHFDTNYQLFYWYEGLDHSA ECTDYIKVNGKNMGCRFPYLESSDYKDFYICVNGSSESQPI RPSYFIFQLQNIVKPMPPDYLSLTVKNSEEINLKWNMPKGP IPAKCFIYEIEFTEDGTTWVTTTVENEIQITRTSNESQKLCFL VRSKVNIYCSDDGIWSEWSDE	ти)
--	-----

ОПИСАНИЕ

[0019] Изобретение относится к непрерывным полипептидам, которые связываются с собачьим IL13 и/или IL4, кошачьим IL13 и/или IL4, и/или лошадиным IL13 и/или IL4, например, полипептиды длительного действия. В некоторых вариантах осуществления непрерывные полипептиды содержат внеклеточный домен полипептида IL13R и внеклеточный домен полипептида IL4R. Также представлены способы получения или очистки непрерывных полипептидов. Представлены способы лечения с помощью непрерывных полипептидов для связывания IL13 и/или IL4 и ингибирования опосредованной IL13 и/или IL4 передачи сигналов. Такие способы включают, без ограничения, способы лечения состояний, индуцированных IL13 и/или IL4, у животных-компаньонов. Изобретение также относится к способам детекции IL13 и/или IL4 в образце, полученном от животного-компаньона.

[0020] Изобретение также относится к гетеродимерным белкам IL13R/IL4R, которые связываются с собачьим IL13 и/или IL4, кошачьим IL13 и/или IL4 и/или лошадиным IL13 и/или IL4, например белки длительного действия. В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный белок IL13R/IL4R содержит первый непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R и полипептид Fc, и второй непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL4R и полипептид Fc. Изобретение также относится к способам получения или очистки гетеродимерных белков IL13R/IL4R и непрерывных полипептидов. Изобретение относится к способам лечения с помощью гетеродимерных белков IL13R/IL4R для связывания IL13 и/или IL4 и ингибирования опосредованной IL13 и/или IL4 передачи сигналов. Такие способы включают, без ограничения, способы лечения у животного-компаньона состояний, индуцированных IL13 и/или IL4. Изобретение также относится к способам детекции IL13 и/или IL4 в образце, полученном от животного-компаньона.

[0021] Изобретение также относится к вариантам полипептидов Fc IgG, происходящим от животных-компаньонов, с повышенным связыванием с белком A, пониженным связыванием с C1q, пониженным связыванием с CD16, повышенным связыванием с FcRn, которые можно использовать в контексте непрерывных полипептидов или гетеродимерных белков, представленных в настоящем описании.

[0022] Для удобства читателя представлены следующие определения терминов, используемых в настоящем описании.

[0023] Используемые в настоящем описании числовые значения, такие как Kd, вычислены на основе научных измерений и, таким образом, им присущи соответствующие погрешности измерения. В некоторых случаях числовой термин может включать числовые значения, округленные до ближайшего значащего числа.

[0024] В контексте настоящего описания термин в единственном числе означает «по меньшей мере один» или «один или более», если не указано иное. В контексте настоящего описания термин «или» означает «и/или», если не указано иное. В контексте пунктов формулы, имеющих множественную зависимость, использование союза «или» при ссылке на другие пункты формулы изобретения относится к этим пунктам формулы только в качестве альтернативы.

Примеры непрерывных полипептидов IL13R/IL4R и гетеродимерных белков

[0025] Изобретение относится к новым непрерывным полипептидам IL13R/IL4R и гетеродимерным белкам IL13R/IL4R, например гетеродимерным белкам, которые связываются с собачьим IL13 и/или IL4, кошачьим IL13 и/или IL4, и/или лошадиным IL13 и/или IL4.

[0026] «Аминокислотная последовательность» означает последовательность аминокислотных остатков в пептиде или белке. Термины «полипептид» и «белок» используются взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков и не ограничиваются минимальной длиной. Такие полимеры из аминокислотных остатков могут содержать природные или неприродные аминокислотные остатки и включают, без ограничения, пептиды, олигопептиды, димеры, тримеры и мультимеры аминокислотных остатков. Это определение охватывает как полноразмерные белки, так и их фрагменты. Эти термины также включают пост-экспрессионные модификации полипептида, например, гликозилирование, сиамирование, ацетилирование, фосфорилирование и т.п. Кроме того, в контексте настоящего изобретения «полипептид» относится к белку, нативная последовательность которого включает модификации, такие как делеции, добавления и замены (обычно консервативные по своей природе) при условии, что белок сохраняет требуемую активность. Эти модификации могут быть преднамеренными, например, в результате направленного мутагенеза или могут быть случайными, например, в результате мутаций хозяев, которые продуцируют белки, или ошибок, возникающих при амплификации ПЦР.

[0027] В контексте настоящего описания термин «гликозилированный» относится к полипептиду, имеющему ковалентно присоединенные один или более фрагментов

гликана.

[0028] В контексте настоящего описания «гликан» или «фрагмент гликана» относится к моносахаридам, связанным гликозидными связями.

[0029] Присоединение гликанов к гликопептидам происходит несколькими способами, из которых наиболее подходящими для рекомбинантных терапевтических гликопротеинов являются N-связанные с аспарагином и O-связанные с серином и треонином. N-связанное гликозилирование происходит по консенсусной последовательности Asn-Xaa-Ser/Thr, где Xaa может быть любой аминокислотой, кроме пролина.

[0030] В контексте настоящего описания «сиалилированный» относится к полипептиду, имеющему ковалентно присоединенные один или более фрагментов сиаловой кислоты.

[0031] Разработано множество подходов для получения гликозилированных и сиалированных белков. См., например, Savinova, et al., *Applied Biochem & Microbiol.* 51(8):827-33 (2015).

[0032] В контексте настоящего описания «ПЭГилированный» относится к полипептиду с одним или более фрагментами полиэтиленгликоля (ПЭГ), связанными или присоединенными ковалентно или нековалентно.

[0033] В некоторых вариантах осуществления полипептид является гликозилированным. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит по меньшей мере один гликановый фрагмент, присоединенный к сайту N-связанного гликозилирования. В некоторых вариантах осуществления полипептид является сиалилированным. В некоторых вариантах осуществления полипептид является ПЕГилированным. В некоторых вариантах осуществления полипептид является ПЕГилированным по гликану. В некоторых вариантах осуществления полипептид является ПЕГилированным по первичному амину. В некоторых вариантах осуществления полипептид является ПЕГилированным по N-концевому альфа-амину. В некоторых вариантах осуществления полипептид является гликозилированным, сиалированным и/или ПЕГилированным.

[0034] В контексте настоящего описания термин «непрерывный полипептид» используется для обозначения непрерывной последовательности аминокислот. Трансляция непрерывного полипептида обычно происходит с одной непрерывной последовательности ДНК. Это может быть выполнено методами генной инженерии, например, путем удаления стоп-кодона из последовательности ДНК первого белка, и затем добавления в рамку последовательности ДНК второго белка таким образом, чтобы последовательность ДНК экспрессировалась в виде одного белка. Как правило, это достигается путем клонирования кДНК в вектор экспрессии в рамке считывания с существующим геном.

[0035] В контексте настоящего описания «IL4R» представляет собой полипептид, содержащий полноразмерную альфа-субъединицу рецептора IL4, которая связывается с

IL4, или ее фрагмент.

[0036] Например, «IL4R» относится к полипептиду IL4R из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки), грызуны (например, мыши и крысы) и животные-компаньоны (например, собаки, кошки и лошади), если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления IL4R представляет собой фрагмент внеклеточного домена, который связывается с IL4. В некоторых таких вариантах осуществления IL4R может относиться к внеклеточному домену IL4R (ECD). В некоторых вариантах осуществления IL4R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

[0037] В контексте настоящего описания «IL13R» представляет собой полипептид, содержащий полноразмерную альфа-1-субъединицу рецептора IL13, которая связывается с IL13, или ее часть.

[0038] Например, «IL13R» относится к полипептиду IL13R из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки), грызуны (например, мыши и крысы) и животные-компаньоны (например, собаки, кошки и лошади), если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления IL13R представляет собой фрагмент внеклеточного домена, который связывается с IL13. В некоторых таких вариантах осуществления IL13R может относиться к внеклеточному домену (ECD) IL13R. В некоторых вариантах осуществления полипептид IL13R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

[0039] В контексте настоящего описания «IL13R-приманка» или «IL13Rd» представляет собой полипептид, содержащий полноразмерную альфа-2-субъединицу рецептора IL13, которая связывается с IL13, или ее часть.

[0040] Например, «IL13R-приманка» или «IL13Rd» относится к полипептиду альфа-2-субъединицы рецептора IL13 из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки), грызуны (например, мыши и крысы) и животные-компаньоны (например, собаки, кошки и лошади), если не указано иное. В некоторых вариантах осуществления IL13R-приманка представляет собой фрагмент внеклеточного домена альфа-2-субъединицы рецептора IL13, который связывается с IL13. В некоторых таких вариантах осуществления IL13R-приманка может относиться к внеклеточному домену (ECD) IL13R-приманки. В некоторых вариантах осуществления IL13R-приманка содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169.

[0041] Термин «животное-компаньон» относится к животному, подходящему для того, чтобы быть компаньоном человека. В некоторых вариантах осуществления

животное-компаньон представляет собой мелкое млекопитающее, такое как представитель псовых, представитель кошачьих, собака, кошка, лошадь, кролик, хорек, морская свинка, грызун и т.д. В некоторых вариантах осуществления животное-компаньон представляет собой сельскохозяйственное животное, например, лошадь, корову, свинью и т.д.

[0042] «Внеклеточный домен» («ECD») представляет собой часть полипептида, которая выходит за пределы трансмембранного домена во внеклеточное пространство. В контексте настоящего описания термин «внеклеточный домен» может включать полноразмерный внеклеточный домен или может включать укороченный внеклеточный домен, в котором отсутствует одна или более аминокислот, который связывается со своим лигандом. Состав внеклеточного домена может зависеть от алгоритма, используемого для определения того, какие аминокислоты находятся в мембране. Разные внеклеточные домены для заданного белка могут быть предсказаны с помощью разных алгоритмов и могут быть экспрессированы в разных системах.

[0043] Внеклеточный домен полипептида IL4R может содержать полноразмерный внеклеточный домен или укороченный внеклеточный домен IL4R, который связывается с IL4. В контексте настоящего описания термины «внеклеточный домен полипептида IL4R», «IL4R ECD» и аналогичные термины относятся к полипептиду IL4R, который не содержит трансмембранного домена или цитоплазматического домена, даже если этот термин находится после слова, определяющего неограниченный список, такого как «содержащий», «содержит» и т.п. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона. Например, в некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL4R происходит от собачьего IL4R, кошачьего IL4R или лошадиного IL4R. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL4R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25 или SEQ ID NO: 27 или любой ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL4R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37 или любой ее фрагмент.

[0044] Внеклеточный домен полипептида IL13R может содержать полноразмерный внеклеточный домен или укороченный внеклеточный домен IL13R, который связывается с IL13. В контексте настоящего описания термины «внеклеточный домен полипептида IL13R», «IL13R ECD» и аналогичные термины относятся к полипептиду IL13R, который не содержит трансмембранного домена или цитоплазматического домена, даже если этот термин находится после слова, определяющего неограниченный список, такого как «содержащий», «содержит» и т.п. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R животного-компаньона. Например, в некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13R происходит от собачьего IL13R, кошачьего IL13R или

лошадиного IL13R. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 или SEQ ID NO: 26 или любой ее фрагмент. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13R содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36 или любой ее фрагмент.

[0045] Внеклеточный домен полипептида IL13Rd может содержать полноразмерный внеклеточный домен или укороченный внеклеточный домен IL13Rd, который связывается с IL13. В контексте настоящего описания термины «внеклеточный домен полипептида IL13Rd», «IL13Rd ECD» и аналогичные термины относятся к полипептиду IL13Rd, который не содержит трансмембранного домена или цитоплазматического домена, даже если этот термин находится после слова, определяющего неограниченный список, такого как «содержащий», «содержит» и т.п. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13Rd представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13Rd животного-компаньона. Например, в некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13Rd происходит от собачьего IL13Rd, кошачьего IL13Rd или лошадиного IL13Rd. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен полипептида IL13Rd содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169 или любой ее фрагмент.

[0046] Термины «непрерывный полипептид IL13R/IL4R» и «непрерывный полипептид IL4R/IL13R» используются взаимозаменяемо для обозначения непрерывного полипептида, содержащего полипептид IL13R и полипептид IL4R, причем эти термины не указывают на порядок, в котором полипептиды IL13R и IL4R появляются в непрерывном полипептиде, если не указан иной порядок. Например, непрерывный полипептид IL13R/IL4R или непрерывный полипептид IL4R/IL13R может относиться к полипептиду IL4R, которому в последовательности предшествует или за которым следует полипептид IL13R. Кроме того, непрерывный полипептид IL13R/IL4R или непрерывный полипептид IL4R/IL13R может относиться к полипептиду IL13R, которому в последовательности предшествует или за которым следует полипептид IL4R.

[0047] Термины «непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R» и «непрерывный полипептид IL4R/IL13Rd» используются взаимозаменяемо для обозначения непрерывного полипептида, содержащего полипептид IL13Rd и полипептид IL4R, где термины не указывают порядок, в котором полипептиды IL13Rd и IL4R появляются в непрерывном полипептиде, если не указан иной порядок. Например, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R или непрерывный полипептид IL4R/IL13Rd может относиться к полипептиду IL4R, которому в последовательности предшествует или за которым следует полипептид IL13Rd. Кроме того, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R или непрерывный полипептид IL4R/IL13Rd может относиться к полипептиду IL13Rd, которому в последовательности предшествует или за которым следует полипептид IL4R.

[0048] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R содержит полипептид IL13R, присоединенный к полипептиду IL4R на С-конце полипептида IL13R или на N-конце полипептида IL13R. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R содержит полипептид IL4R, присоединенный к полипептиду IL13R на С-конце полипептида IL4R или на N-конце полипептида IL4R.

[0049] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R содержит полипептид IL13Rd, присоединенный к полипептиду IL4R на С-конце полипептида IL13Rd или на N-конце полипептида IL13R. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R содержит полипептид IL4R, соединенный к полипептиду IL13Rd на С-конце полипептида IL4R или на N-конце полипептида IL4R.

[0050] Непрерывный полипептид IL13R/IL4R по изобретению может содержать внеклеточный домен полипептида IL13R и/или внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды происходят от животного-компаньона. Например, непрерывный полипептид может содержать внеклеточный домен полипептида IL4R собаки, кошки или лошади и/или может содержать внеклеточный домен полипептида IL13R собаки, кошки или лошади.

[0051] Непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R по настоящему изобретению может содержать внеклеточный домен полипептида IL13Rd и/или внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды происходят от животного-компаньона. Например, непрерывный полипептид может содержать внеклеточный домен полипептида IL4R собаки, кошки или лошади и/или может содержать внеклеточный домен полипептида IL13Rd собаки, кошки или лошади.

[0052] Термины «гетеродимерный белок IL13R/IL4R» и «гетеродимерный белок IL4R/IL13R» используются взаимозаменяемо для обозначения гетеродимерного белка, содержащего первый непрерывный полипептид, содержащий полипептид IL13R, и второй непрерывный полипептид, содержащий полипептид IL4R.

[0053] Термины «гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R» и «гетеродимерный белок IL4R/IL13Rd» используются взаимозаменяемо для обозначения гетеродимерного белка, содержащего первый непрерывный полипептид, содержащий полипептид IL13Rd, и второй непрерывный полипептид, содержащий полипептид IL4R.

[0054] В некоторых вариантах осуществления первый непрерывный полипептид и/или второй непрерывный полипептид содержит полипептид Fc.

[0055] Гетеродимерный белок IL13R/IL4R по настоящему изобретению может содержать внеклеточный домен полипептида IL13R и/или внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды происходят от животного-компаньона. Например, гетеродимерный белок может содержать внеклеточный домен полипептида IL4R собаки, кошки или лошади и/или может содержать внеклеточный домен полипептида IL13R собаки, кошки или лошади.

[0056] Гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R по настоящему изобретению может содержать внеклеточный домен полипептида IL13Rd и/или внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды происходят от животного-компаньона. Например, гетеродимерный белок может содержать внеклеточный домен полипептида IL4R собаки, кошки или лошади и/или может содержать внеклеточный домен полипептида IL13Rd собаки, кошки или лошади.

[0057] «Дикий тип» относится к не мутированной версии полипептида, встречающегося в природе, или его фрагменту. Полипептид дикого типа может быть получен рекомбинантным путем. «ECD IL13R дикого типа», «ECD IL13Rd дикого типа» или «ECD IL4R дикого типа» относится к белку с аминокислотной последовательностью, идентичной той же части внеклеточного домена IL13R, IL13Rd или IL4R, встречающегося в природе.

[0058] «Вариант» представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты или полипептид, который отличается от эталонной молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида одной или более аминокислотными заменами, делециями и/или добавлениями и по существу сохраняет по меньшей мере одну из биологических активностей эталонной молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида.

[0059] «Биологически активный» агент или агент, обладающий «биологической активностью», представляет собой агент, выполняющий любую функцию, относящуюся к метаболическому или физиологическому процессу или ассоциированную с таким процессом, и/или обладающий структурными, регуляторными или биохимическими функциями встречающейся в природе молекулы. Биологически активные полинуклеотидные фрагменты представляют собой фрагменты, проявляющие активность, аналогичную, но не обязательно идентичную, активности полинуклеотида по настоящему изобретению. Биологически активный полипептид или его фрагмент включает полипептид, который может участвовать в биологической реакции, включая, без ограничения, взаимодействие лиганд-рецептор или связывание антигена с антителом. Биологическая активность может включать улучшенную требуемую активность или уменьшенную нежелательную активность. Агент может проявлять биологическую активность, когда участвует в молекулярном взаимодействии с другой молекулой, таком как гибридизация, когда имеет терапевтическое значение для облегчения болезненного состояния, когда имеет профилактическое значение для индукции иммунного ответа, когда имеет диагностическое и/или прогностическое значение при определении наличия молекулы, такой как биологически активный фрагмент полинуклеотида, который может быть детектирован как уникальный для полинуклеотидной молекулы, и когда может использоваться в качестве праймера в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

[0060] В контексте настоящего описания термин «процент (%) идентичности аминокислотной последовательности» и «гомология» по отношению к молекуле нуклеиновой кислоты или полипептидной последовательности определяют как процент нуклеотидных или аминокислотных остатков в эталонной последовательности, которые

идентичны нуклеотидным или аминокислотным остаткам в конкретной молекуле нуклеиновой кислоты или полипептидной последовательности после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости для достижения максимального процента идентичности последовательности, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание с целью определения процента идентичности последовательности может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области, например, с помощью общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или MEGALINE™ (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для оценки выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей.

[0061] В некоторых вариантах осуществления вариант является на по меньшей мере приблизительно 50% идентичным последовательности эталонной молекулы нуклеиновой кислоты или полипептида после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости для достижения максимального процента идентичности последовательности, и без учета каких-либо консервативных замен как части идентичности последовательности. Такие варианты включают, например, полипептиды, в которые добавлены один или более аминокислотных остатков или из которых удалены один или более аминокислотных остатков на N- или C-конце полипептида. В некоторых вариантах осуществления вариант имеет последовательность, которая на по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентична последовательности эталонной нуклеиновой кислоты или полипептида.

[0062] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит внеклеточный домен полипептида IL13R, последовательность которого на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере приблизительно 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит внеклеточный домен полипептида IL13Rd, последовательность которого на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит внеклеточный домен полипептида IL4R, последовательность которого на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по

меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентична аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

[0063] В контексте настоящего описания термин «положение, соответствующее положению n», где n представляет собой любое число, относится к положению аминокислоты рассматриваемого полипептида, совмещенное с положением n эталонного полипептида после выравнивания аминокислотных последовательностей рассматриваемого и эталонного полипептидов и ввода гэпов. Выравнивание с целью определения того, соответствует ли положение рассматриваемого полипептида положению n эталонного полипептида, может быть достигнуто различными способами, известными специалистам в данной области, например, с помощью общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ПО CLUSTAL OMEGA, ALIGN или MEGALIGNTM (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить подходящие параметры для выравнивания, включая любые параметры, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине двух сравниваемых последовательностей. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый полипептид и эталонный полипептид имеют разную длину.

[0064] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит внеклеточный домен полипептида IL13R, содержащий цистеин в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 22, в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 24, или в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 26. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит внеклеточный домен полипептида IL13R, содержащий цистеин, в положении 18 SEQ ID NO: 22, в положении 18 SEQ ID NO: 24, в положении 18 SEQ ID NO: 26, в положении 15 SEQ ID NO: 32, в положении 15 SEQ ID NO: 34 или в положении 15 SEQ ID NO: 36.

[0065] «Точечная мутация» представляет собой мутацию, которая включает один нуклеотид или аминокислотный остаток. Мутация может представлять собой потерю нуклеотида или аминокислоты, замену одного нуклеотида или аминокислотного остатка на другой или вставку дополнительного нуклеотида или аминокислотного остатка.

