

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕННІ ЗАЯВКИ

Ця заявка витребує пріоритет дати подання за попередньою заявкою на [патент США № 63/017589, поданою 29 квітня 2020 р.], а також попередньою заявкою на [патент США № 63/108796, поданою 2 листопада 2020 р.], описи кожної з яких повністю включені в цей документ шляхом посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Ця заявка містить Перелік послідовностей, поданий в електронному вигляді в форматі XML і в повному обсязі включений в цей документ за допомогою посилання. Зазначена копія XML, створена [14 вересня 2022 р., називається 60792_00035WO01_(TNO-0018-WO)_SL.xml і має розмір 141442 байтів].

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Цей винахід стосується людських поліспецифічних антитіл, що містять тільки важкі ланцюги (наприклад, UniAb™), які мають модифіковані константні області важкого ланцюга, що надають корисні властивості. Цей винахід також стосується способів отримання таких антитіл, композицій, включно з фармацевтичними композиціями, що містять такі антитіла, та їх застосування для лікування порушень, що характеризуються експресією однієї або більше мішеней зв'язування, описаних у цьому документі.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Модифіковані області Fc

Досягнення в галузі білкової інженерії призвели до успішного виробництва та клінічного застосування поліспецифічних антитіл, що мають афінність зв'язування з двома або більше мішенями. Однак через їхню гетеродимерну природу необхідно вживати відповідних заходів для полегшення належного спарювання бажаної комбінації зв'язувальних послідовностей і, отже, поліпептидних субодиниць у поліспецифічному антитілі. [Wang et al., mAbs 10:8, 1226-1235 (2018)].

Один із підходів, що дозволяють обійти проблему неправильно спарених поліпептидних субодиниць, відомий як «виступи-в-западину» (KiH), і він спрямований на форсування парування двох різних важких ланцюгів антитіл шляхом введення мутацій в домену CH2 та/або CH3 для модифікації поверхні взаємодії. В одному ланцюгу амінокислоти з об'ємним бічним ланцюгом замінюються амінокислотами з короткими бічними ланцюгами, утворюючи «западину». І навпаки, амінокислоти з великими бічними ланцюгами вбудовують в інший важкий ланцюг для створення «виступу». При спільній експресії цих двох важких ланцюгів спостерігається більш високий вихід утворення гетеродимеру («виступ-западина») в порівнянні з утворенням гомодимеру («западина-западина» або «виступ-виступ») через більш сприятливу стабільність пари «виступ-западина» [Ridgway, J.B., et al, Protein Eng. 9 (1996) 617-621; і WO 96/027011].

Хоча ця стратегія здатна приваблювати для отримання бажаного гетеродимеру, інші властивості одержуваних поліспецифічних антитіл значною мірою залежать від конкретної амінокислотної послідовності області Fc, а саме ефекторні функції, такі як, наприклад, комплемент-залежна цитотоксичність (КЗЦ) і антитілозалежна клітинна цитотоксичність (АЗКЦ). Крім того, активність ефекторної функції може індукувати вироблення цитокінів, що може призвести до «цитокінового шторму», небажаних запальних відповідей. [Gupta et al., Journal of Interferon & Cytokine Research 40:1, 19-23 (2019)]. Відповідно, в певних умовах існує необхідність зменшити або повністю усунути ефекторні функції, наприклад, щоб уникнути пошкодження або загибелі імунної клітини (наприклад, Т-клітини), з якою зв'язується поліспецифічне антитіло, та/або щоб уникнути небажаного вироблення цитокінів та виникаючих небажаних запальних відповідей.

Крім того, введення амінокислотних модифікацій у білок може мати серйозні недоліки, а саме індукувати у пацієнта імунну відповідь проти білка на основі присутності ненативних послідовностей. Таким чином, розробка поліспецифічних антитіл вимагає виявлення послідовностей, які за загальною структурою дуже схожі на структуру антитіл, що зустрічаються в природі (як-от IgA, IgD, IgE, IgG або IgM), з мінімальним відхиленням від нативних послідовностей, але які забезпечують можливість успішного включення модифікацій, що дозволяють одночасно досягти цілей полегшення бажаної гетеродимеризації, а також зниження або усунення однієї або більше ефекторних функцій.