[0066] Аминокислотная замена может включать, без ограничения, замену одной аминокислоты в полипептиде на другую аминокислоту. Примеры замен показаны в таблице 2. Аминокислотные замены могут быть введены в представляющую интерес молекулу, и продукты могут быть подвергнуты скринингу на требуемую активность, например сохранение/улучшение связывания антигена, снижение иммуногенности или улучшение ADCC или CDC или улучшение фармакокинетики.

[0067] Таблица 2

Исходный остаток	Примеры замен
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn

Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; норлейцин
Leu (L)	норлейцин; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; норлейцин

[0068] Аминокислоты могут быть сгруппированы в соответствии с общими свойствами боковой цепи:

- (1) гидрофобные: норлейцин, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) нейтральные гидрофильные: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) кислые: Asp, Glu;
- (4) основные: His, Lys, Arg;
- (5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: Gly, Pro;
- (6) ароматические: Trp, Tyr, Phe.

[0069] Неконсервативные замены влекут за собой замену члена одного из этих классов на другой класс.

[0070] «Партнер по слиянию», используемый в настоящем описании, относится к дополнительному компоненту непрерывного полипептида IL13R/IL4R, такому как дополнительный полипептид, например альбумин, фрагмент, связывающийся с альбумином, или фрагмент молекулы иммуноглобулина. Партнер по слиянию может содержать домен олигомеризации, такой как Fc-домен иммуноглобулина тяжелой цепи.

[0071] Термин «Fc IgX» или «полипептид Fc IgX» означает, что область Fc относится к конкретному изотипу антитела (например, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM и т.д.), где «X» обозначает изотип антитела. Таким образом, «IgG» или «Fc IgG» обозначают область Fc γ -цепи, «IgA» или «Fc IgA» обозначают область Fc α -цепи, «IgD» или «Fc IgD»

обозначают область Fc δ -цепи, «IgE» или «Fc IgE» обозначают область Fc ϵ -цепи, «IgM» или «Fc IgM» обозначают область Fc μ -цепи и т.д.

[0072] «Полипептид кристаллизующегося фрагмента» или «полипептид Fc» представляет собой часть молекулы антитела, которая взаимодействует с эффекторными молекулами и клетками. Он включает С-концевые участки тяжелых цепей иммуноглобулина. В контексте настоящего описания полипептид Fc включает фрагменты Fc-домена, обладающие одной или более биологическими активностями полноразмерного полипептида Fc. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность полипептида Fc представляет собой способность связываться с FcRn. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность полипептида Fc представляет собой способность связываться с C1q. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность полипептида Fc представляет собой способность связываться с CD16. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность полипептида Fc представляет собой способность связываться с белком А. «Эффекторная функция» полипептида Fc представляет собой действие или активность, проявляемую полностью или частично любым антителом в ответ на раздражитель, и может включать фиксацию комплемента и/или индукцию ADCC (антителозависимую клеточную цитотоксичность).

[0073] «Fc IgX» или «полипептид Fc IgX» относится к полипептиду Fc, происходящему от определенного изотипа антитела (например, IgG, IgA, IgD, IgE, IgM и т.д.), где «X» обозначает изотип антитела. Таким образом, «Fc IgG» означает, что полипептид Fc происходит от γ -цепи, «Fc IgA» означает, что полипептид Fc происходит от α -цепи, «Fc IgD» означает, что полипептид Fc происходит от δ -цепи, «Fc IgE» означает, что полипептид Fc происходит от ϵ -цепи, «Fc IgM» означает, что полипептид Fc происходит из μ -цепи и т.д. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc IgG содержит шарнир, CH2 и CH3, но не содержит CH1 или CL. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc IgG содержит CH2 и CH3, но не содержит CH1, шарнир или CL. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc IgG содержит CH1, шарнир, CH2, CH3, с CL или без него. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc IgG содержит CH1, шарнир, CH2 и CH3, с CL1 или без него. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc, такой как полипептид Fc IgG, не содержит одну или более С-концевых аминокислот, например от 1 до 20, от 1 до 15, от 1 до 10, от 1 до 5 или от 1 до 2 аминокислот, при этом сохраняет биологическую активность. В некоторых вариантах осуществления биологическая активность представляет собой способность связываться с FcRn. «Эффекторная функция» полипептида Fc представляет собой действие или активность, проявляемую полностью или частично любым антителом в ответ на стимул, и может включать фиксацию комплемента и/или индукцию ADCC (антителозависимой клеточной цитотоксичности). «Fc IgX-N» или «Fc IgGXN» означает, что полипептид Fc происходит от определенного подкласса изотипа антитела (например, подкласса IgG-A, IgG-B, IgG-C или IgG-D собачьего IgG; подкласса IgG1a, IgG1b или IgG2 кошачьего IgG или подкласса IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 или IgG7 лошадиного IgG и т.д.), где

«N» обозначает подкласс.

[0074] В некоторых вариантах осуществления области IgX или IgXN происходят от животного-компаньона, такого как собака, кошка или лошадь. В некоторых вариантах осуществления области IgG выделяют из собачьих тяжелых γ -цепей, таких как IgGA, IgGB, IgGC или IgGD. В некоторых случаях области Fc IgG выделяют из кошачьих тяжелых γ -цепей, таких как IgG1a, IgG1b или IgG2. В других случаях области IgG выделяют из лошадиных тяжелых цепей γ , таких как IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 или IgG7. Полипептиды, содержащие область Fc IgGA, IgGB, IgGC или IgGD, могут обеспечивать более высокие уровни экспрессии в системах рекомбинантного продуцирования.

[0075] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит первый вариант полипептида Fc IgG, содержащий мутацию «выступ», и второй вариант полипептида Fc IgG, содержащий мутацию «впадина». Неограничивающие иллюстративные мутации в виде выступов и впадин описаны, например, в Merchant, A.M. et al. An efficient route to human bispecific IgG. *Nat Biotechnol*, 16(7):677-81 (1998).

[0076] В контексте настоящего описания мутация «выступ» относится к стыковочной мутации в молекуле (например, полипептиде Fc), которая содержит объемную аминокислоту.

[0077] В контексте настоящего описания мутация «впадина» относится к стыковочной мутации в молекуле (например, полипептиде Fc), которая содержит одну или более аминокислот, меньшего размера.

[0078] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит мутацию «выступ». В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 38; положению 137 SEQ ID NO: 39, положению 137 SEQ ID NO: 40; положению 138 SEQ ID NO: 41; положению 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или положению 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0079] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 SEQ ID NO: 38; положении 137 SEQ ID NO: 39; положении 137 SEQ ID NO: 40; положении 138 SEQ ID NO: 41; положении 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или положении 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0080] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит триптофан в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 38; положению 137 SEQ ID NO: 39; положению 137 SEQ ID NO: 40; положению 138 SEQ ID NO: 41 или положению 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или положению 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO:

49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0081] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит триптофан в положении 138 SEQ ID NO: 38; положении 137 SEQ ID NO: 39; положении 137 SEQ ID NO: 40; положении 138 SEQ ID NO: 41; положении 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или положении 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0082] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, 55, 56, 57, 66, 67, 68, 69, 70, 81, 82, 83, 84, 85, 86 или 87.

[0083] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит мутацию «впадина». В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140, и/или положению 181 SEQ ID NO: 38; положению 137 и/или положению 139, и/или положению 180 SEQ ID NO: 39; положению 137 и/или положению 139, и/или положению 180 SEQ ID NO: 40; положению 138 и/или положению 140, и/или положению 181 SEQ ID NO: 41; положению 154 и/или положению 156, и/или положению 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или положению 130 и/или положению 132, и/или положению 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0084] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140, и/или положении 181 SEQ ID NO: 38; положении 137 и/или положении 139, и/или положении 180 SEQ ID NO: 39; положении 137 и/или положении 139, и/или положении 180 SEQ ID NO: 40; положении 138 и/или положении 140, и/или положении 181 SEQ ID NO: 41; положении 154 и/или положении 156, и/или положении 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или положении 130 и/или положении 132, и/или положении 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0085] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или треонин в положении, соответствующем положению 181 SEQ ID NO: 38; серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139, и/или треонин в положении, соответствующем положению 180 SEQ ID NO: 39; серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139, и/или треонин в положении, соответствующем положению 180 SEQ ID NO: 40; серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или треонин в

положении, соответствующем положению 181 SEQ ID NO: 41; серин в положении, соответствующем положению 154, и/или аланин в положении, соответствующем положению 156, и/или треонин в положении, соответствующем положению 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или серин в положении, соответствующем положению 130, и/или аланин в положении, соответствующем положению 132, и/или треонин в положении, соответствующем положению 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0086] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит серин в положении 138 и/или аланин в положении 140, и/или треонин в положении 181 SEQ ID NO: 38; серин в положении 137 и/или аланин в положении 139, и/или треонин в положении 180 SEQ ID NO: 39; серин в положении 137 и/или аланин в положении 139, и/или треонин в положении 180 SEQ ID NO: 40; серин в положении 138 и/или аланин в положении 140, и/или треонин в положении 181 SEQ ID NO: 41; серин в положении 154 и/или аланин в положении 156, и/или треонин в положении 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; или серин в положении 130 и/или аланин в положении 132, и/или треонин в положении 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

[0087] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 или 101.

[0088] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG обладает модифицированным сродством связывания с неонатальным рецептором (FcRn). В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG обладает повышенным сродством связывания с FcRn, например, при низком pH.

[0089] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn со сродством, превышающим сродство полипептида Fc IgG дикого типа, измеренным с помощью биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любым другим способом измерения белок-белкового взаимодействия, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например, при pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,2, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0, pH приблизительно 6,2 или pH приблизительно 6,5.

[0090] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn с константой диссоциации (K_d), менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любым другим способом измерения белок-белкового взаимодействия, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно

6,5, например, при pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0, или pH около 6,5.

[0091] В некоторых вариантах осуществления представлен непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или гетеродимерный белок IL13R/IL4R длительного действия. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или гетеродимерный белок IL13R/IL4R имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или гетеродимерный белок IL13R/IL4R содержит вариант полипептида Fc, при этом непрерывный полипептид или гетеродимерный белок имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки по сравнению с непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком, содержащим полипептид Fc дикого типа.

[0092] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или гетеродимерный белок IL13R/IL4R содержит вариант полипептида Fc IgG, способный связываться с FcRn с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, и при этом непрерывный полипептид имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки по сравнению с непрерывным полипептидом, содержащим полипептид Fc дикого типа.

[0093] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид или гетеродимерный белок содержит вариант полипептида Fc IgG, включающий:

а) тирозин или фенилаланин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

б) тирозин в положении, соответствующем положению 82 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

с) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

д) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

е) тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

ф) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41;

г) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41; или

h) тирозин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41.

[0094] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид или гетеродимерный белок содержит вариант полипептида Fc IgG, содержащий:

а) тирозин или фенилаланин в положении 23 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

б) тирозин в положении 82 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

с) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

д) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

е) тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

ф) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41;

г) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41; или

h) тирозин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41.

[0095] «Сигнальная последовательность» относится к аминокислотным остаткам или последовательности кодирующих их полинуклеотидов, которая способствует секреции представляющего интерес полипептида и обычно расщепляется при экспорте полипептида за пределы мембраны клеточной поверхности.

[0096] «Линкер» относится к одному или более аминокислотным остаткам, которые соединяют первый полипептид со вторым полипептидом.

[0097] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой богатый глицином и/или богатый серином гибкий неструктурный линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит аминокислоты G (Gly) и/или S (Ser). Например, линкер может содержать G или повтор G (например, GG, GGG и т.д.); GS или повтор GS (например, GSGS (SEQ ID NO: 151), GSGSGS (SEQ ID NO: 152) и т.д.); GGS или его повтор (например, GGS GGS (SEQ ID NO: 153), GGS GGS GGS (SEQ ID NO: 154) и т.д.); GGGS (SEQ ID NO: 155) или его повтор (например, GGGSGGGS (SEQ ID NO: 156), GGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO: 157) и т.д.); GSS или его повтор (например, GSSGSS (SEQ ID NO: 158), GSSGSSGSS (SEQ ID NO: 159) и т.д.); или GGSS (SEQ ID NO: 160) или его повтор (например, GGSSGGSS (SEQ ID NO: 161), GGSSGGSSGGSS (SEQ ID NO: 162) и т.д.).

[0098] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит по меньшей мере один линкер. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид содержит необязательную сигнальную последовательность и по меньшей мере один необязательный линкер. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид не содержит сигнальной последовательности или линкера. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид транслируется сигнальной последовательностью, но сигнальная последовательность отщепляется от непрерывного полипептида.

[0099] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R содержит:

- Формулу (I): IL13R-L1-IL4R-L2-FP,
- Формулу (II): IL4R-L1-IL13R-L2-FP,
- Формулу (III): IL13R-L1-FP-L2-IL4R,
- Формулу (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13R,
- Формулу (V): FP-L1-IL13R-L2-IL4R или
- Формулу (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13R,

где IL13R представляет собой полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13R, происходящего от животного-компаньона, IL4R представляет собой полипептид ECD IL4R, происходящего от животного-компаньона, L1 представляет собой первый необязательный линкер, L2 представляет собой второй необязательный линкер, и FP представляет собой необязательный партнер по слиянию, такой как полипептид Fc.

[00100] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R содержит:

- Формулу (I): IL13Rd-L1-IL4R-L2-FP,
- Формулу (II): IL4R-L1-IL13Rd-L2-FP,
- Формулу (III): IL13Rd-L1-FP-L2-IL4R,
- Формулу (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13Rd,

Формулу (V): FP-L1-IL13Rd-L2-IL4R или

Формулу (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13Rd,

где IL13Rd представляет собой полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13Rd, происходящий от животного-компаньона, IL4R представляет собой полипептид ECD IL4R, происходящий от животного-компаньона, L1 представляет собой первый необязательный линкер, L2 представляет собой второй необязательный линкер, и FP представляет собой необязательный партнер по слиянию, такой как полипептид Fc.

[00101] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31.

[00102] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 и SEQ ID NO: 183.

[00103] В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный белок содержит а) первый непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один внеклеточный домен (ECD) IL13R и первый полипептид Fc, и b) второй непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один ECD IL4R и второй полипептид Fc, где ECD IL13R и/или ECD IL4R происходят от животного-компаньона.

[00104] В некоторых вариантах осуществления первый непрерывный полипептид или второй непрерывный полипептид имеет формулу:

IL13R(n)-L-Fc или

IL4R(n)-L-Fc,

где IL13R(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13R, происходящий от животного-компаньона, IL4R(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид ECD IL4R, происходящий от животного-компаньона, (n) представляет собой один, два, три, четыре или более полипептидов ECD, L представляет собой необязательный линкер, Fc представляет собой вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc, содержащий мутацию «выступ» или «впадина».

[00105] В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный белок содержит а) первый непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один внеклеточный домен (ECD) IL13Rd и первый полипептид Fc, и b) второй непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один ECD IL4R и второй полипептид Fc, где ECD IL13Rd и/или ECD IL4R происходят от животного-компаньона.

[00106] В некоторых вариантах осуществления первый непрерывный полипептид или второй непрерывный полипептид имеет формулу:

IL13Rd(n)-L-Fc или

IL4R(n)-L-Fc,

где IL13Rd(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13Rd, происходящий от животного-компаньона, IL4R(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид ECD IL4R, происходящий от животного-компаньона, (n) представляет собой один, два, три, четыре или более полипептидов ECD, L представляет собой необязательный линкер, Fc представляет собой вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc, содержащий мутацию «выступ» или «впадина».

[00107] Кроме того, в непрерывный полипептид может(могут) быть включен(ы) другой партнер(ы) по связыванию перед, после и/или между любыми одним или более полипептидами ECD IL13R, IL13Rd или IL4R. Другие потенциальные партнеры по связыванию включают: IL5, IL6, IL17, IL22, IL31, LFA-1, TNF- α , TSLP и/или IgE.

[00108] В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный белок содержит первый непрерывный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111 или SEQ ID NO: 113.

[00109] В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный белок содержит второй непрерывный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110 или SEQ ID NO: 112.

[00110] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид или гетеродимерный белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 или SEQ ID NO: 183.

Пример экспрессии и продуцирования

[00111] Изобретение относится к полинуклеотидным последовательностям, кодирующим весь или часть (например, внеклеточный домен) непрерывного полипептида с сигнальной последовательностью или без нее. Если в конструкции молекулы нуклеиновой кислоты не используется гомологичная сигнальная последовательность (т.е. сигнальная последовательность нативного IL4R, IL13R или IL13Rd), то можно использовать другую сигнальную последовательность, например, любую сигнальную последовательность, описанную в PCT/US06/02951.

[00112] Обычно нуклеотидную последовательность, кодирующую представляющий интерес полипептид, такой как непрерывный полипептид, встраивают в вектор экспрессии, подходящий для экспрессии в выбранной клетке-хозяине.

[00113] «Вектор» представляет собой плазмиду, которую можно использовать для переноса последовательностей ДНК из одного организма в другой или для экспрессии представляющего интерес гена. Вектор обычно включает точку начала репликации и регуляторные последовательности, которые регулируют экспрессию представляющего интерес гена, и может нести или не нести селективный маркерный ген, такой как ген устойчивости к антибиотикам. Вектор подходит для клетки-хозяина, в которой он должен экспрессироваться. Если в векторе присутствует представляющий интерес ген, вектор можно назвать «рекомбинантным вектором».

[00114] «Клетка-хозяин» относится к клетке, которая может быть или была реципиентом вектора или выделенного полинуклеотида. Клетки-хозяева могут представлять собой прокариотические клетки или эукариотические клетки. Примеры эукариотических клеток включают клетки млекопитающих, такие как клетки приматов или животных, не являющихся приматами; клетки грибов, такие как дрожжи; растительные клетки; и клетки насекомых. Неограничивающие примеры клеток млекопитающих включают, без ограничения, клетки NS0, клетки PER.C6® (Crucell), клетки 293 и клетки CHO и их производные, такие как клетки 293-6E, DG44, CHO-S и CHO-K. Клетки-хозяева включают потомство одной клетки-хозяина, и это потомство не обязательно может быть полностью идентичным (по морфологии или комплементарности геномной ДНК) исходной родительской клетке из-за естественной, случайной или преднамеренной мутации. Клетка-хозяин включает клетки, трансфицированные *in vivo* полинуклеотидом(ами), кодирующим(и) аминокислотную(ые) последовательность(и), представленную(ые) в настоящем описании.

[00115] В контексте настоящего описания термин «выделенный» относится к молекуле, которая отделена по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми она обычно встречается в природе или продуцируется. Например, полипептид называется «выделенным», когда он отделен по меньшей мере от некоторых компонентов клетки, в которой он был получен. Когда полипептид секретируется клеткой после экспрессии, физическое отделение содержащего полипептид супернатанта от клетки, которая его продуцирует, считается «выделением» полипептида. Точно так же полинуклеотид называется «выделенным», если он не является частью более крупного полинуклеотида (например, геномной ДНК или митохондриальной ДНК, в случае полинуклеотида ДНК), в котором он обычно встречается в природе, или если он отделен по меньшей мере от некоторых компонентов клетки, в которой он был получен, например, в случае полинуклеотида РНК. Таким образом, полинуклеотид ДНК, содержащийся в векторе внутри клетки-хозяина, можно назвать «выделенным».

[00116] В некоторых вариантах осуществления гетеродимерный белок или непрерывный полипептид выделяют с помощью хроматографии, такой как эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография, колоночная хроматография с белком А, хроматография гидрофобного взаимодействия и СНТ-хроматография.

[00117] Термины «метка» и «детектируемая метка» означают фрагмент,

присоединенный к непрерывному полипептиду IL13R/IL4R, чтобы обеспечивает его детектирование. В некоторых вариантах осуществления метка представляет собой детектируемый маркер, который может генерировать сигнал, детектируемый с помощью визуальных или инструментальных средств, например, включение меченой меченной радиоактивной меткой аминокислоты или присоединение к полипептиду биотинильных фрагментов, которые могут быть детектированы с помощью меченого авидина (например, стрептавидина, содержащего флуоресцентный маркер или ферментативную активность, которую можно обнаружить оптическими или колориметрическими методами). Примеры меток для полипептидов включают, без ограничения, следующие: радиоизотопы или радионуклиды (например, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I , ^{177}Lu , ^{166}Ho или ^{153}Sm); хромогены, флуоресцентные метки (например, FITC, родамин, люминофоры на основе лантанидов), ферментативные метки (например, пероксидаза хрена, люцифераза, щелочная фосфатаза); хемилюминесцентные маркеры; биотинильные группы; предопределенные полипептидные эпитопы, распознаваемые вторичным репортером (например, парные последовательности лейциновой молнии, сайты связывания вторичных антител, домены связывания металлов, эпитопные метки); и магнитные агенты, такие как хелаты гадолиния. Репрезентативные примеры меток, обычно используемых для иммунологических анализов, включают фрагменты, которые продуцируют свет, например соединения акридиния, и фрагменты, которые продуцируют флуоресценцию, например флуоресцеин. В этом отношении сам фрагмент может не быть детектируемо меченным, но может стать детектируемым при реакции с еще одним фрагментом.

Примеры непрерывных полипептидов IL13R/IL4R, непрерывных полипептидов IL13Rd/IL4R, гетеродимерных белков IL13R/IL4R и гетеродимерных белков IL13Rd/IL4R в качестве ловушек рецептора-приманки

[00118] Непрерывные полипептиды IL13R/IL4R, непрерывные полипептиды IL13Rd/IL4R, гетеродимерные белки IL13R/IL4R и гетеродимерные белки IL13Rd/IL4R по изобретению могут функционировать в качестве рецепторов-приманок для захвата IL13 и/или IL4 и ингибирования их взаимодействия с IL13R и /или IL4R на клеточных поверхностях. Рецепторы-приманки, такие как рецепторы по изобретению, распознают свои лиганды с высоким сродством и специфичностью, но структурно не способны передавать сигналы. Они конкурируют с рецепторами дикого типа за связывание лиганда и участвуют во взаимодействиях лиганд/рецептор, таким образом модулируя активность или количество функционирующих рецепторов и/или клеточную активность, связанную с этими рецепторами. Рецепторы-приманки могут действовать как молекулярные ловушки для лигандов-агонистов и, таким образом, ингибировать лиганд-индуцированную активацию рецепторов.

[00119] В контексте настоящего описания термин «IL13» относится к любому нативному IL13, полученному в результате экспрессии и процессинга IL13 в клетке. Термин включает IL13 из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки) и грызуны (например, мыши и

крысы), и животных-компаньонов (например, собак, кошек и лошадей), если не указано иное. Термин также включает встречающиеся в природе варианты IL13, например, варианты сплайсинга или аллельные варианты.

[00120] В некоторых вариантах осуществления собачий IL13 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления кошачий IL13 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления лошадиный IL13 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6.

[00121] В контексте настоящего описания термин «IL4» относится к любому нативному IL4, полученному в результате экспрессии и процессинга IL4 в клетке. Термин включает IL4 из любого источника позвоночных, включая млекопитающих, таких как приматы (например, люди и яванские макаки) и грызуны (например, мыши и крысы), и животных-компаньонов (например, собак, кошек и лошадей), если не указано иное. Термин также включает встречающиеся в природе варианты IL4, например, варианты сплайсинга или аллельные варианты.

[00122] В некоторых вариантах осуществления собачий IL4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления кошачий IL4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления лошадиный IL4 содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

[00123] Изобретение относится к непрерывным полипептидам IL13R/IL4R, непрерывным полипептидам IL13Rd/IL4R, гетеродимерным белкам IL13R/IL4R и гетеродимерным белкам IL13Rd/IL4R в качестве терапевтических средств. Непрерывные и гетеродимерные белки по изобретению, более подробно раскрытыми в настоящем описании, связываются с IL13 и/или IL4, которые, как было показано, ассоциированы с аллергическими заболеваниями. В различных вариантах осуществления непрерывные и гетеродимерные белки по изобретению могут связываться с IL13 и/или IL4 с очень высоким сродством. В различных вариантах осуществления непрерывные и гетеродимерные белки по изобретению могут препятствовать передаче сигналов IL13 и/или IL4.

[00124] Термин «сродство» означает суммарную силу нековалентных взаимодействий между одним участком связывания молекулы (например, рецептором) и ее партнером по связыванию (например, лигандом). Сродство молекулы X к своему партнеру Y как правило может быть представлено константой диссоциации (K_D). Сродство можно измерить обычными способами, известными в данной области, такими как, например, иммуноблот, ELISA KD, KinEx A, биослойная интерферометрия (BLI) или с помощью устройства поверхностного плазмонного резонанса.

[00125] Термины « K_D », « K_d », «Kd» или «значение Kd», используемые взаимозаменяемо, относятся к равновесной константе диссоциации взаимодействия лиганда с молекулой слияния на основе рецептора. В некоторых вариантах осуществления

K_d слитой молекулы со своим лигандом измеряют с помощью анализов на основе биослойной интерферометрии с помощью биосенсора, такого как система Octet® (Pall ForteBio LLC, Fremont, CA), в соответствии с инструкциями поставщика. Вкратце, биотинилированный антиген связывают с наконечником датчика, и ассоциацию слитой молекулы отслеживают в течение девяноста секунд, а диссоциацию отслеживают в течение 600 секунд. Буфер для разведения и связывания представляет собой 20 мМ фосфат, 150 мМ NaCl, pH 7,2. Для коррекировки любого дрейфа вычитают пустую кривую, содержащую только буфер. Данные подгоняют под модель связывания 2:1 с помощью программного обеспечения для анализа данных ForteBio для определения константы скорости ассоциации (k_{on}), константы скорости диссоциации (k_{off}) и K_d . Константу равновесной диссоциации (K_d) рассчитывают в виде отношения k_{off}/k_{on} . Термин « k_{on} » относится к константе скорости ассоциации молекулы X со своим партнером Y, а термин « k_{off} » относится к константе скорости диссоциации молекулы X или партнера Y из комплекса молекула X/партнер Y.

[00126] Термин «связывается» с веществом представляет собой термин, хорошо понятный в данной области, и способы определения такого связывания также хорошо известны в данной области. Говорят, что молекула проявляет «связывание», если она реагирует, связывается или имеет сродство к конкретной клетке или веществу, и эту реакцию, ассоциацию или сродство детектируют с помощью одного или более методов, известных в данной области, таких как, например, иммуноблот, ELISA KD, KinEx A, биослойная интерферометрия (BLI), устройств поверхностного плазмонного резонанса и т.д.

[00127] «Поверхностный плазмонный резонанс» означает оптическое явление, которое позволяет проводить анализ биоспецифических взаимодействий в реальном времени путем детекции изменений концентраций белка в матрице биосенсора, например, с помощью системы BIAcore™ (BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Sweden and Piscataway, N.J.). Дополнительное описание см. в Jonsson et al. (1993) Ann. Biol. Clin. 51: 19-26.

[00128] «Биослойная интерферометрия» относится к оптическому аналитическому методу, с помощью которого анализирует интерференционную картину света, отраженного от слоя иммобилизованного белка на наконечнике биосенсора и внутреннего эталонного слоя. Изменения в количестве молекул, связанных с наконечником биосенсора, вызывают сдвиги в интерференционной картине, которые можно измерить в режиме реального времени. Неограничивающим иллюстративным устройством для биослойной интерферометрии является система Octet® (Pall ForteBio LLC). См., например, Abdiche et al., 2008, Anal. Biochem. 377: 209-277.

[00129] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R связывается с собачьим IL13 и/или IL4, кошачьим IL13 и/или IL4 или лошадиным IL13 и/или IL4 с константой диссоциации (K_d)

менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R связывается с собачьим IL13 и/или IL4, кошачьим IL13 и/или IL4 или лошадиным IL13 и/или IL4 с Kd от 5×10^{-6} М до 1×10^{-6} М, от 5×10^{-6} М до 5×10^{-7} М, от 5×10^{-6} М до 1×10^{-7} М, от 5×10^{-6} М до 5×10^{-8} М, 5×10^{-6} М до 1×10^{-8} М, от 5×10^{-6} М до 5×10^{-9} М, от 5×10^{-6} М до 1×10^{-9} М, от 5×10^{-6} М до 5×10^{-10} М, от 5×10^{-6} М до 1×10^{-10} М, от 5×10^{-6} М до 5×10^{-11} М, от 5×10^{-6} М до 1×10^{-11} М, от 5×10^{-6} М до 5×10^{-12} М, от 5×10^{-6} М до 1×10^{-12} М, от 1×10^{-6} М до 5×10^{-7} М, от 1×10^{-6} М до 1×10^{-7} М, от 1×10^{-6} М до 5×10^{-8} М, 1×10^{-6} М до 1×10^{-8} М, от 1×10^{-6} М до 5×10^{-9} М, от 1×10^{-6} М до 1×10^{-9} М, от 1×10^{-6} М до 5×10^{-10} М, от 1×10^{-6} М до 1×10^{-10} М, от 1×10^{-6} М до 5×10^{-11} М, от 1×10^{-6} М до 1×10^{-11} М, от 1×10^{-6} М до 5×10^{-12} М, от 1×10^{-6} М до 1×10^{-12} М, от 5×10^{-7} М до 1×10^{-7} М, от 5×10^{-7} М до 5×10^{-8} М, 5×10^{-7} М до 1×10^{-8} М, от 5×10^{-7} М до 5×10^{-9} М, от 5×10^{-7} М до 1×10^{-9} М, от 5×10^{-7} М до 5×10^{-10} М, от 5×10^{-7} М до 1×10^{-10} М, от 5×10^{-7} М до 5×10^{-11} М, от 5×10^{-7} М до 1×10^{-11} М, от 5×10^{-7} М до 5×10^{-12} М, от 5×10^{-7} М до 1×10^{-12} М, от 1×10^{-7} М до 5×10^{-8} М, 1×10^{-7} М до 1×10^{-8} М, от 1×10^{-7} М до 5×10^{-9} М, от 1×10^{-7} М до 1×10^{-9} М, от 1×10^{-7} М до 5×10^{-10} М, от 1×10^{-7} М до 1×10^{-10} М, от 1×10^{-7} М до 5×10^{-11} М, от 1×10^{-7} М до 1×10^{-11} М, от 1×10^{-7} М до 5×10^{-12} М, от 1×10^{-7} М до 1×10^{-12} М, от 5×10^{-8} М до 1×10^{-8} М, от 5×10^{-8} М до 5×10^{-9} М, от 5×10^{-8} М до 1×10^{-9} М, от 5×10^{-8} М до 5×10^{-10} М, от 5×10^{-8} М до 1×10^{-10} М, от 5×10^{-8} М до 5×10^{-11} М, от 5×10^{-8} М до 5×10^{-12} М, от 5×10^{-8} М до 1×10^{-12} М, от 1×10^{-8} М до 5×10^{-9} М, от 1×10^{-8} М до 1×10^{-9} М, от 1×10^{-8} М до 5×10^{-10} М, от 1×10^{-8} М до 1×10^{-10} М, от 1×10^{-8} М до 5×10^{-11} М, от 1×10^{-8} М до 1×10^{-11} М, от 1×10^{-8} М до 5×10^{-12} М, от 1×10^{-8} М до 1×10^{-12} М, от 5×10^{-9} М до 1×10^{-9} М, от 5×10^{-9} М до 5×10^{-10} М, от 5×10^{-9} М до 1×10^{-10} М, от 5×10^{-9} М до 5×10^{-11} М, от 5×10^{-9} М до 1×10^{-11} М, от 5×10^{-9} М до 5×10^{-12} М, от 5×10^{-9} М до 1×10^{-12} М, от 1×10^{-9} М до 5×10^{-10} М, от 1×10^{-9} М до 1×10^{-10} М, от 1×10^{-9} М до 5×10^{-11} М, от 1×10^{-9} М до 1×10^{-11} М, от 1×10^{-9} М до 5×10^{-12} М, от 1×10^{-9} М до 1×10^{-12} М, от 5×10^{-10} М до 1×10^{-10} М, от 5×10^{-10} М до 5×10^{-11} М, от 1×10^{-10} М до 5×10^{-11} М, от 1×10^{-10} М до 1×10^{-11} М, от 1×10^{-10} М до 5×10^{-12} М, от 1×10^{-10} М до 1×10^{-12} М, от 5×10^{-11} М до 1×10^{-12} М, от 5×10^{-11} М до 5×10^{-12} М, от 5×10^{-11} М до 1×10^{-12} М, от 1×10^{-11} М до 5×10^{-12} М или от 1×10^{-11} М до 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R связывается с собачьим IL13 и/или IL4, кошачьим IL13 и/или IL4, и/или лошадиным IL13 и/или IL4.

[00130] «Уменьшать» или «ингибировать» означает снижать, уменьшать или блокировать активность, функцию или количество по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее уменьшение на 20% или более. В некоторых вариантах

осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее уменьшение на 50% или более. В некоторых вариантах осуществления под «снижением» или «ингибированием» подразумевается способность вызывать общее уменьшение на 75%, 85%, 90%, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления указанное выше количество ингибируется или уменьшается в течение определенного периода времени по сравнению с контрольной дозой (такой как плацебо) в течение того же периода времени. В контексте настоящего описания термин «эталон» относится к любому образцу, стандарту или уровню, используемому для целей сравнения. Эталон может быть получен от здорового или не имеющего заболевания образца. В некоторых примерах эталон получают из образца здорового или не получающего лечения животного-компаньона. В некоторых примерах эталон получают от одного или более здоровых животных определенного вида, которые являются животными, не участвующими в тестировании или не получающими лечения.

[00131] В контексте настоящего описания термин «значимо уменьшенный» означает достаточно высокую степень уменьшения числового значения от эталонного числового значения, которая по мнению специалиста является статистически значимой разницей между двумя значениями в контексте биологической характеристики, измеряемой указанными величинами. В некоторых вариантах осуществления значимо уменьшенные числовые значения уменьшены более чем на любое из следующих значений: 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100% по сравнению с эталонным значением.

[00132] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R позволяет уменьшить передачу сигналов IL13 и/или IL4 у животного-компаньона на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% по сравнению с передачей сигналов IL13 и/или IL4 в отсутствие слитой молекулы. В некоторых вариантах осуществления передачу сигнала измеряют по снижению IL4-зависимой пролиферации клеток TF-1. В некоторых вариантах осуществления снижение передачи сигнала IL13 и/или IL4 или снижение пролиферации составляет от 10% до 15%, от 10% до 20%, от 10% до 25%, от 10% до 30%, от 10% до 35%, от 10% до 40%, от 10% до 45%, от 10% до 50%, от 10% до 60%, от 10% до 70%, от 10% до 80%, от 10% до 90%, от 10% до 100%, от 15% до 20%, от 15% до 25%, от 15% до 30%, от 15% до 35%, от 15% до 40%, от 15% до 45%, от 15% до 50%, от 15% до 60%, от 15% до 70%, от 15% до 80%, от 15% до 90%, от 15% до 100%, от 20% до 25%, от 20% до 30%, от 20% до 35%, от 20% до 40%, от 20% до 45%, от 20% до 50%, от 20% до 60%, от 20% до 70%, от 20% до 80%, от 20% до 90%, от 20% до 100%, от 25% до 30%, от 25% до 35%, от 25% до 40%, от 25% до 45%, от 25% до 50%, от 25% до 60%, от 25% до 70%, от 25% до 80%, от 25% до 90%, от

25% до 100%, от 30% до 35%, от 30% до 40%, от 30% до 45%, от 30% до 50%, от 30% до 60%, от 30% до 70%, от 30% до 80%, от 30% до 90%, от 30% до 100%, от 35% до 40%, от 35% до 45%, от 35% до 50%, от 35% до 60%, от 35% до 70%, от 35% до 80%, от 35% до 90%, от 35% до 100%, от 40% до 45%, от 40% до 50%, от 40% до 60%, от 40% до 70%, от 40% до 80%, от 40% до 90%, от 40% до 100%, от 45% до 50%, от 45% до 60%, от 45% до 70%, от 45% до 80%, от 45% до 90%, от 45% до 100%, от 50% до 60%, от 50% до 70%, от 50% до 80%, от 50% до 90%, от 50% до 100%, от 60% до 70%, от 60% до 80%, от 60% до 90%, от 60% до 100%, от 70% до 80%, от 70% до 90%, от 70% до 100%, от 80% до 90%, от 80% до 100% или от 90% до 100%.

[00133] «Увеличенный» или «более высокий» означает увеличение по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления под «увеличенным» или «более высоким» подразумевается способность вызывать общее увеличение на приблизительно 5% или более, приблизительно 10% или более, приблизительно 20% или более, приблизительно 30% или более, приблизительно 40% или более, приблизительно 50% или более, приблизительно 60% или более, приблизительно 70% или более, приблизительно 80% или более, приблизительно 90% или более, приблизительно 100% или более, приблизительно 125% или более, приблизительно 150% или более, приблизительно 200% или более или приблизительно 300% или более относительно эталонного значения. В некоторых вариантах осуществления под «увеличенным» или «более высоким» подразумевается способность вызывать общее увеличение от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 50% до приблизительно 100%, от приблизительно 25% до приблизительно 70% относительно эталонного значения.

[00134] В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc IgG, способен связываться с FcRn или FcRn/B2M с повышенным сродством на приблизительно 5% или более, приблизительно 10% или более, приблизительно 20% или более, приблизительно 30% или более, приблизительно 40% или более, приблизительно 50% или более, приблизительно 60% или более, приблизительно 70% или более, приблизительно 80% или более, приблизительно 90% или более, приблизительно 100% или более, приблизительно 125% или более, приблизительно 150% или более, приблизительно 200% или более или приблизительно 300% или более относительно эталонного полипептида Fc. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида Fc способен связываться с FcRn или FcRn/B2M с повышенным сродством от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 50% до приблизительно 100% от приблизительно 25% до приблизительно 70% относительно эталонного полипептида Fc. В некоторых вариантах осуществления эталонный полипептид Fc представляет собой полипептид Fc дикого типа. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc представляет собой другой вариант полипептида Fc. В некоторых вариантах осуществления сродство измеряют с помощью биослойной интерферометрии при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до

приблизительно 6,5.

[00135] В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический анализ проводят для определения любого количества фармакокинетических параметров, включая период полувыведения, T_{max} , C_{max} и площадь под кривой (AUC). Например, животному можно вводить непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R, раскрытые в настоящем описании, и собирать образцы сыворотки в разные интервалы времени (например, до инъекция и/или через 0,5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 и/или 336 часов после введения). Концентрации непрерывных полипептидов или гетеродимерных белков в образцах сыворотки можно определить, например, с помощью ELISA.

[00136] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R имеет период полувыведения из сыворотки, составляющий приблизительно 5% или более, приблизительно 10% или более, приблизительно 20% или более, приблизительно 30% или более, приблизительно 40% или более, приблизительно 50% или более, приблизительно 60% или более, приблизительно 70% или более, приблизительно 80% или более, приблизительно 90% или более, приблизительно 100% или более, приблизительно 125% или более, приблизительно 150% или более, приблизительно 200% или более, приблизительно 250% или более или приблизительно 300% или более по сравнению с эталонным непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R имеет период полувыведения из сыворотки, составляющий от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 50% до приблизительно 100%, от приблизительно 25% до приблизительно 70% по сравнению с эталонным непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R имеет приблизительно 1,5-кратный или более, приблизительно 2-кратный или более, приблизительно 3-кратный или более период полувыведения из сыворотки по сравнению с эталонным непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R имеет период полувыведения из сыворотки, составляющий от приблизительно 5% до приблизительно 50%, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, от приблизительно 50% до приблизительно 100%, от приблизительно 25% до приблизительно 70%, от приблизительно 200% до приблизительно 300% более по сравнению с эталонным непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком. В некоторых вариантах осуществления эталонный непрерывный полипептид или

гетеродимерный белок содержит полипептид Fc дикого типа. В некоторых вариантах осуществления полипептид Fc представляет собой другой вариант полипептида Fc.

Примеры фармацевтических композиций

[00137] Термины «фармацевтический состав» и «фармацевтическая композиция» относятся к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает эффективность биологической активности активного ингредиента(ов), и который не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будет вводиться состав.

[00138] «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу, вспомогательному веществу в составе или носителю, общепринятому в данной области техники для применения с терапевтическим средством, которые вместе содержат «фармацевтическую композицию», предназначенную для введения субъекту. Фармацевтически приемлемый носитель является нетоксичным для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и совместимым с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель является подходящим для используемого состава. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают оксид алюминия; стеарат алюминия; лецитин; белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, собачий или другой животный альбумин; буферы, такие как фосфатный, цитратный, триметиламиновый или HEPES буферы; глицин; сорбиновая кислота; сорбат калия; смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот; воду; соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем или трисиликат магния; поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы; полиэтиленгликоль; сахара; маннит; или аминокислоты, включая, без ограничения, аргинин.

[00139] Фармацевтическая композиция может храниться в лиофилизированной форме. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ получения включает стадию лиофилизации. Затем состав лиофилизированной композиции можно восстановить, как правило, в виде водной композиции, подходящей для парентерального введения, перед введением собаке, кошке или лошади. В других вариантах осуществления, в частности, когда слитая молекула обладает высокой устойчивостью к термической и окислительной денатурации, фармацевтическую композицию можно хранить в виде жидкости, т.е. в виде водной композиции, которую можно вводить собаке, кошке или лошади непосредственно или с соответствующим разбавлением. Лиофилизированную композицию можно восстановить с помощью стерильной воды для инъекций (WFI). Могут быть включены бактериостатические реагенты, такие как бензиловый спирт. Таким образом, изобретение относится к фармацевтическим композициям в твердой или жидкой форме.

[00140] Значение pH фармацевтических композиций при введении может находиться в диапазоне от приблизительно pH 5 до приблизительно pH 8. Композиции по

изобретению являются стерильными, если они предназначены для использования в терапевтических целях. Стерильность может быть достигнута любым из нескольких способов, известных в данной области, включая фильтрацию через стерильные фильтрационные мембраны (например, 0,2-микронные мембраны). Стерильность можно поддерживать с помощью антибактериальных средств или без них.