Щоб збалансувати ці конкуруючі вимоги, винахідники зосередилися на Fc IgG4, нативна послідовність якого, як відомо, має відносно низький рівень активності ефекторної функції. Crescioli et al., Curr Allergy Asthma Rep 16:7 (2016). Однак, незважаючи на цю ймовірну перевагу, відомо, що IgG4 піддається реакції обміну ланцюгів *in vivo* через його особливу послідовність шарнірної області, яка створює додаткові труднощі для досягнення бажаної гетеродимеризації. [Labrijn et al., Nature Biotechnology 27, 767-771 (2009)]. Таким чином, існує потреба в модифікованих послідовностях константної області важкого ланцюга, які забезпечують бажану гетеродимеризацію, включають модифікації, які знижують або усувають ефекторні функції, і водночас включають модифікації, які зменшують або усувають реакції обміну ланцюгами в IgG4. Описані в цьому документі молекули вирішують ці та інші проблеми.

АНТИТІЛА, ЩО МІСТЯТЬ ТІЛЬКИ ВАЖКІ ЛАНЦЮГИ

У звичайному антитілі IgG асоціація важкого ланцюга і легкого ланцюга частково обумовлена гідрофобною взаємодією між константною областю легкого ланцюга і константним доменом CH1 важкого ланцюга. Існують додаткові залишки в каркаській області 2 (FR2) і каркаській області 4 (FR4), які також роблять внесок у цю гідрофобну взаємодію між важким і легким ланцюгами.

Відомо, однак, що сироватка верблужих (підгрупа Tylopoda, яка включає верблюдів, дромадерів і лам) містить основний тип антитіл, що складаються виключно з парних H-ланцюгів (антитіла, що містять тільки важкі ланцюги або UniAbs™). UniAb™ Camelidae (Camelus dromedarius, Camelus bactrianus, Lama glama, Lama guanaco, Lama alpacas і Lama vicugna) мають унікальну структуру, що складається з одного варіабельного домену (VHH), шарнірної області та двох константних доменів (CH2 і CH3), які високогомологічні доменам CH2 і CH3 класичних антитіл. Дані UniAb™ не мають першого домену константної області (CH1), який присутній в геномі, але видаляється під час процесингу мРНК. Відсутність домену CH1 пояснює відсутність легкого ланцюга в UniAbs™, оскільки цей домен є місцем приєднання константного домену легкого ланцюга. Такі UniAbs™ природним чином еволюціонували для додання антигензв'язувальної специфічності та високої афінності трьома CDR зі звичайних

антитіл, або їх фрагментів [Muyldermans, 2001; JBiotechnol 74:277-302; Revets et al., 2005; Expert Opin Biol Ther 5:111-124]. Хрящові риби, як-от акули, також виробили особливий тип імуноглобуліну, позначений як IgNAR, позбавлений легких поліпептидних ланцюгів і повністю складається з важких ланцюгів. Молекулами IgNAR можна маніпулювати за допомогою молекулярної інженерії з отримання варіабельного домену одного поліпептиду з важким ланцюгом (vNAR) [(Nuttall et al. Eur. J. Biochem. 270, 3543-3554 (2003); Nuttall et al. Function and Bioinformatics 55, 187-197 (2004); Dooley et al., Molecular Immunology 40, 25-33 (2003)].

Здатність антитіл, що містять тільки важкі ланцюги, позбавлених легкого ланцюга, зв'язувати антиген була встановлена в 1960-х роках [Jaton et al. (1968) Biochemistry, 7, 4185-4195]. Важкий ланцюг імуноглобуліну, фізично відокремлений від легкого ланцюга, зберіг 80% антигензв'язувальної активності відносно тетрамерного антитіла. [Sitia et al. (1990) Cell, 60, 781-790] продемонстрували, що видалення домену CH1 з перегрупованого гену μ миші призводить до отримання антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, позбавленого легкого ланцюга, в клітинній культурі ссавців. Антитіла, що виробляються, зберігали специфічність зв'язування VH і ефекторні функції.

Антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, з високою специфічністю й афінністю можуть утворюватися проти різних антигенів за допомогою імунізації [van der Linden, R.H., et al. Biochim. Biophys. Acta. 1431, 37-46 (1999)] і частина VHH може бути легко клонована і експресована в дріжджових грибах [Frenken, L. G. J., et al. J. Biotechnol. 78, 11-21 (2000)]. Їх рівні експресії, розчинності та стабільності значно вище, ніж у класичних фрагментів F(ab) або Fv [Ghahroudi, M. A. et al. FEBS Lett. 414, 521-526 (1997)].

Миші, у яких локус легкого (L) ланцюга L (лямбда) та/або локуси L-ланцюга L і k (каппа) були піддані функціональному сайленсингу, і антитіла, що продукуються такими мишами, описані в [патентах США № 7541513 та 8367888]. Рекombінантне продукування антитіл, що містять тільки важкий ланцюг, у мишей і щурів було описано, наприклад, в [WO2006008548]; публікації заявки на [патент США № 20100122358; Nguyen et al., 2003, Immunology; 109(1), 93-101; Briiggemann et al., Crit. Rev. Immunol.; 2006, 26(5):377-90; and Zou et al., 2007, J Exp Med; 204(13): 3271-3283]. Отримання нокаутних щурів за допомогою мікроін'єкцій ембріонам цинк-пальцевої нуклеази описано в [Geurts et al., 2009 Science, 325(5939):433]. Розчинні антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, і трансгенні гризуни, які містять гетерологічний локус важкого ланцюга, який продукує такі антитіла, описані в [патентах США № 8883150 та 9365655]. Структури CAR-T, що містять однодоменні антитіла в якості зв'язувального (націлювального) домену, описані, наприклад, в [Iri-Sofla et al., 2011, Experimental Cell Research 317:2630-2641 і Jamnani et al., 2014, Biochim Biophys Acta, 1840:378-386].

Антиген дозрівання В-клітин (BCMA)

BCMA, також відомий як член суперсімейства фактора некрозу пухлини 17 (TNFRSF17) (UniProt Q02223), являє собою рецептор клітинної поверхні, що експресується виключно на плазматичних клітинах та плазмобластах. BCMA являє собою рецептор двох лігандів у суперсімействі факторів некрозу пухлин (TNF): APRIL (ліганд, що індукуює проліферацію, також відомий як TNFSF13; TALL-2 і TRDL-1; ліганд із високою афінністю до BCMA) і фактор активації В-клітин (BAFF) (також відомий як BLYS; TALL-1; THANK; zTNF4; TNFSF20 та D8ErtD387e, ліганд із низькою афінністю до BCMA). APRIL та BAFF є факторами росту, які зв'язують BCMA та сприяють виживаності плазмочитів. BCMA також високо експресується на злоякісних плазмочитах при множинній мієломи людини (MM). Антитіла, що зв'язуються з BCMA, описані, наприклад, у [Gras et al., 1995, Int. Immunol. 7:1093-1106, WO200124811 і WO200124812]. Антитіла до BCMA, які перехресно реагують з TACI, описані у WO 2002/066516. Біспецифічні антитіла до BCMA і CD3 описані, наприклад, у [US 2013/0156769 A1 і US 2015/0376287 A1]. Повідомлялося, що кон'югат антитіла до BCMA з MMAE або з MMAF вибірково індукуює знищення клітин множинної мієломи [Tai et al., Blood 2014, 123(20): 3128-38]. Ali et al., Blood 2016, 128(13): 1688-700] повідомили, що в клінічному дослідженні [NCT02215967] Т-клітини з химерними антигенними рецепторами (CAR), націленими на BCMA, призвели до ремісії множинної мієломи у пацієнтів-людей.