Примеры применения непрерывных полипептидов IL13R/IL4R, непрерывных полипептидов IL13Rd/IL4R, гетеродимерных белков IL13R/IL4R и гетеродимерных белков IL13Rd/IL4R и фармацевтических композиций

[00141] Непрерывные полипептиды IL13R/IL4R, непрерывные полипептиды IL13Rd/IL4R, гетеродимерные белки IL13R/IL4R и гетеродимерные белки IL13Rd/IL4R по изобретению или фармацевтические композиции, содержащие такие непрерывные полипептиды или гетеродимерные белки, могут быть полезными для лечения состояния, индуцированного IL13 и/или IL4. В контексте настоящего описания термин «состояние, индуцированное IL13 или IL4» означает заболевание, ассоциированное, вызванное или характеризующееся повышенными уровнями IL13 или IL4 или их измененным распределением. Такие состояния, индуцированные IL13 и/или IL4, включают, без ограничения, зудящее или аллергическое заболевание. В некоторых вариантах осуществления состояние, индуцированное IL13 и/или IL4, представляет собой атопический дерматит, зуд, астму, псориаз, склеродермию или экзему. Состояние, индуцированное IL13 или IL4, может проявляться у животного-компаньона, включая, без ограничения, собаку, кошку или лошадь.

[00142] В контексте настоящего описания термин «лечение» представляет собой подход для получения полезных или требуемых клинических результатов. В контексте настоящего описания термин «лечение» включает любое введение или применение терапевтического средства для лечения заболевания у млекопитающего, включая животное-компаньон. Для целей настоящего раскрытия благоприятные или требуемые клинические результаты включают, без ограничения, любой один или более из следующих факторов: облегчение одного или более симптомов, уменьшение степени заболевания, предотвращение или замедление распространения заболевания, предотвращение или замедление рецидива заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение болезненного состояния, ингибирование заболевания или прогрессирования заболевания, ингибирование или замедление заболевания или его прогрессирования, остановку его развития и ремиссию (частичную или полную). Под «лечением» также следует понимать уменьшение патологических последствий пролиферативного заболевания. Представленные в настоящем описании способы предусматривают любой один или более из этих аспектов лечения. В соответствии с вышеизложенным термин «лечение» не требует стопроцентного устранения всех аспектов расстройства.

[00143] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R

или гетеродимерный белок IL13R/IL4R, или содержащие их фармацевтические композиции можно использовать в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем описании для лечения состояний, индуцированных IL13 или IL4. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R, или фармацевтическую композицию вводят животному-компаньону, такому как представитель псовых, кошачьих или лошадиных для лечения состояний, индуцированных IL13 и/или IL4.

[00144] «Терапевтически эффективное количество» вещества/молекулы, агониста или антагониста может варьировать в зависимости от таких факторов, как тип подлежащего лечению заболевания, болезненное состояние, тяжесть и течение заболевания, тип терапевтической цели, любая предыдущая терапия, история болезни, ответ на предшествующее лечение, усмотрение лечащего ветеринара, возраст, пол и вес животного, а также способность вещества/молекулы, агониста или антагониста вызывать требуемый ответ у животного. Терапевтически эффективное количество также представляет собой такое количество, при котором терапевтически полезные эффекты перевешивают любые токсические или вредные эффекты вещества/молекулы, агониста или антагониста. Терапевтически эффективное количество может быть доставлено за одно или несколько введений. Терапевтически эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения требуемого терапевтического или профилактического результата.

[00145] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, вводят парентерально, подкожно, внутривенно или внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R, гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, вводят в виде болюсной инъекции или путем непрерывной инфузии в течение определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, вводят внутримышечно, внутрибрюшинно, интрацереброспинально, подкожно, внутриартериально, интрасиновиально, интратекально или путем ингаляции.

[00146] Непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R, раскрытые в настоящем описании, можно вводить в количестве от 0,1 мг/кг массы тела до

100 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R можно вводить в количестве от 0,1 мг/кг массы тела до 50 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R можно вводить в количестве от 1 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела на дозу. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R можно вводить в количестве от 0,5 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 5 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 10 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 20 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 50 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, от 1 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, от 5 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела, от 0,5 мг/кг массы тела до 10 мг/кг массы тела или от 5 мг/кг массы тела до 50 мг/кг массы тела.

[00147] Непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, можно вводить животному-компаньону за один раз или несколько раз в ходе курса лечения. Например, непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R, гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R или фармацевтическую композицию, содержащую такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, можно вводить по меньшей мере один раз, более одного раза, не менее двух, не менее трех раз, не менее четырех раз или не менее пяти раз.

[00148] В некоторых вариантах осуществления дозу вводят один раз в неделю в течение по меньшей мере двух или трех последовательных недель, а в некоторых вариантах осуществления такой цикл лечения повторяют два или более раз, необязательно чередуя с одной или более неделями без лечения. В других вариантах осуществления терапевтически эффективную дозу вводят один раз в сутки в течение двух-пяти дней подряд, а в некоторых вариантах осуществления этот цикл лечения повторяют два или более раз, необязательно чередуя с одним или более днями или неделями без лечения.

[00149] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R вводят в уменьшенной дозе и/или с увеличенным интервалом между вводимыми дозами относительно эталонного непрерывного полипептида или гетеродимерного белка.

[00150] Введение «в комбинации с» одним или более дополнительными терапевтическими средствами включает одновременное (параллельное) и последовательное или поочередное введение в любом порядке. Термин «параллельно» используется в настоящем описании для обозначения введения двух или более

терапевтических средств, когда по меньшей мере часть введения перекрывается во времени или когда введение одного терапевтического средства отделено коротким промежутком времени от введения другого терапевтического средства. Например, два или более терапевтических средства вводят с временным интервалом не более чем приблизительно определенное количество минут. Термин «последовательно» используется в настоящем описании для обозначения введения двух или более терапевтических средств, когда введение одного или более агентов продолжается после прекращения введения одного или более других средств, или когда введение одного или более нескольких средств начинается до введения одного или более других средств. Например, введения двух или более терапевтических средств разделены временным интервалом, превышающим определенное количество минут. В контексте настоящего описания термин «в комбинации с» относится к применению одного способа лечения в дополнение к другому способу лечения. Таким образом, «в комбинации с» относится к применению одного способа лечения до, во время или после предоставления животному другого способа лечения.

[00151] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение в комбинации с непрерывным полипептидом IL13R/IL4R, непрерывным полипептидом IL13Rd/IL4R, гетеродимерным белком IL13R/IL4R или гетеродимерным белком IL13Rd/IL4R или фармацевтической композицией, содержащей такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, ингибитора Jak, ингибитора PI3K, ингибитора АКТ или ингибитора MAPK. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение в комбинации с непрерывным полипептидом IL13R/IL4R, непрерывным полипептидом IL13Rd/IL4R, гетеродимерным белком IL13R/IL4R или гетеродимерным белком IL13Rd/IL4R, или фармацевтической композицией, содержащей такой непрерывный полипептид или непрерывный полипептид, анти-IL31 антитела, анти-IL4R антитела, анти-IL17 антитела, анти-TNF α антитела, анти-CD20 антитела, анти-CD19 антитела, анти-CD25 антитела, анти-IL31 антитела, анти-IL23 антитела, анти-IgE антитела, анти-CD11 α антитела, анти-IL6R антитела, антитела к α 4-интергину, анти-IL12 антитела, анти-IL1 β антитела или анти-BlyS антитела.

[00152] Изобретение относится к способам воздействия на клетку непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R или гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R или фармацевтической композиции, содержащей такой непрерывный полипептид или гетеродимерный белок, в условиях, допускающих связывание с IL13 и/или IL4. В некоторых вариантах осуществления клетку подвергают воздействию непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R, гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R или фармацевтической композиции *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетку подвергают воздействию непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R, гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R или фармацевтической

композиции *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетку подвергают воздействию непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R, гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R или фармацевтической композиции в условиях, допускающих связывание непрерывного полипептида или гетеродимерного белка с внеклеточным IL13 и/или IL4. В некоторых вариантах осуществления клетку можно подвергать *in vivo* воздействию непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R, гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R или фармацевтической композиции с помощью любого одного или более способов введения, раскрытых в настоящем описании, включая, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутривенную инъекцию субъекту. В некоторых вариантах осуществления клетку можно подвергать *ex vivo* воздействию непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R, гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R или фармацевтической композиции путем воздействия на клетку культуральной среды, содержащей гетеродимерный белок или фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления до воздействия на клетку культуральной среды, содержащей слитую молекулу или фармацевтическую композицию, можно оказать воздействие на проницаемость клеточной мембраны любым количеством способов, известных специалистам в данной области (таких как электропорация клеток или воздействие на клетки раствора, содержащего хлорид кальция).

[00153] В некоторых вариантах осуществления воздействие приводит к снижению клеткой сигнальной функции IL13 и/или IL4. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R может снижать передачу сигналов IL13 и/или IL4 в клетке на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% по сравнению с сигнальной функцией IL13 и/или IL4 в отсутствие непрерывного полипептида или гетеродимерного белка. В некоторых вариантах осуществления снижение передачи сигнала IL13 и/или IL4 и/или снижение пролиферации TF-1 находится в пределах от 10% до 15%, от 10% до 20%, от 10% до 25%, от 10% до 30%, от 10% до 35%, от 10% до 40%, от 10% до 45%, от 10% до 50%, от 10% до 60%, от 10% до 70%, от 10% до 80%, от 10% до 90%, от 10% до 100%, от 15% до 20%, от 15% до 25%, от 15% до 30%, от 15% до 35%, от 15% до 40%, от 15% до 45%, от 15% до 50%, от 15% до 60%, от 15% до 70%, от 15% до 80%, от 15% до 90%, от 15% до 100%, от 20% до 25%, от 20% до 30%, от 20% до 35%, от 20% до 40%, от 20% до 45%, от 20% до 50%, от 20% до 60%, от 20% до 70%, от 20% до 80%, от 20% до 90%, от 20% до 100%, от 25% до 30%, от 25% до 35%, от 25% до 40%, от 25% до 45%, от 25% до 50%, от 25% до 60%, от 25% до 70%, от 25% до 80%, от 25% до 90%, от 25% до 100%, от 30% до 35%, от 30% до 40%, от

30% до 45%, от 30% до 50%, от 30% до 60%, от 30% до 70%, от 30% до 80%, от 30% до 90%, от 30% до 100%, от 35% до 40%, от 35% до 45%, от 35% до 50%, от 35% до 60%, от 35% до 70%, от 35% до 80%, от 35% до 90%, от 35% до 100%, от 40% до 45%, от 40% до 50%, от 40% до 60%, от 40% до 70%, от 40% до 80%, от 40% до 90%, от 40% до 100%, от 45% до 50%, от 45% до 60%, от 45% до 70%, от 45% до 80%, от 45% до 90%, от 45% до 100%, от 50% до 60%, от 50% до 70%, от 50% до 80%, от 50% до 90%, от 50% до 100%, от 60% до 70%, от 60% до 80%, от 60% до 90%, от 60% до 100%, от 70% до 80%, от 70% до 90%, от 70% до 100%, от 80% до 90%, от 80% до 100% или от 90% до 100%.

[00154] Изобретение относится к способам применения непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R или гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R для детекции, диагностики и мониторинга состояния, индуцированного IL13 или IL4. Изобретение относится к способам определения того, будет ли животное-компаньон реагировать на терапию с помощью непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R или гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R. В некоторых вариантах осуществления способ включает детекцию с помощью непрерывного полипептида IL13R/IL4R, непрерывного полипептида IL13Rd/IL4R, гетеродимерного белка IL13R/IL4R или гетеродимерного белка IL13Rd/IL4R наличия у животного клеток, которые экспрессируют IL13 или IL4. В некоторых вариантах осуществления способ детекции включает приведение образца в контакт с антителом, полипептидом или полинуклеотидом и определение того, отличается ли уровень связывания от уровня связывания эталонного образца или образца сравнения (такого как контроль). В некоторых вариантах осуществления способ может быть полезен для определения того, является ли раскрытый в настоящем описании непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R подходящим средством для лечения рассматриваемого животного.

[00155] В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой биологический образец. Термин «биологический образец» означает количество вещества, полученного от живого или ранее живого существа. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой лизат клеток или клеток/тканей. В некоторых вариантах осуществления биологический образец включает, без ограничения, кровь (например, цельную кровь), плазму, сыворотку, мочу, синовиальную жидкость и эпителиальные клетки.

[00156] В некоторых вариантах осуществления клетки или лизат клеток/тканей приводят в контакт с непрерывным полипептидом IL13R/IL4R, непрерывным полипептидом IL13Rd/IL4R, гетеродимерным белком IL13R/IL4R или гетеродимерным белком IL13Rd/IL4R и определяют связывание непрерывного полипептида или гетеродимерного белка с клеткой. Когда тестируемые клетки проявляют связывающую активность по сравнению с эталонной клеткой того же типа ткани, это может указывать на

то, что субъекту будет полезно лечение непрерывным полипептидом IL13R/IL4R, непрерывным полипептидом IL13Rd/IL4R, гетеродимерным белком IL13R/IL4R или гетеродимерным белком IL13Rd/IL4R. В некоторых вариантах осуществления тестируемые клетки получены из ткани животного-компаньона.

[00157] Для детекции специфического связывания антитело-антиген можно использовать различные способы, известные в данной области техники. Примеры иммуноанализов, которые можно использовать, включают флуоресцентный поляризационный иммуноанализ (FPIA), флуоресцентный иммуноанализ (FIA), иммуноферментный анализ (EIA), нефелометрический иммуноферментный анализ (NIA), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и радиоиммуноанализ (RIA). Индикаторная группа или группа метки может быть присоединена к рассматриваемым антителам, и ее выбирают таким образом, чтобы она удовлетворяла потребностям различных применений способа, которые зачастую продиктованы наличием оборудования для анализа и совместимыми процедурами иммуноанализа. Соответствующие метки включают, без ограничения, радионуклиды (например, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H или ^{32}P), ферменты (например, щелочную фосфатазу, пероксидазу хрена, люциферазу или β -галактозидазу), флуоресцентные фрагменты или белки (например, флуоресцеин, родамин, фикоэритрин, GFP или BFP) или люминесцентные фрагменты (например, наночастицы QdotTM, поставляемые Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.). Общие методы, используемые при проведении различных упомянутых выше иммуноанализов известны специалистам в данной области.

[00158] В целях диагностики непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R может быть меченным детектируемым фрагментом, включая, без ограничения, радиоизотопы, флуоресцентные метки и различные фермент-субстратные метки, известные в данной области. Способы конъюгации меток с полипептидами известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления отсутствует потребность в мечении непрерывного полипептида или гетеродимерного белка, присутствие которых можно обнаружить, например, с помощью антитела, которое связывается с непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком. В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R можно использовать в любом известном методе анализа, таком как анализы конкурентного связывания, прямые и непрямые сэндвич-анализы, и иммунопреципитационные анализы. Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc., 1987). Анти-IL13 и IL4 антитела и полипептиды также можно использовать для диагностических анализов *in vivo*, таких как визуализация *in vivo*. Как правило, антитело или полипептид метят радионуклидом (таким как ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^3H или любой другой радионуклидной меткой, включая раскрытые в настоящем описании), что позволяет локализовать представляющие интерес клетки или ткань с

помощью иммуносцинтиграфии. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок также можно использовать в качестве окрашивающего реагента при патологии с помощью методов, хорошо известных в данной области.

[00159] В некоторых вариантах осуществления непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R используют для диагностики, и непрерывный полипептид IL13R/IL4R, непрерывный полипептид IL13Rd/IL4R, гетеродимерный белок IL13R/IL4R или гетеродимерный белок IL13Rd/IL4R используют в качестве терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления диагностический белок и терапевтический белок являются разными. В некоторых вариантах осуществления диагностический белок и терапевтический белок являются одинаковыми.

[00160] Приведенные ниже примеры иллюстрируют отдельные аспекты изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Экспрессия и очистка собачьих IL4 и IL13

[00161] Нуклеотидную последовательность, кодирующую собачий белок IL13 (SEQ ID NO: 4), синтезировали с поли-His меткой на С-конце, клонировали в вектор экспрессии млекопитающих и трансфицировали в клетки 293 или CHOS. Тот же метод использовали для клонирования и экспрессии нуклеотидной последовательности, кодирующей собачий белок IL4 (SEQ ID NO: 1) с поли-His меткой на С-конце.

[00162] Супернатант, содержащий собачий белок IL13, собирали и фильтровали. Собачий IL13 подвергали аффинной очистке с использованием колонки Ni-NTA (аффинная смола CaptivA® с белком А, Repligen). Для очистки собачьего IL4 использовали тот же метод.

Пример 2

Внеклеточные домены IL13R и IL4R

[00163] Выполняли идентификацию и определяли границы внеклеточных доменов собачьего, кошачьего и лошадиного IL4R, которые ответственны за связывание собачьего, кошачьего и лошадиного IL4 и/или IL13. Примеры полноразмерных внеклеточных доменов собачьего IL4R, кошачьего IL4R и лошадиного IL4 идентифицировали как SEQ ID NO: 23 и SEQ ID NO: 163 (собачий), SEQ ID NO: 25 (кошачий) и SEQ ID NO: 27 (лошадиный). Примеры фрагментов внеклеточных доменов собачьего IL4R, кошачьего IL4R и лошадиного IL4R, предположительно сохраняющих биологическую активность, идентифицировали как SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 37, соответственно.

[00164] Выполняли идентификацию и определяли границы внеклеточных доменов собачьего, кошачьего и лошадиного IL13R, которые ответственны за связывание собачьего, кошачьего и лошадиного IL4 и/или IL13. Примеры полноразмерных внеклеточных доменов собачьего IL13R, кошачьего IL13R и лошадиного IL13R идентифицировали как SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 26, соответственно.

Примеры фрагментов внеклеточных доменов собачьего IL13R, кошачьего IL13R и лошадиного IL13R, предположительно сохраняющих биологическую активность, идентифицировали как SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 36, соответственно.

[00165] Неспаренный цистеин (Cys) в собачьем IL13R (в положении 18 SEQ ID NO: 22), кошачьем IL13R (в положении 18 SEQ ID NO: 24) и лошадином IL13R (в положении 18 SEQ ID NO: 26) идентифицировали с помощью компьютерных технологий, и на основе трехмерного моделирования было определено, что он является утопленным (не находящимся на поверхности). То, что неспаренный цистеин будет образовывать дисульфидные связи, является маловероятным, и вероятность агрегации является низкой. Таким образом, сайт-направленный мутагенез этого остатка Cys не проводили.

Пример 3

Экспрессия и очистка непрерывных полипептидов собачьего IL13R/IL4R из клеток CHO

[00166] Нуклеотидные последовательности, кодирующие непрерывные полипептиды собачьего ECD IL13R/ECD IL4R, связанные с полипептидом Fc IgGB, конструировали с сигнальной последовательностью. В непрерывном полипептиде «IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc» (SEQ ID NO: 20) внеклеточный домен IL13R (SEQ ID NO: 22) предшествовал внеклеточному домену IL4R (SEQ ID NO: 23). В непрерывном полипептиде «IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc» (SEQ ID NO: 21) внеклеточный домен IL4R предшествовал внеклеточному домену IL13R.

[00167] Нуклеотидные последовательности синтезировали химическим способом и встраивали в вектор экспрессии, подходящий для трансфекции в клетку-хозяин CHO. После трансфекции клеток CHO, клетки секретировали слитые белки. Например, слитый белок очищали одностадийной колоночной хроматографией с белком А.

[00168] Каждый из IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc и IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc может быть экспрессирован и очищен в одну стадию с использованием колонки с белком А или другими хроматографическими методами, такими как ионообменная колоночная хроматография, колоночная хроматография с гидрофобным взаимодействием, колоночная хроматография в смешанном режиме, такая как СНТ или колоночная хроматография в мультимодальном режиме, такая как CaptoMMC. Можно использовать низкий pH или другие этапы инактивации и удаления вирусов. Очищенный белок можно смешать со вспомогательными веществами и стерилизовать путем фильтрования с получением фармацевтической композиции по изобретению. Фармацевтическую композицию можно вводить собаке с атопическим дерматитом или астмой в количестве, достаточном для связывания и/или ингибирования IL13 и/или IL4.

[00169] Затем векторы использовали для проведения пилотной трансфекции клеток CHO-S с помощью реагента для трансфекции FreestyleMax™ (Life Technologies). Супернатант собирали путем осветления кондиционированной среды. Белок очищали одноэтапной хроматографией с белком А и использовали для дальнейшего исследования.

Пример 4

Демонстрация активности связывания IL13 и IL4

[00170] Этот пример демонстрирует, что как IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc (SEQ ID NO:20), так и IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc (SEQ ID NO:21) связываются с собачьим IL4 и IL13 с кинетикой, необходимой для терапевтической активности.

[00171] Анализ связывания выполняли с помощью биосенсора Octet следующим образом. Вкратце, биотинилировали собачий IL4 (полученный с применением клеток 293). Свободный непрореагировавший биотин удаляли из биотинилированного IL4 путем экстенсивного диализа. Биотинилированный собачий IL4 улавливали покрытыми стрептавидином кончиками датчиков. Ассоциацию IL4 с IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc (SEQ ID NO:20) в различных концентрациях (12, 16 и 44 нМ) отслеживали в течение девяноста секунд. Диссоциацию контролировали в течение 600 секунд. Пустую кривую, полученную только для буфера, вычитали для коррекции любого дрейфа. Данные подгоняли под модель связывания 1:1 с помощью программного обеспечения для анализа данных ForteBio™ для определения k_{on} , k_{off} и K_d . Буфер для разведений и всех стадий связывания был следующим: 20 мМ фосфат, 150 мМ NaCl, pH 7,2. Величина K_d для IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc и лиганда IL4 составила 8×10^{-11} .

[00172] Ассоциацию собачьего IL4 с IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc (SEQ ID NO:21) в разных концентрациях (40,7 и 140 нМ) отслеживали в течение девяноста секунд. Диссоциацию контролировали в течение 600 секунд. Пустую кривую, полученную только для буфера, вычитали для корректировки любого дрейфа. Данные подгоняли под модель связывания 1:1 с помощью программного обеспечения для анализа данных ForteBio™ для определения k_{on} , k_{off} и K_d . Буфер для разведений и всех стадий связывания был следующим: 20 мМ фосфат, 150 мМ NaCl, pH 7,2. Величина K_d для IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc и лиганда IL4 составила $1,1 \times 10^{-11}$.

[00173] Собачий IL4 и собачий IL13 с С-концевой поли-His меткой экспрессировали и очищали из клеток 293. EZ-Link NHS-LC-биотин получали от Thermo Scientific (кат. № 21336), а биосенсоры со стрептавидином получали от ForteBio (кат. № 18-509).

[00174] Выполняли эксперименты по последовательному связыванию IL4 и IL13 с IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc (SEQ ID NO:20). Биотинилированный собачий IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc захватывали покрытыми стрептавидином кончиками датчика. Собачий IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc подвергали воздействию либо (1) собачьего IL4, а затем IL13, либо (2) собачьего IL13, а затем IL4, используя IL4 и IL13 в концентрации 30 мкг/мл в PBS (фиг. 1). Эксперименты показали, что после связывания IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc с IL13, он может не связываться с IL4, а после связывания с IL4 его способность связываться с IL13 снижается.

[00175] Выполняли эксперименты по последовательному связыванию IL4 и IL13 с IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc (SEQ ID NO:21). Биотинилированный собачий IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc захватывали покрытыми стрептавидином кончиками датчика. Собачий IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc подвергали воздействию либо (1) собачьего IL4, а затем

IL13, либо (2) собачьего IL13, а затем IL4, используя IL4 и IL13 в концентрации 30 мкг/мл в PBS (фиг. 2). Эти эксперименты показали, что после связывания IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc с IL13 он может не связываться с IL4, а после связывания с IL4 его способность связывать IL13 снижается.

[00176] Считается, что как IL4RECD, так и IL13RECD одновременно вносят вклад в прочное связывание IL13RECD-IL4RECD-IgGBFc и IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc с IL4 или IL13.

Пример 5

Клеточная функциональная активность собачьего IL4RECD-IL13RECD-Fc (SINK)

[00177] В анализе пролиферации использовали клетки TF1 (ATCC кат. № CRL-2003), человеческую линию эритролейкемических клеток, которая экспрессирует эндогенные рецепторы интерлейкина-4 на клеточной поверхности. Для анализа использовали клетки на экспоненциальной фазе роста, выращенные в среде RPMI1640 (Gibco, № по каталогу 11875), дополненной 10% эмбриональной бычьей сывороткой, инактивированной нагреванием (Sigma, № по каталогу 2868) и 2 нМ/мл человеческого GM-CSF (R&D System, № по каталогу 215-GM-010). Клетки дважды промывали PBS и ресуспендировали в вышеуказанной среде без GM-CSF. 20000 клеток на лунку высевали в 96-луночный планшет (Corning, № по каталогу 3610). Собачий IL4RECD-IL13RECD-IgGBFc (SINK) добавляли в серийных разведениях с последующим добавлением собачьего IL4 (Sino Biological Inc, № по каталогу 70021-DNAE-5) в концентрации 50 нг/мл. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 48 часов в общем объеме 100 мкл. В конце инкубации клетки охлаждали до комнатной температуры и анализировали на пролиферацию/изменчивость путем измерения содержания клеточного АТФ с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, № по каталогу G7570).

[00178] В этом анализе в каждую лунку добавляли 100 мкл предварительно смешанных реагентов А и В. После встряхивания на орбитальном шейкере в течение 2 мин клетки лизировали. Моноксигенацию люциферина катализировали с помощью люциферазы в присутствии Mg²⁺ и АТФ, представленного в клетках, что приводило к генерации люминесцентного сигнала, пропорционального количеству АТФ в клетках. Количество АТФ прямо пропорционально количеству клеток, присутствующих в культуре. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут для стабилизации люминесцентного сигнала, и люминесценцию регистрировали с помощью устройства для считывания микропланшетов Synergy HT (Biotek, Winooski, VT).

[00179] Данные анализировали путем подгонки под 4-параметрическую логистическую кривую, и IC₅₀ составила 2,0 нМ. См. фиг. 3.

Пример 6

Полипептиды Fc собачьего, кошачьего и лошадиного IgG для гетеродимерных белков IL13R и IL4R

[00180] Пары вариантов полипептидов Fc собачьего IgG, вариантов полипептидов

Fc кошачьего IgG и вариантов полипептидов Fc лошадиного IgG конструировали таким образом, чтобы можно было использовать подход гетеродимеризации «выступ-во-впадину» для получения гетеродимерных белков, содержащих по меньшей мере один ECD IL13R и по меньшей мере один ECD IL4R. Во-первых, для спаривания два полипептида Fc конструировали путем введения взаимодействующих мутаций в СНЗ, таким образом, чтобы первый полипептид Fc содержал крупную аминокислоту (выступ), а второй полипептид Fc содержал в том же общем местоположении более мелкие аминокислоты (впадину).

[00181] В качестве выступа может быть введена аминокислотная замена треонина на триптофан в положении, соответствующем положению 138 собачьего IgG-A (SEQ ID NO: 38), в положении, соответствующем положению 137 Fc собачьего IgG-B (SEQ ID NO: 39), в положении, соответствующем положению 137 Fc собачьего IgG-C (SEQ ID NO: 40), или в положении, соответствующем положению 138 Fc собачьего IgG-D (SEQ ID NO: 41) (T138W или T137W). Примерами аминокислотных последовательностей первого варианта полипептида Fc собачьих IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D, содержащего мутацию «выступ», являются SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 и SEQ ID NO: 57, соответственно.

[00182] В качестве впадины может быть введена аминокислотная замена треонина на серин в положении, соответствующем положению 138, и/или лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или тирозина на треонин в положении, соответствующем положению 180 собачьего IgG-A (SEQ ID NO: 38) или IgG-D (SEQ ID NO: 41) (T138S, L140A и/или Y180T); или треонина на серин в положении, соответствующем положению 137, и/или лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 139, и/или тирозина на треонин в положении, соответствующем положению 179 Fc собачьего IgG-B (SEQ ID NO: 39) или IgG-C (SEQ ID NO: 40) (T137S, L139A и/или Y179T). Примерами аминокислотных последовательностей второго варианта полипептида Fc собачьих IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D, содержащих мутацию «впадина», являются SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64 и SEQ ID NO: 65.

[00183] В качестве выступа можно вводить аминокислотную замену треонина на триптофан в положении, соответствующем положению 154 Fc кошачьего IgG1a (SEQ ID NO: 42 или SEQ ID NO: 43), Fc кошачьего IgG1b (SEQ ID NO: 44 или SEQ ID NO: 45) или кошачьего IgG2 (SEQ ID NO: 46) (T154W). Примерами аминокислотных последовательностей первого варианта полипептида Fc кошачьих IgG1a, IgG1b и IgG2, содержащего мутацию «выступ», являются SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69 и SEQ ID NO: 70.

[00184] В качестве впадины можно ввести аминокислотную замену треонина на серин в положении, соответствующем положению 154, и/или лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 156, и/или тирозина на треонин в положении, соответствующем положению 197 кошачьего IgG1a (SEQ ID NO: 42 или SEQ ID NO: 43),

Fc кошачьего IgG-b (SEQ ID NO: 44 или SEQ ID NO: 45) или Fc кошачьего IgG2 (SEQ ID NO: 46) (T154S, L156A и/или Y(197)T). Примерами аминокислотных последовательностей второго варианта полипептида Fc кошачьих IgG1a, IgG1b, IgG2, содержащего мутацию «впадина», являются SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79 и SEQ ID NO: 80.

[00185] В качестве выступа можно ввести аминокислотную замену треонина на триптофан в положении, соответствующем положению 130 Fc лошадиного IgG1 (SEQ ID NO: 47), Fc лошадиного IgG2 (SEQ ID NO: 48), Fc лошадиного IgG3 (SEQ ID NO: 49), Fc лошадиного IgG4 (SEQ ID NO: 50), Fc лошадиного IgG5 (SEQ ID NO: 51), Fc лошадиного IgG6 (SEQ ID NO: 52) или Fc лошадиного IgG7 (SEQ ID NO: 53) (T130W). Примерами аминокислотных последовательностей первого варианта полипептида Fc лошадиных IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 и IgG7, содержащих мутацию «выступ», являются SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86 и SEQ ID NO: 87, соответственно.

[00186] В качестве впадины можно вводить аминокислотную замену треонина на серин в положении, соответствующем положению 130, и/или лейцина на аланин в положении, соответствующем положению 132, и/или тирозина на треонин в положении, соответствующем положению 173 Fc лошадиного IgG1 (SEQ ID NO: 47), Fc лошадиного IgG2 (SEQ ID NO: 48), Fc лошадиного IgG3 (SEQ ID NO: 49), Fc лошадиного IgG4 (SEQ ID NO: 50), Fc лошадиного IgG5 (SEQ ID NO: 50) ID NO: 51), Fc лошадиного IgG6 (SEQ ID NO: 52) или Fc лошадиного IgG7 (SEQ ID NO: 53) (T130W, L(132)A и/или Y(173)T). Примерами аминокислотных последовательностей второго варианта полипептида Fc лошадиных IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 и Fc IgG7, содержащих мутацию «впадина», являются SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 и SEQ ID NO: 101.

Пример 7

Гетеродимерные белки ECD IL13R/IL4R

[00187] Помимо непрерывных форматов полипептидов ECD IL13R/IL4R, пары гетеродимерных белков могут иметь следующие форматы:

Гетеродимерный белок А:

Полипептид 1: IL13R(n)-L-Fc1 и

Полипептид 2: IL4R(n)-L-Fc2; или

Гетеродимерный белок В:

Полипептид 1: IL4R(n)-L-Fc1 и

Полипептид 2: IL13R(n)-L-Fc2,

где IL13R(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13R, происходящего от животного-компаньона, IL4R(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид ECD IL4R, происходящего от животного-

компаньона, (n) представляет собой один, два, три, четыре или более полипептидов ECD, L представляет собой необязательный линкер, Fc1 представляет собой вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc, содержащий мутацию «выступ», Fc2 представляет собой вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc, содержащий мутацию «впадина». Необязательный линкер также можно использовать между несколькими полипептидами ECD. Кроме того, другие партнеры по связыванию могут быть включены перед, после и/или между любым одним или более полипептидами ECD. Другие потенциальные партнеры по связыванию включают: IL5, IL6, IL17, IL22, IL31, LFA-1, TNF- α , TSLP и/или IgE.

[00188] Примеры пар непрерывных полипептидов 1 и 2, которые могут образовывать гетеродимерный белок, включают SEQ ID NO: 102 и 103, SEQ ID NO: 104 и 105, SEQ ID NO: 106 и 107, SEQ ID NO: 108 и 109, SEQ ID NO: 110 и 111 и SEQ ID NO: 112 и 113. Клетка-хозяин может быть котрансфицирована векторами, экспрессирующими эти пары непрерывных полипептидов, с получением описанных гетеродимерных белков.

Пример 8

Скрининг вариантов полипептидов собачьего IgG-B с усиленным связыванием собачьего FcRn/B2M

[00189] Собачий FcRn с поли-His меткой (SEQ ID NO: 114) и гетеродимерный комплекс собачьего B2M (SEQ ID NO: 115) временно экспрессировали в клетках НЕК и очищали с помощью Ni-NTA-хроматографии.

[00190] Осуществляли быстрый скрининг в отношении экспрессии, биофизических свойств и сродства (FASEBA) фаговых библиотек Fc собачьего IgG-B. Вкратце, открытую рамку считывания полипептида Fc собачьего IgG-B субклонировали в плазмиду pFASEBA. На основе трехмерного моделирования белка комплекса собачий IgG-B/собачий FcRn/собачий B2M идентифицировали двенадцать аминокислотных положений в собачьем IgG-B как потенциально участвующие в связывании между IgG-B и FcRn/B2M. Эти двенадцать идентифицированных положений собачьего IgG-B являются следующими: Thr(21), Leu(22), Leu(23), Ile(24), Ala(25), Thr(27), Gly(80), His(81), Gln(82), Leu(85), Met(201) и Asn(207) SEQ ID NO: 39.

[00191] Получали двенадцать библиотек моносайтовой мутацией NNK в Fc собачьего IgG-B таким образом, чтобы каждая библиотека включала варианты полипептида Fc IgG-B, в которых в каждом из двенадцати сайтов аминокислота заменена на каждую из 20 возможных аминокислот. Каждую фаговую библиотеку сортировали относительно комплекса собачий FcRn/B2M при pH 6,0. После трех раундов пэннинга в общей сложности были идентифицированы 53 клона фага Fc как потенциально имеющие усиленное связывание FcRn/B2M, а мутации были идентифицированы путем секвенирования.

[00192] Отдельные колонии *E. coli*, экспрессирующие каждый из 53 вариантов полипептида Fc собачьего IgG-B с меткой SASA, культивировали и индуцировали для экспрессии полипептидов Fc. Среду для культивирования клеток, содержащую варианты

полипептида Fc собачьего IgG-B, подвергали воздействию BSA, иммобилизованного либо на планшете, либо на чипе Biacore. Планшеты или чипы со связанными вариантами полипептидов Fc собачьего IgG-B подвергали воздействию растворимого комплекса собачьего FcRn/B2M для скрининга на медленную скорость диссоциации (k_{off}) при pH 6. Каждый вариант полипептида Fc IgG-B показал более медленную k_{off} с комплексом собачьего FcRn/B2M по сравнению с полипептидом Fc IgG-B дикого типа. Были идентифицированы четыре ведущих варианта полипептида собачьего IgG-B: L(23)Y (SEQ ID NO: 117; «Y00»); L(23)F (SEQ ID NO: 116; «F00»); L(23)M; и L(23)S.

[00193] Далее исследовали k_{off} каждого из ведущих вариантов полипептида собачьего IgG-B. Биотинилированный комплекс собачьего FcRn/B2M иммобилизовали на чипе Biacore и подвергали воздействию каждого варианта полипептида собачьего IgG-B в качестве аналита с помощью Biacore T200 при pH 6,0. Значение k_{off} (1/с) для полипептида Fc собачьего IgG-B дикого типа составляло $1,22 \times 10^{-1}$; k_{off} (1/с) для варианта L(23)Y полипептида Fc собачьего IgG-B («Y00») - $1,38 \times 10^{-2}$; k_{off} (1/с) для варианта L(23)F полипептида Fc IgG-B («F00») - $6,31 \times 10^{-2}$ и $8,47 \times 10^{-2}$; k_{off} (1/с) для варианта L(23)M полипептида собачьего IgG-B - $1,26 \times 10^{-1}$; и k_{off} (1/с) для варианта L(23)S полипептида собачьего IgG-B - $2,41 \times 10^{-1}$.

[00194] Анализ связывания выполняли с помощью Biacore T200. Вкратце, каждый ведущий вариант полипептида Fc собачьего IgG-B с меткой SASA иммобилизовали на сенсорном чипе CM5 серии S. Ассоциацию каждого варианта полипептида Fc IgG-B с различными концентрациями комплекса собачьего FcRn/B2M (12,5, 25, 50, 100 и 200 нМ) отслеживали при 25°C до достижения устойчивого состояния. Использовали рабочий буфер, состоящий из 10 mM HEPES, 500 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,005% Tween-20, pH 6,0. В качестве контроля использовали пустую кривую только для буфера. Результаты представлены на фиг. 10-14. Равновесное значение K_d для полипептида Fc собачьего IgG-B дикого типа составляло $1,25 \times 10^{-6}$ (фиг. 4); равновесное значение K_d для варианта L(23)Y полипептида Fc собачьего IgG-B («Y00») - $1,13 \times 10^{-7}$ (фиг. 5); равновесное значение K_d для варианта L(23)F полипептида Fc собачьего IgG-B («F00») - $3,67 \times 10^{-7}$ (фиг. 6); и равновесное значение K_d для варианта L(23)M полипептида Fc собачьего IgG-B - $4,06 \times 10^{-7}$ (фиг. 7); и равновесное значение K_d для варианта YTE полипептида Fc собачьего IgG-B - $8,62 \times 10^{-8}$ (фиг. 8).

Пример 9

Мутация Phe в собачьем IgG усиливает взаимодействие собачьего FcRn

[00195] Сродство вариантов полипептида собачьего Fc к FcRn оценивали в контексте химерного антитела. Вариабельные области легкой цепи антитела сливали с собачьей легкой каппа-цепью, а вариабельные области тяжелой цепи сливали с вариантами полипептида Fc собачьего IgG-A, содержащими SEQ ID NO: 118 (F00; белок A+; C1q-; CD16-) или SEQ ID NO: 119 (белок A+; C1q+; CD16+) и вариантами полипептида Fc собачьего IgG-D, содержащими SEQ ID NO: 120 (F00; белок A+; C1q-; CD16-) или SEQ ID NO: 121 (белок A+; C1q+; CD16+).

[00196] Анализ связывания выполняли с помощью биосенсора OctetRed следующим образом. Вкратце, биотинилированный TNF α захватывали покрытыми стрептавидином наконечниками датчика. Эту ассоциацию антитела в концентрации 20 мкг/мл связывали с TNF α . Затем комплекс использовали для связывания с собачьим FcRn (50 мкг/мл) при pH 6,0. Диссоциацию выполняли при pH 7,2.

[00197] Мутация Phe усиливала связывание собачьего FcRn при низком pH (pH 6,0, 20 mM цитрата натрия, 140 mM NaCl), о чем свидетельствуют профили связывания химерного варианта антитела «F00» собачьего IgG-A (фиг. 9, A) и химерного варианта антитела «F00» собачьего IgG-D (фиг. 9, B) по сравнению с химерными вариантами собачьего IgG-A без мутации Phe (фиг. 9, C) и собачьего IgG-D без мутации Phe (фиг. 9, D). Химерные варианты антител собачьего IgG-A и собачьего IgG-D с мутацией Phe (фиг. 9, A и B) продемонстрировали усиленную ассоциацию с собачьим FcRn при низком pH (pH 6,0) и быструю диссоциацию при нейтральном pH (PBS pH 7,2). Аналогичный улучшенный профиль связывания также наблюдали для химерного варианта антитела «F00» собачьего IgG-B.

Пример 10

Фармакокинетика мутации Phe в собачьем IgG

[00198] Фармакокинетический анализ выполняли, используя крыс Sprague Dawley. Крысам подкожно вводили 2 мг/кг химерного варианта антитела «F00» собачьего IgG-A и химерного варианта собачьего IgG-A без мутации Phe (по две крысы на группу). Образцы сыворотки собирали у крыс перед инъекцией и через 0,5, 1, 6, 24, 48, 72, 168, 216 и 336 часов после инъекции. Концентрации собачьих химерных антител в образцах сыворотки определяли с помощью ELISA следующим образом.

[00199] Антитело захвата (1 мкг/мл в PBS) наносили на 96-луночный планшет Maxisorp по 100 мкл в каждую лунку. Планшет инкубировали в течение ночи при 4°C и пять раз промывали PBST (PBS, содержащий 0,05% Tween-20). Каждую лунку блокировали 200 мкл 5% BSA в PBST, и планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет пять раз промывали PBST. Разведения контрольного антитела (от 1000 нг/мл до 0,1 нг/мл) добавляли в планшет в двух повторах и вместе с пустой лункой, не содержащей контрольного антитела, и использовали для построения стандартной кривой. Образцы сыворотки готовили путем 10-кратного, 20-кратного и 40-кратного разведения в 5% BSA-PBST и добавляли в планшет. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа и 5 раз промывали PBST. В каждую лунку добавляли 100 мкл HRP-конъюгированного антитела (Bio-Rad, № по каталогу HCA204P) в концентрации 0,25 мкг/мл в 5% BSA-PBST. Планшет инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре и 5 раз промывали PBST. В каждую лунку добавляли по 100 мкл QuantaBlu (Thermo Scientific, № по каталогу 15169). Флуоресценцию измеряли после 10-15 минут инкубации при 325 нм/420 нм (испускание/возбуждение). Титр анти-TNF α в образцах сыворотки вычисляли по стандартной кривой.

[00200] AUC_{0-336ч} для IgG-A составляла 150970, тогда как для «F00» IgG-A

составляла 848924 нг/мл*ч (фиг. 10). Конечный период полувыведения составил 33 часа и 152 часа, соответственно. Таким образом, единичная мутация Phe привела к значительному улучшению фармакокинетического профиля антитела у крыс.

Пример 11

Мутация Phe в собачьих, кошачьих и лошадиных Fc IgG

[00201] Взаимодействие Fc собачьих IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D с мутацией Phe с FcRn моделировали с помощью трехмерного анализа структуры белка. Ароматическая боковая цепь Phe, по-видимому, участвует в гидрофобном взаимодействии с собачьим FcRn в гидрофобном кольце Pro (π -CH) мотива «WPE». Кроме того, гидрофобная боковая цепь Phe может находиться в непосредственном контакте с боковой цепью Glu рядом с Pro того же мотива «WPE». Это взаимодействие может иметь энергетические потери, если боковая цепь Glu депротонирована с получением отрицательного заряда, например, при нейтральном pH. Таким образом, для минимизации взаимодействия ароматических соединений с Glu-H может потребоваться некоторый уровень протонирования остатка Glu. Это позволяет объяснить, почему взаимодействие вариантов IgG с мутацией Phe с FcRn снижается при нейтральном pH. На основании анализа структуры белка взаимодействие, по-видимому, сохраняется у Fc собачьих IgG-A, IgG-B, IgG-C и IgG-D.

[00202] Кроме того, моделировали взаимодействие Fc кошачьих IgG1a и IgG2 с мутацией Phe с образованием комплекса с кошачьим FcRn. Те же самые взаимодействия, наблюдаемые в случае Fc собачьего IgG, сохранялись и в случае Fc кошачьего IgG.

[00203] Также моделировали взаимодействие Fc лошадиных IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6 и IgG7 с мутацией Phe в комплексе с лошадиным FcRn. Те же самые взаимодействия, по-видимому, сохраняются и в случае Fc лошадиного IgG.

Пример 12

Другие примеры вариантов Fc собачьего IgG усиливают взаимодействие с собачьим FcRn

[00204] Сродство дополнительных вариантов полипептида собачьего Fc с FcRn оценивали в контексте химерного антитела. Варибельную легкую цепь антитела сливали с собачьей легкой каппа-цепью, а последовательности варибельной области тяжелой цепи сливали с полипептидом Fc IgG-B дикого типа (содержащим SEQ ID NO: 39), вариантом 0Y0 полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 122), вариантом 0YH полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 123), вариантом 0YY полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 124) и вариантом 00Y полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 125).

[00205] Анализ связывания выполняли с помощью биосенсора OctetRed следующим образом. Вкратце, биотинилированную мишень захватывали покрытыми стрептавидином наконечниками датчиков. Эту ассоциацию антитела в концентрации 20 мкг/мл связывали с биотинилированной мишенью. Затем комплекс использовали для связывания с собачьим FcRn (50 мкг/мл) при pH 6,0. Диссоциацию выполняли при pH 7,2.

[00206] Каждое из химерных вариантов антитела собачьего IgG-B

продемонстрировало повышенное связывание с собачьим FcRn при pH 6,0 по сравнению с химерным антителом собачьего IgG-B дикого типа, и каждое имело заметную скорость диссоциации при нейтральном pH (фиг. 11).

Пример 13

Варианты Fc собачьего IgG продлевают период полувыведения антител *in vivo* у собак

[00207] Период полувыведения *in vivo* вариантов собачьего полипептида Fc в отношении FcRn оценивали в контексте химерного антитела. Вариабельную легкую цепь антитела, слитую с собачьей легкой цепью каппа, и вариабельные области тяжелой цепи, слитые с полипептидом Fc IgG-B дикого типа (содержащим SEQ ID NO: 39), вариантом YTE полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 126), вариантом 0Y0 полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 122), вариантом F00 полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 116), вариантом 0YH полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 123) и вариантом Y00 полипептида Fc собачьего IgG-B (содержащим SEQ ID NO: 117), экспрессировали и очищали до 40 мг/мл в PBS, pH 7,2.

[00208] Фармакокинетику собак выполняли в Absorption Systems California, LLC. Самцов породы бигль (~8-14 кг) получали от Marshall Bioresources, North Rose, New York. Всего для исследования использовали 12 собак, по 2 собаки в группе. Шесть антител вводили собакам подкожно в дозе 4 мг/кг. Образцы сыворотки собирали перед инъекцией и через 6, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 264, 336, 504 и 672 часа после инъекции. Концентрации собачьих химерных антител определяли с помощью ELISA, как описано. Ср во временном интервале от 144 часов до 336 часов преобразовывали в $\text{Ln}[\text{Cp}]$, затем подгоняли к линейному уравнению в виде $\text{Ln}[\text{Cp}]_t = -k \cdot t + \text{Ln}[\text{Cp}]_{144\text{ч}}$. После этого по наклону k вычисляли конечный период полувыведения, как указано в таблице 3 ниже. Мутации 0Y0, F00, 0YH и Y00 в Fc собачьего IgG-B приводили к значительному улучшению периода полувыведения антитела *in vivo* у собак. Процент антител, нормализованный по времени, полученный в результате исследования, показан на фиг. 12.

[00209] Таблица 3: Влияние вариантов Fc собачьего IgG на период полувыведения антитела у собаки

Собака	Период полувыведения (дни)
WT 1	13
WT 2	13
YTE 1	*21
YTE 2	15
0Y0 1	*65
0Y0 2	28
F00 1	*очень длительный

F00 2	23
0YH 1	22
0YH 2	23
Y00 1	33
Y00 2	39

* данные могут быть ненадежными из-за плохой подгонки кривой

Пример 14

Внеклеточные домены рецептора-приманки IL13

[00210] Внеклеточные домены рецептора-приманки IL13 млекопитающих (IL13Rd), такие как IL13Rd представителей псовых, кошачьих и лошадиных, способны связываться с IL13. Были идентифицированы IL13-связывающие домены собачьего, кошачьего и лошадиного IL13Rd и определены их границы. Полноразмерные последовательности-предшественники собачьего, кошачьего и лошадиного IL13Rd соответствуют SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 165 и SEQ ID NO: 166, соответственно. Примеры внеклеточных доменов собачьего, кошачьего и лошадиного IL13Rd идентифицированы как SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 и SEQ ID NO: 169, соответственно.

[00211] Создавали нуклеотидные последовательности, кодирующие непрерывные полипептиды собачьего ECD IL13Rd/ECD IL4R, связанные с полипептидом Fc IgG-B с сигнальной последовательностью, и выполняли экспрессию и очистку этих непрерывных полипептидов. Проводили анализы связывания с собачьим IL13. Все три непрерывных полипептида связывали IL13 с кинетикой, необходимой для терапевтической активности. Во всех случаях Kd находились в нМ диапазоне.

Пример 15

Непрерывные полипептиды и гетеродимерные белки ECD IL13Rd/ECD IL4R

[00212] Непрерывные полипептиды ECD IL13Rd/ECD IL4R могут иметь следующие форматы:

Формула (I): IL13Rd-L1-IL4R-L2-FP,

Формула (II): IL4R-L1-IL13Rd-L2-FP,

Формула (III): IL13Rd-L1-FP-L2-IL4R,

Формула (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13Rd,

Формула (V): FP-L1-IL13Rd-L2-IL4R или

Формула (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13Rd,

где IL13Rd представляет собой полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13Rd животного-компаньона, IL4R представляет собой полипептид IL4R ECD животного-компаньона, L1 представляет собой первый необязательный линкер, L2 представляет собой второй необязательный линкер, и FP представляет собой необязательный партнер по слиянию, такой как полипептид Fc.

[00213] В дополнение к непрерывным форматам полипептидов ECD IL13Rd/IL4R

пары гетеродимерных белков могут иметь следующие форматы:

Гетеродимерный белок А:

Полипептид 1: IL13Rd(n)-L-Fc1 и

Полипептид 2: IL4R(n)-L-Fc2; или

Гетеродимерный белок В:

Полипептид 1: IL4R(n)-L-Fc1 и

Полипептид 2: IL13Rd(n)-L-Fc2,

где IL13Rd(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид внеклеточного домена (ECD) IL13Rd животного-компаньона, IL4R(n) представляет собой по меньшей мере один полипептид ECD IL4R животного-компаньона, (n) представляет собой один, два, три, четыре или более полипептидов ECD, L представляет собой необязательный линкер, Fc1 представляет собой вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc, содержащий мутацию «выступ», Fc2 представляет собой вариант полипептида Fc, такой как вариант полипептида Fc, содержащий мутацию «впадина». Между несколькими полипептидами ECD также можно использовать необязательный линкер. Кроме того, перед, после и/или между любым одним или более полипептидами ECD могут быть включены другие партнеры по связыванию. Другие потенциальные партнеры по связыванию включают: IL5, IL6, IL17, IL22, IL31, LFA-1, TNF- α , TSLP и/или IgE. Клетка-хозяин может быть котрансфицирована векторами, экспрессирующими эти пары непрерывных полипептидов, с получением описанных гетеродимерных белков.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки и внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептид IL13R-приманки и/или полипептид IL4R происходят от животного-компаньона.

2. Непрерывный полипептид по п.1, содержащий формулу (I): IL13Rd-L1-IL4R-L2-FP, формулу (II): IL4R-L1-IL13Rd-L2-FP, формулу (III): IL13Rd-L1-FP-L2-IL4R, формулу (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13Rd, формулу (V): FP-L1-IL13Rd-L2-IL4R, или формулу (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13Rd, где:

a) IL13Rd представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки животного-компаньона,

b) IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона,

c) L1 представляет собой первый необязательный линкер,

d) L2 представляет собой второй необязательный линкер, и

e) FP представляет собой партнер по слиянию, такой как полипептид Fc IgG.

3. Непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R и внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды IL13R и IL4R происходят от животного-компаньона, где непрерывный полипептид содержит формулу (III): IL13R-L1-FP-L2-IL4R, формулу (IV): IL4R-L1-FP-L2-IL13R, формулу (V): FP-L1-IL13R-L2-IL4R, или формулу (VI): FP-L1-IL4R-L2-IL13R, где:

a) IL13R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R животного-компаньона,

b) IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона,

c) L1 представляет собой первый необязательный линкер,

d) L2 представляет собой второй необязательный линкер, и

e) FP представляет собой партнер по слиянию, такой как полипептид Fc IgG.

4. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-3, где непрерывный полипептид содержит вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

5. Непрерывный полипептид, содержащий внеклеточный домен полипептида IL13R и внеклеточный домен полипептида IL4R, где полипептиды IL13R и IL4R происходят от животного-компаньона, где непрерывный полипептид содержит вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным рецептором Fc (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

6. Непрерывный полипептид по п.5, содержащий формулу (I): IL13R-L1-IL4R-L2-Fc, формулу (II): IL4R-L1-IL13R-L2-Fc, формулу (III): IL13R-L1-Fc-L2-IL4R, формулу (IV): IL4R-L1-Fc-L2-IL13R, формулу (V): Fc-L1-IL13R-L2-IL4R, или формулу (VI): Fc-L1-

IL4R-L2-IL13R, где:

- a) IL13R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL13R животного-компаньона,
- b) IL4R представляет собой внеклеточный домен полипептида IL4R животного-компаньона,
- c) L1 представляет собой первый необязательный линкер,
- d) L2 представляет собой второй необязательный линкер, и
- e) Fc представляет собой полипептид Fc IgG.

7. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-6, где непрерывный полипептид связывается с IL13 животного-компаньона с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} M, менее 1×10^{-6} M, менее 5×10^{-7} M, менее 1×10^{-7} M, менее 5×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M, менее 5×10^{-10} M, менее 1×10^{-10} M, менее 5×10^{-11} M, менее 1×10^{-11} M, менее 5×10^{-12} M или менее 1×10^{-12} M, измеренной с помощью биослойной интерферометрии.

8. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-7, где непрерывный полипептид связывается с IL4 животного-компаньона с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} M, менее 1×10^{-6} M, менее 5×10^{-7} M, менее 1×10^{-7} M, менее 5×10^{-8} M, менее 1×10^{-8} M, менее 5×10^{-9} M, менее 1×10^{-9} M, менее 5×10^{-10} M, менее 1×10^{-10} M, менее 5×10^{-11} M, менее 1×10^{-11} M, менее 5×10^{-12} M или менее 1×10^{-12} M, измеренной с помощью биослойной интерферометрии.

9. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-8, где непрерывный полипептид снижает передачу сигналов IL13 и/или IL4 у животного-компаньона.

10. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-9, где животное-компаньон является представителем псовых, кошачьих или лошадиных.

11. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-10, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 85% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

12. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-11, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 90% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

13. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-12, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 95% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

14. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-13, где внеклеточный домен полипептида IL13R является на по меньшей мере 98% идентичным или по меньшей мере на 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

15. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-14, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит цистеин в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 22, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 24, или соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 26.

16. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-15, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит цистеин в положении 18 SEQ ID NO: 22, в положении 18 SEQ ID NO: 24, в положении 18 SEQ ID NO: 26, в положении 15 SEQ ID NO: 32, в положении 15 SEQ ID NO: 34 или в положении 15 SEQ ID NO: 36.

17. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-16, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 36.

18. Непрерывный полипептид по любому из пп. 3-17, где внеклеточный домен полипептида IL13R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 26.

19. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1, 2, 4 или 7-18, где внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169.

20. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-19, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 85% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

21. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-20, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 90% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

22. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-21, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 95% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

23. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-22, где внеклеточный домен полипептида IL4R является на по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

24. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-23, где внеклеточный домен полипептида IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO: 37.

25. Непрерывный полипептид по любому из пп. 1-24, где внеклеточный домен полипептида IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID

NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25 и SEQ ID NO: 27.

26. Непрерывный полипептид по любому из пп. 2-4 или 6-25, где L1 и L2, если они присутствуют, каждый независимо содержит аминокислотную последовательность, выбранную из G, GG, GGG, S, SS, SSS, GS, GSGS (SEQ ID NO: 151), GSGSGS (SEQ ID NO: 152), GGS, GGS GGS (SEQ ID NO: 153), GGS GGS GGS (SEQ ID NO: 154), GGGs (SEQ ID NO: 155), GGGs GGGs (SEQ ID NO: 156), GGGs GGGs GGGs (SEQ ID NO: 157), GSS, GSS GSS (SEQ ID NO: 158), GSS GSS GSS (SEQ ID NO: 159), GGSS (SEQ ID NO: 160), GGSS GGS (SEQ ID NO: 161) и GGSS GGS GGS (SEQ ID NO: 162).

27. Непрерывный полипептид по любому из пп. 2, 3 или 5-25, где непрерывный полипептид содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30 и SEQ ID NO: 31.

28. Гетеродимерный белок, содержащий:

а) первый непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один внеклеточный домен (ECD) IL13R-приманки и первый полипептид Fc, и

б) второй непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один ECD IL4R и второй полипептид Fc,

где ECD IL13R-приманки и/или ECD IL4R происходят от животного-компаньона.

29. Гетеродимерный белок по п.28, где первый полипептид Fc и/или второй полипептид Fc представляет собой вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

30. Гетеродимерный белок, содержащий:

а) первый непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один внеклеточный домен (ECD) IL13R и первый полипептид Fc, и

б) второй непрерывный полипептид, содержащий по меньшей мере один ECD IL4R и второй полипептид Fc,

где ECD IL13R и/или ECD IL4R происходят от животного-компаньона, и где первый полипептид Fc и/или второй полипептид Fc представляют собой вариант полипептида Fc IgG животного-компаньона, способный связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, например, при низком pH.

31. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-30, где первый непрерывный полипептид и/или второй непрерывный полипептид содержит один, два, три или четыре ECD IL4R и/или один, два, три или четыре ECD IL13R или ECD IL13R-приманки.

32. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-31, где первый непрерывный полипептид и/или второй непрерывный полипептид дополнительно содержит по меньшей мере одного партнера по связыванию, отличного от ECD IL4R, ECD IL13R или ECD IL13-приманки.

33. Гетеродимерный белок по п.32, где по меньшей мере один партнер по

связыванию содержит IL5, IL6, IL17, IL22, IL31, LFA-1, TNF- α , TSLP и/или IgE.

34. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-33, где гетеродимерный белок связывается с IL13 и/или IL4 с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии.

35. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-34, где указанный гетеродимерный белок снижает передачу сигналов IL13 и/или IL4 у животного-компаньона.

36. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-35, где животное-компаньон является представителем псовых, кошачьих или лошадиных.

37. Гетеродимерный белок по любому из пп. 30-36, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL13R является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 или SEQ ID NO: 36.

38. Гетеродимерный белок по любому из пп. 30-37, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL13R содержит цистеин в положении, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 22, соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 24 или соответствующем положению 18 SEQ ID NO: 26.

39. Гетеродимерный белок по любому из пп. 30-38, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL13R содержит цистеин в положении 18 SEQ ID NO: 22, в положении 18 SEQ ID NO: 24, в положении 18 SEQ ID NO: 26, в положении 15 SEQ ID NO: 32, в положении 15 SEQ ID NO: 34 или в положении 15 SEQ ID NO: 36.

40. Гетеродимерный белок по любому из пп. 30-39, где по меньшей мере один ECD IL13R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 34 и SEQ ID NO: 36.

41. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28, 29 или 31-36, где внеклеточный домен полипептида IL13R-приманки является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичным аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 168 или SEQ ID NO: 169.

42. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-41, где аминокислотная последовательность по меньшей мере одного ECD IL4R является на по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 98% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 или SEQ ID NO: 37.

43. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-42, где по меньшей мере один ECD IL4R содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35 и SEQ ID NO:

37.

44. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-43, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит мутацию «выступ».

45. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-44, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит мутацию «впадина».

46. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-45, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 38, положению 137 SEQ ID NO: 39, положению 137 SEQ ID NO: 40 или положению 138 SEQ ID NO: 41; и/или

б) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

47. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-46, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) триптофан в положении, соответствующем положению 138 SEQ ID NO: 38, положению 137 SEQ ID NO: 39, положению 137 SEQ ID NO: 40 или положению 138 SEQ ID NO: 41; и/или

б) триптофан в положении, соответствующем положению 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) триптофан в положении, соответствующем положению 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

48. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-47, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) аминокислотную замену в положении 138 SEQ ID NO: 38, положении 137 SEQ ID NO: 39, положении 137 SEQ ID NO: 40 или положении 138 SEQ ID NO: 41; и/или

б) аминокислотную замену в положении 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) аминокислотную замену в положении 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

49. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-48, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) триптофан в положении 138 SEQ ID NO: 38, положении 137 SEQ ID NO: 39, положении 137 SEQ ID NO: 40 или положении 138 SEQ ID NO: 41; и/или

б) триптофан в положении 154 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) триптофан в положении 130 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49,

SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

50. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-49, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 138 и/или положению 140, и/или положению 181 SEQ ID NO: 38, положению 137 и/или положению 139, и/или положению 180 SEQ ID NO: 39, положению 137 и/или положению 139, и/или положению 180 SEQ ID NO: 40, или положению 138 и/или положению 140, и/или положению 181 SEQ ID NO: 41; и/или

б) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 154 и/или положению 156, и/или положению 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) аминокислотную замену в положении, соответствующем положению 130 и/или положению 132, и/или положению 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

51. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-50, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или треонин в положении, соответствующем положению 181 SEQ ID NO: 38, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем положению 139, и/или треонин в положении, соответствующем положению 180 SEQ ID NO: 39, серин в положении, соответствующем положению 137, и/или аланин в положении, соответствующем в положении 139, и/или треонин в положении, соответствующем положению 180 SEQ ID NO: 40, или серин в положении, соответствующем положению 138, и/или аланин в положении, соответствующем положению 140, и/или треонин в положении, соответствующем положению 181 SEQ ID NO: 41; и/или

б) серин в положении, соответствующем положению 154, и/или аланин в положении, соответствующем положению 156, и/или треонин в положении, соответствующем положению 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) серин в положении, соответствующем положению 130, и/или аланин в положении, соответствующем положению 132, и/или треонин в положении, соответствующем положению 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

52. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-51, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) аминокислотную замену в положении 138 и/или положении 140, и/или положении 181 SEQ ID NO: 38, в положении 137 и/или положении 139, и/или положении 180 SEQ ID NO: 39, в положении 137 и/или положении 139 и/или положении 180 SEQ ID NO: 40, или в положении 138 и/или положении 140, и/или положении 181 SEQ ID NO: 41;

и/или

б) аминокислотную замену в положении 154 и/или положении 156, и/или положении 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) аминокислотную замену в положении 130 и/или положении 132, и/или положении 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

53. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-52, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит:

а) серин в положении 138 и/или аланин в положении 140, и/или треонин в положении 181 SEQ ID NO: 38, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139, и/или треонин в положении 180 SEQ ID NO: 39, серин в положении 137 и/или аланин в положении 139 и/или треонин в положении 180 SEQ ID NO: 40, или серин в положении 138 и/или аланин в положении 140 и/или треонин в положении 181 SEQ ID NO: 41; и/или

б) серин в положении 154 и/или аланин в положении 156, и/или треонин в положении 197 SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 45 или SEQ ID NO: 46; и/или

с) серин в положении 130 и/или аланин в положении 132, и/или треонин в положении 173 SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53.

54. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-53, где первый полипептид Fc или второй полипептид Fc содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 100 или SEQ ID NO: 101.

55. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-54, где первый непрерывный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111 или SEQ ID NO: 113.

56. Гетеродимерный белок по любому из пп. 28-55, где второй непрерывный полипептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110 или SEQ ID NO: 112.

57. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-56, где вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn со сродством, превышающим сродство полипептида Fc IgG дикого типа, измеренным с помощью биослойной

интерферометрии, поверхностного плазмонного резонанса или любого другого способа измерения белок-белкового взаимодействия, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например при pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,2, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0, pH приблизительно 6,2 или pH приблизительно 6,5.

58. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-57, где вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn с константой диссоциации (K_d) менее 5×10^{-6} М, менее 1×10^{-6} М, менее 5×10^{-7} М, менее 1×10^{-7} М, менее 5×10^{-8} М, менее 1×10^{-8} М, менее 5×10^{-9} М, менее 1×10^{-9} М, менее 5×10^{-10} М, менее 1×10^{-10} М, менее 5×10^{-11} М, менее 1×10^{-11} М, менее 5×10^{-12} М или менее 1×10^{-12} М, измеренной с помощью биослойной интерферометрии, поверхностного плазмонного резонансом или любого другого способа измерения белок-белкового взаимодействия, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, например, при pH приблизительно 5,0, pH приблизительно 5,5, pH приблизительно 6,0 или pH приблизительно 6,5.

59. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-58, где непрерывный полипептид или гетеродимерный белок имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки по сравнению со непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком, содержащим полипептид Fc дикого типа.

60. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-59, где вариант полипептида Fc IgG связывается с FcRn с повышенным сродством по сравнению с полипептидом Fc дикого типа, и где непрерывный полипептид или гетеродимерный белок имеет увеличенный период полувыведения из сыворотки по сравнению с непрерывным полипептидом или гетеродимерным белком, содержащим полипептид Fc дикого типа.

61. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-60, где вариант полипептида Fc IgG содержит:

a) тирозин или фенилаланин в положении, соответствующем положению 23 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

b) тирозин в положении, соответствующем положению 82 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

c) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

d) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении,

соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

е) тирозин в положении, соответствующем положению 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

ф) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и гистидин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41;

г) тирозин в положении, соответствующем положению 82, и тирозин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41; или

h) тирозин в положении, соответствующем положению 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41.

62. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-61, где вариант полипептида Fc IgG содержит:

а) тирозин или фенилаланин в положении 23 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

б) тирозин в положении 82 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

с) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

д) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

е) тирозин в положении 207 SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43, 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, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 52 или SEQ ID NO: 53;

ф) тирозин в положении 82 и гистидин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41;

г) тирозин в положении 82 и тирозин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41; или

h) тирозин в положении 208 SEQ ID NO: 38 или SEQ ID NO: 41.

63. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-62,

где вариант полипептида Fc IgG содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 или SEQ ID NO: 129.

64. Непрерывный полипептид или гетеродимерный белок по любому из пп. 1-63, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 или SEQ ID NO: 183.

65. Выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 182 или SEQ ID NO: 183.

66. Непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из пп. 1-65, где непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид является сialiрированным.

67. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из пп. 1-66.

68. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п.67.

69. Клетка-хозяин, экспрессирующая непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из пп. 1-66.

70. Способ, включающий культивирование клетки-хозяина по п.68 или 69 и выделение полипептида, непрерывного полипептида, первого непрерывного полипептида, второго непрерывного полипептида или первого непрерывного полипептида и второго непрерывного полипептида.

71. Фармацевтическая композиция, содержащая непрерывный полипептид, гетеродимерный белок или полипептид по любому из пп. 1-66 и фармацевтически приемлемый носитель.

72. Способ лечения животного-компаньона, страдающего состоянием, индуцированным IL13 и/или IL4, включающий введение животному-компаньону терапевтически эффективного количества непрерывного полипептида, гетеродимерного белка или полипептида по любому из пп. 1-66 или фармацевтической композиции по п.71.

73. Способ по п.72, где животное-компаньон является представителем псовых, кошачьих или лошадиных.

74. Способ по п.72 или 73, где состояние, индуцированное IL13 и/или IL4, представляет собой зудящее или аллергическое состояние, такое как атопический дерматит, зуд, астма, псориаз, склеродермия или экзема.

75. Способ по любому из пп. 72-74, где непрерывный полипептид, гетеродимерный белок, полипептид или фармацевтическую композицию вводят парентерально.

76. Способ по любому из пп. 72-75, где гетеродимерный белок или фармацевтическую композицию вводят внутримышечно, внутривенно, интрацереброспинально, подкожно, внутриартериально, интрасиновиально, интратекально или путем ингаляции.

77. Способ по любому из пп. 72-76, дополнительно включающий введение ингибитора Jak, ингибитора PI3K, ингибитора AKT или ингибитора MAPK.

78. Способ по любому из пп. 72-77, дополнительно включающий введение одного или более антител, выбранных из анти-IL17 антитела, анти-IL31 антитела, анти-TNF α антитела, анти-CD20 антитела, анти-CD19 антитела, анти-CD25 антитела, анти-IL4 антитела, анти-IL13 антитела, анти-IL23 антитела, анти-IgE антитела, анти-CD11 α антитела, анти-IL6R антитела, антитела к α 4-интергину, анти-IL12 антитела, анти-IL1 β антитела, анти-IL5 антитела, анти-IL5R антитела, анти-IL22 антитела, анти-IL22R антитела, анти-IL33 антитела, анти-IL33R антитела, анти-TSLP антитела, анти-TSLPR антитела и анти-BlyS антитела.

79. Способ снижения сигнальной активности IL13 и/или IL4 в клетке, включающий воздействие на клетку непрерывного полипептида, гетеродимерного белка или полипептида по любому из пп. 1-66 или фармацевтической композиции по п.71 в условиях, допускающих связывание гетеродимерного белка с IL13 и/или IL4, тем самым (а) уменьшая связывание IL4 и/или IL13 с нативным рецептором IL13 и/или нативным рецептором IL4 и уменьшая сигнализацию, опосредованную IL13 и/или IL4.

80. Способ по п.79, где клетку подвергают воздействию гетеродимерного белка или фармацевтической композиции *ex vivo*.

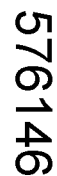
81. Способ по п.79, где клетку подвергается воздействию гетеродимерного белка или фармацевтической композиции *in vivo*.

82. Способ по любому из пп. 79-81, где клетка представляет собой собачью клетку, кошачью клетку или лошадиную клетку.

83. Способ детекции IL13 или IL4 в образце животного-компаньона, включающий приведение образца в контакт с непрерывным полипептидом, гетеродимерным белком или полипептидом по любому из пп. 1-66 или фармацевтической композицией по п.71 в условиях, допускающих связывание гетеродимерного белка с IL13 и/или IL4, и определение того, образуется ли комплекс между гетеродимерным белком и IL13 и/или IL4 в образце.

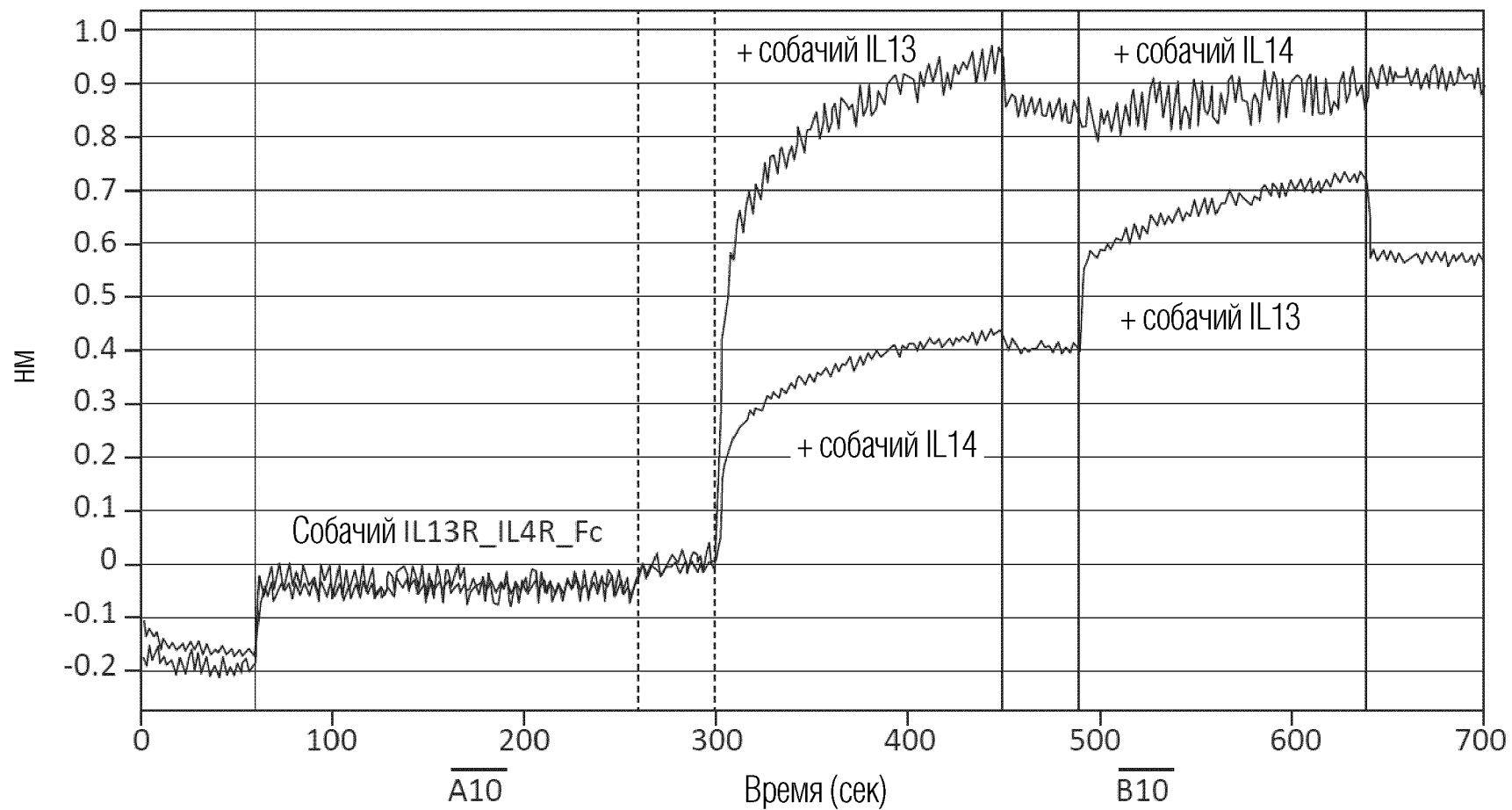
84. Способ по п.83, в котором образец представляет собой биологический образец, полученный от представителя псовых, кошачьих или лошадиных.

1/10

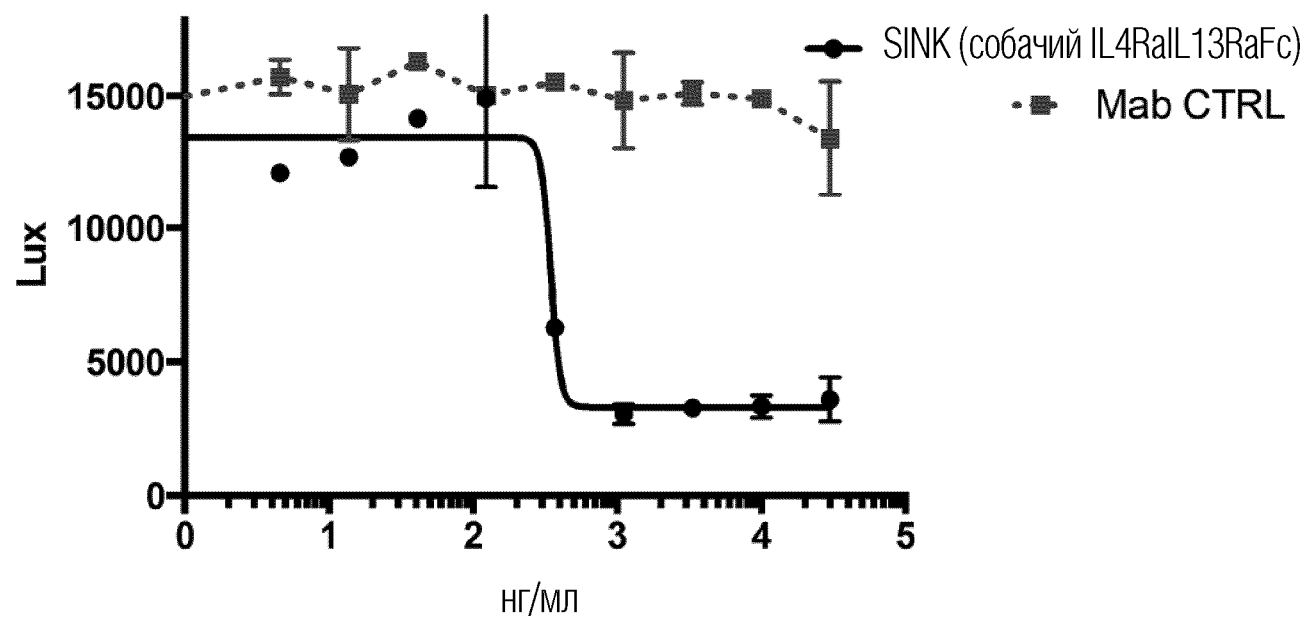


ФИГ. 1

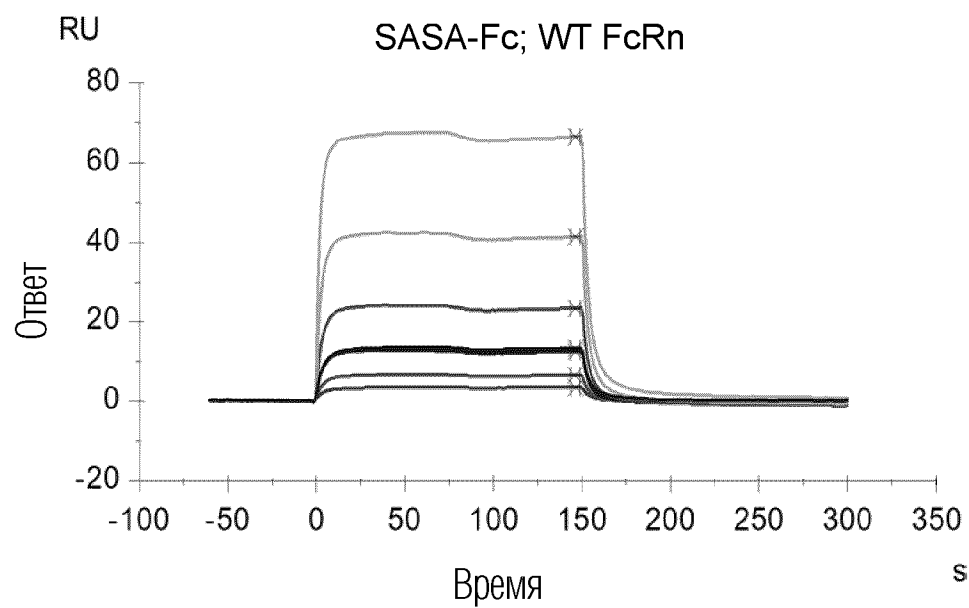
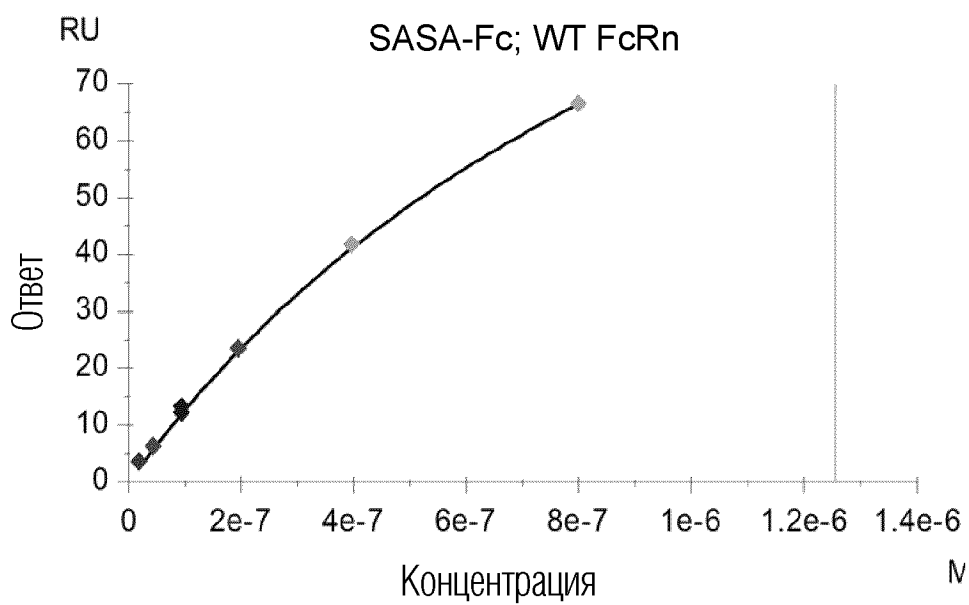
Все этапы синхронизированы относительно этапов базовой линии (расположение датчика)



ФИГ. 2



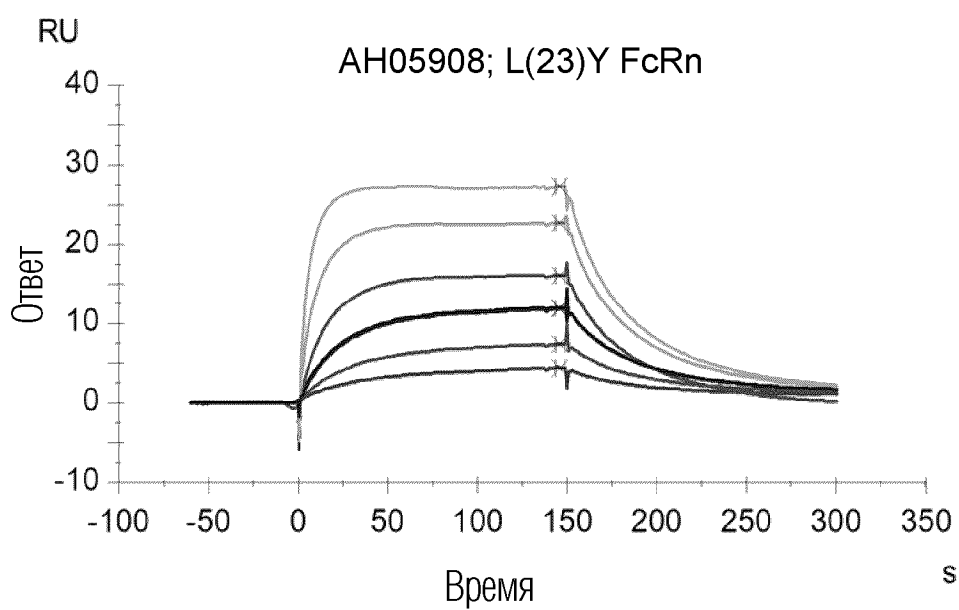
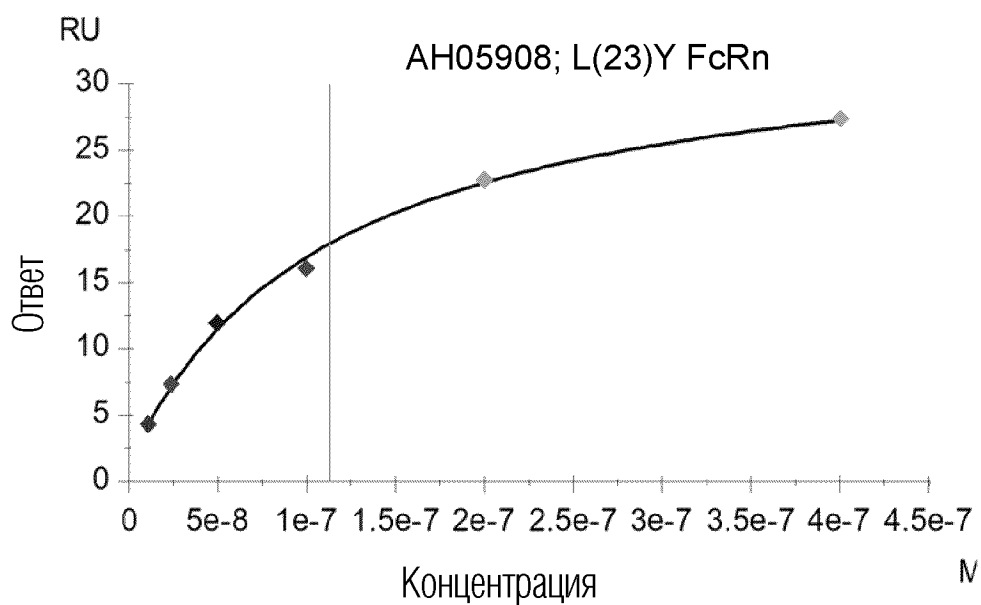
ФИГ. 3



Лиганд	Аналит	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
SASA-Fc	FcRn	1.25E-06	170.9	0.122

ФИГ. 4

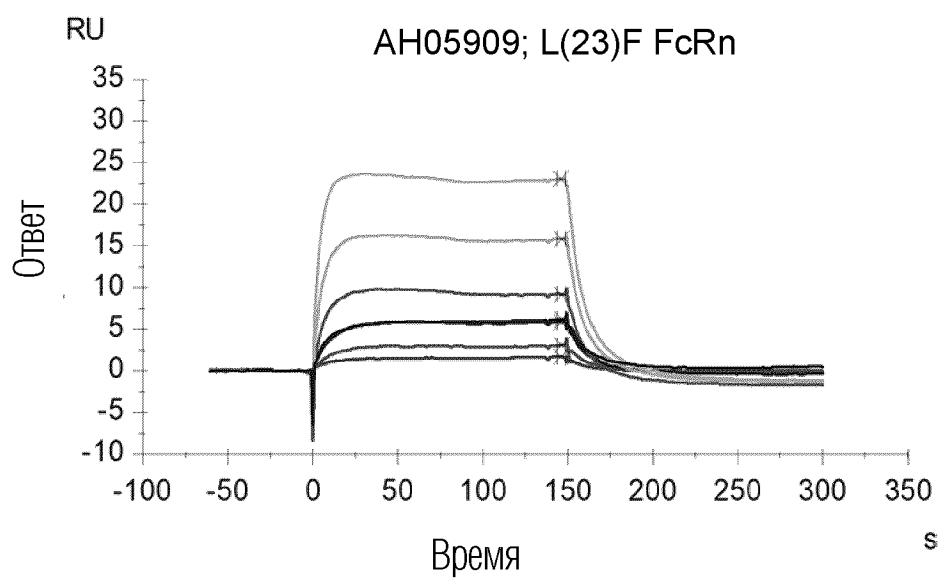
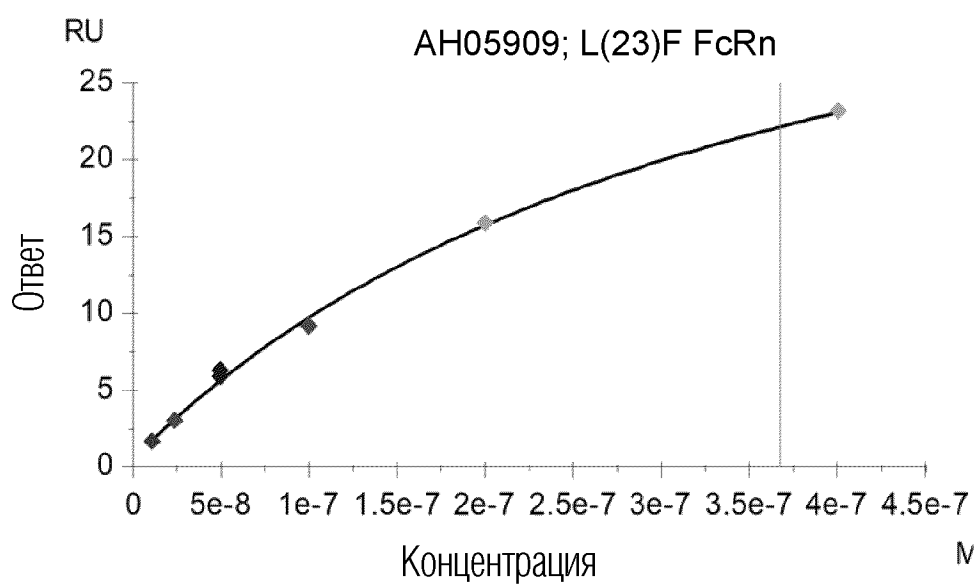
5/10



Лиганд	Аналит	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
АН05908	FcRn	1.13E-07	33.25	0.273

ФИГ. 5

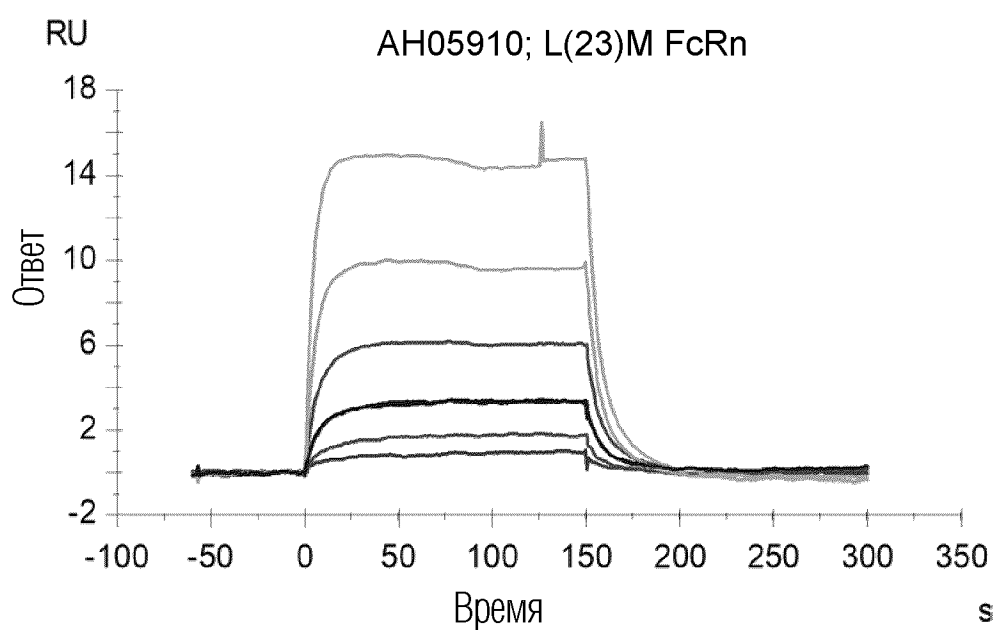
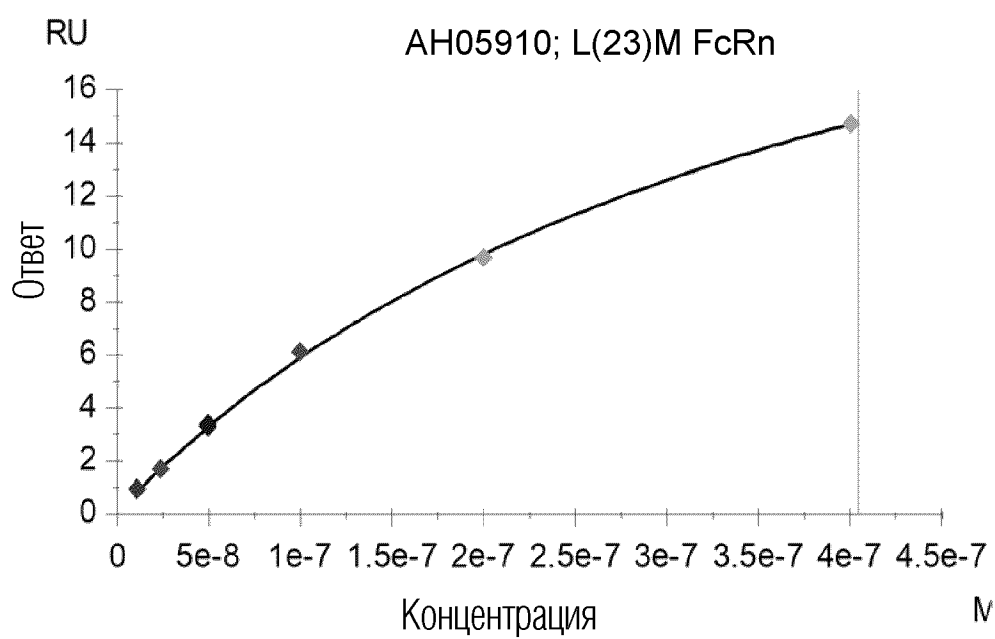
6/10



Лиганд	Аналит	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
АН05909	FcRn	3.67E-07	43.43	0.17

ФИГ. 6

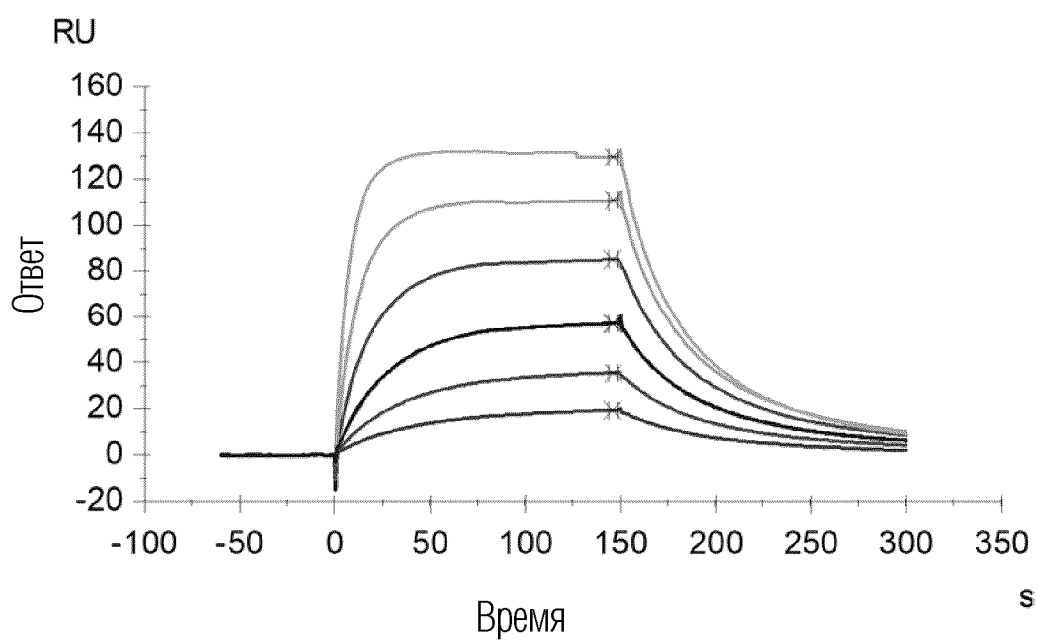
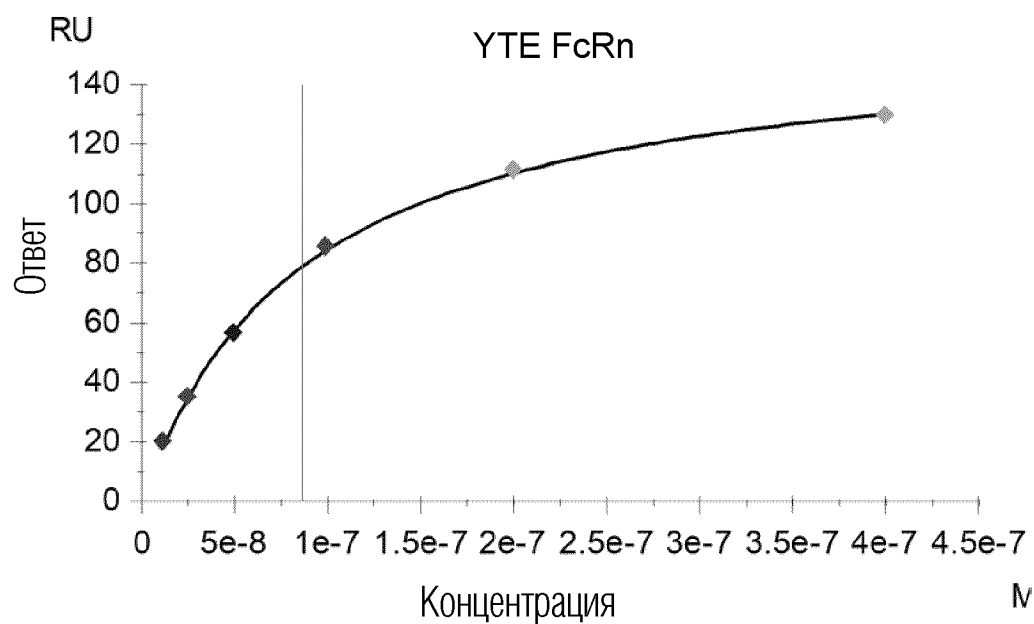
7/10



Лиганд	Аналит	K_D (М)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
АН05910	FcRn	4.06E-07	29.53	0.0215

ФИГ. 7

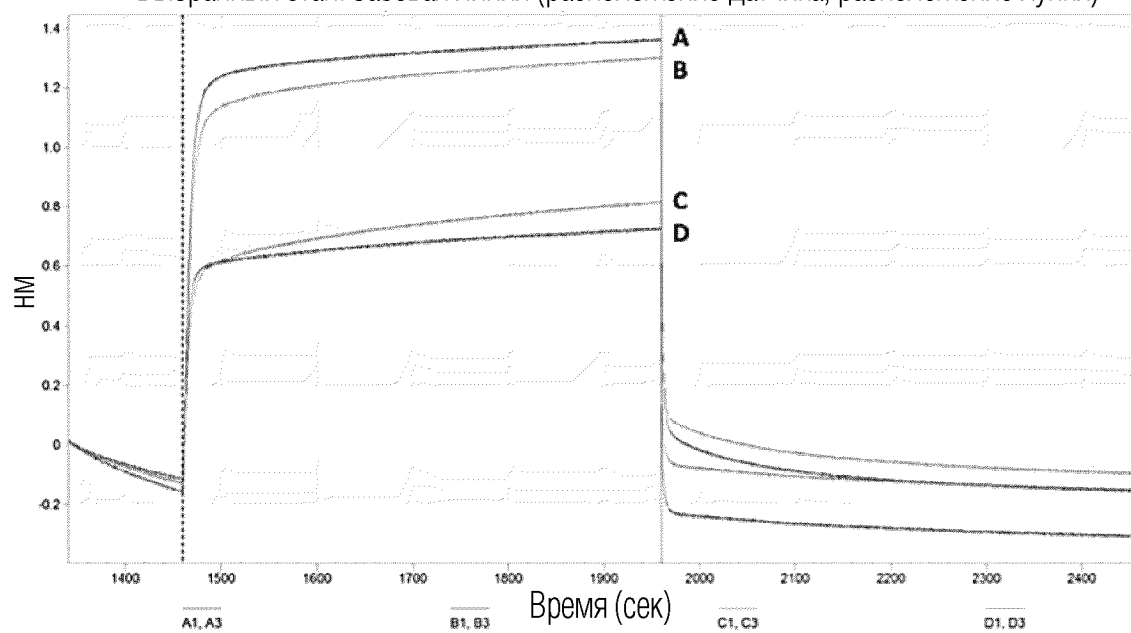
8/10



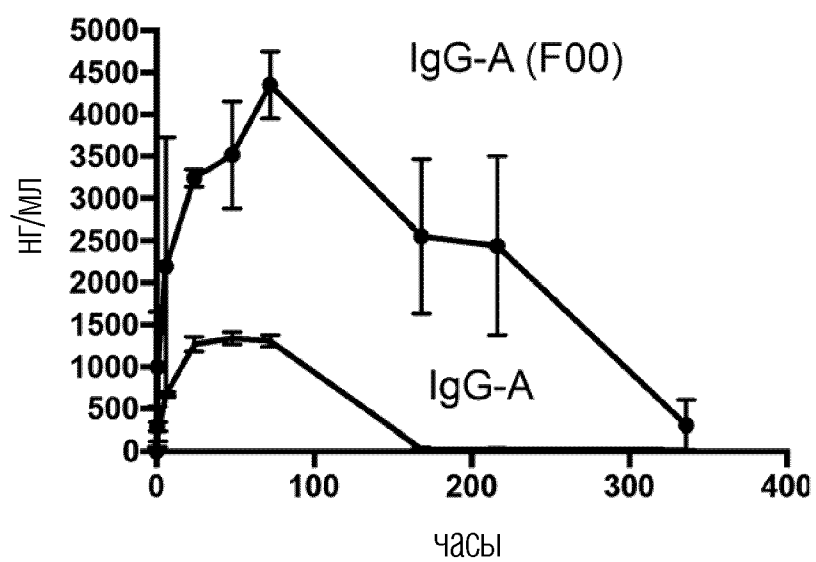
Лиганд	Аналит	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi ² (RU ²)
YTE	FcRn	8.62E-08	159	0.492

ФИГ. 8

Выбранный этап: базовая линия (расположение датчика, расположение лунки)

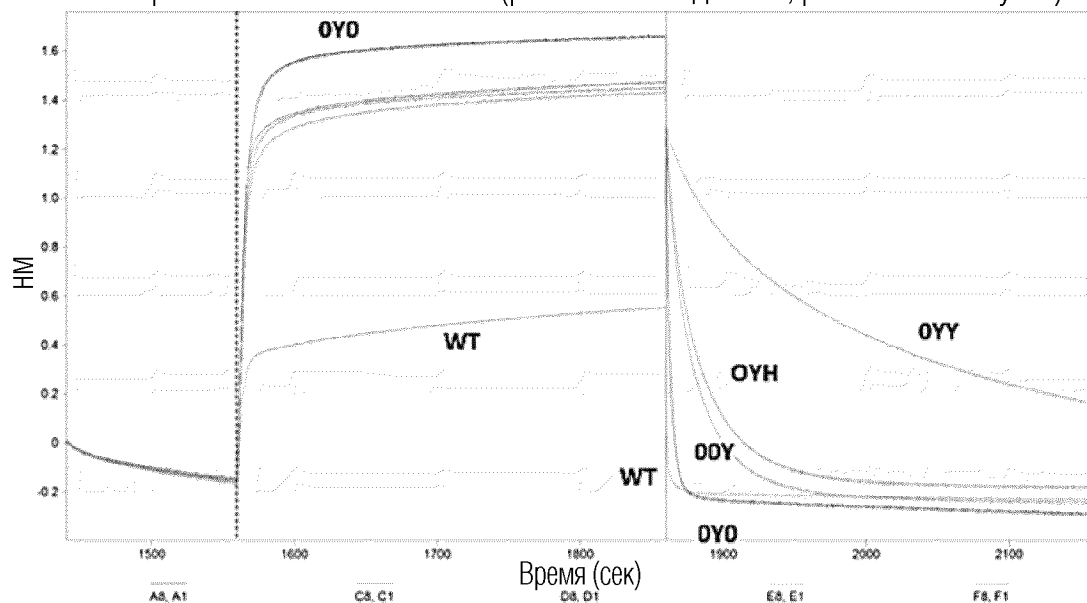


ФИГ. 9



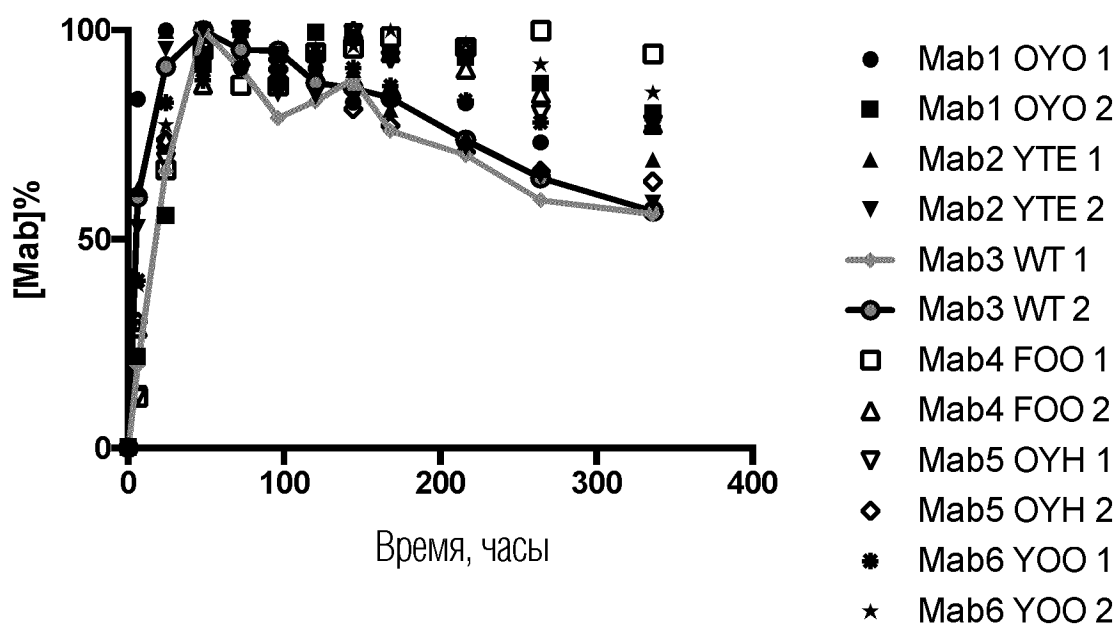
ФИГ. 10

Выбранный этап: базовая линия (расположение датчика, расположение лунки)



ФИГ. 11

Нормализация данных 1



ФИГ. 12