PSMA

PSMA, також відомий як простатоспецифічний мембранний антиген і глутаматкарбоксипептидаза II (UniProt Q04609), являє собою трансмембранний білок типу II, який володіє активністю N-ацетилованої альфа-зв'язаної кислоти дипептидази, фолатгідролази та дипептидилпептидази. Він кодується геном FOLH1 у людини і складається з цитоплазматичного домену з 19 амінокислот, трансмембранної частини з 24 амінокислот і позаклітинної частини з 707 амінокислот. Білок є ферментативно активним в якості нековалентного гомодимеру. PSMA експресується в тканині епітелію передміхурової залози і його експресія посилюється в злоякісному новоутворенні передміхурової залози і в новій судинній мережі солідних пухлин. Він також експресується на низьких рівнях у нормальних тканинах, як-от мозок, нирки і слинні залози, але його надмірна експресія в злоякісній тканині передміхурової залози робить його привабливою мішенню для терапевтичного лікування злоякісного новоутворення передміхурової залози. Він також може бути актуальним для терапії або візуалізації солідних пухлин, враховуючи його високу експресію в злоякісних новоутворених судинах. Моноклональні антитіла, кон'югати антитіло-лікарський засіб і Т-клітини з химерним антигенним рецептором, націлені на PSMA, були описані в контексті лікування метастатичного злоякісного новоутворення передміхурової залози [Hernandez-Hoyos et al 2016, PMID: 27406985, DiPippo et al 2014, PMID: 25327986, Serganova et al 2016, PMID: 28345023]. Крім того, радіонуклідні кон'югати, специфічні для PSMA, досліджують щодо візуалізації та лікування раку передміхурової залози [наприклад, Hofman et al., 2018 PMID: 29752180].

CD19

CD19, також відомий як поверхневий антиген В-лімфоцитів B4 (UniProt P15391), являє собою рецептор клітинної поверхні, який експресується на всіх людських В-клітинах, але не виявлений на плазматичних клітинах. CD19 являє собою трансмембранний білок, який рекрутує цитоплазматичні сигнальні білки до мембрани та діє у складі комплексу CD19/CD21, знижуючи поріг сигнальних шляхів В-клітинного рецептора. CD19 має відносно великий цитоплазматичний хвіст із 240 амінокислот. Позаклітинні Ig-подібні домени розділені потенційно дисульфід-зв'язаним не-Ig-подібним доменом та сайтами приєднання N-зв'язаних вуглеводів. Цитоплазматичний хвіст містить щонайменше дев'ять залишків тирозину біля С-кінця, деякі з яких, як було показано, були фосфорильовані. Поряд із CD20 і CD22 обмежена експресія CD19 в лінії В-клітин робить його привабливою

мішенню для терапевтичного лікування В-клітинних злоякісних новоутворень. Було описано безліч моноклональних антитіл та кон'югатів антитіло-лікарський засіб, специфічних до CD19 (наприклад, Naddafi et al. 2015, PMC4644525). Крім того, Т-клітини з химерним антигенним рецептором до CD19 були схвалені для лікування лейкозу [наприклад Sadelain et al. 2017, PMID: 29245005].

СУТНІСТЬ ВИНАХОДУ

Аспекти винаходу стосуються виділених поліспецифічних антитіл, що містять: першу поліпептидну субодиницю важкого ланцюга, що містить мутантну константну область IgG4 людини, яка містить мутації S228P, F234A, L235A та T366W; та другу поліпептидну субодиницю важкого ланцюга, що містить мутантну константну область IgG4 людини, яка містить мутації S228P, F234A, L235A, T366S, L368A та Y407V. У деяких варіантах здійснення в мутованій константній області IgG4 людини першої поліпептидної субодиниці важкого ланцюга або в мутованій константній області IgG4 людини другої поліпептидної субодиниці важкого ланцюга відсутній домен CH1. У деяких варіантах здійснення мутантна константна область IgG4 людини першої поліпептидної субодиниці важкого ланцюга містить послідовність SEQ ID NO: 73 або 55, а мутована константна область IgG4 людини другої поліпептидної субодиниці важкого ланцюга містить послідовність SEQ ID NO: 72 або 54.

У деяких варіантах здійснення поліспецифічні антитіла відповідно до варіантів здійснення винаходу додатково містять перший зв'язувальний фрагмент, який має специфічність зв'язування відносно CD3, що містить: варіабельний домен важкого ланцюга, який містить послідовність CDR1, що містить послідовність SEQ ID NO: 36, CDR2, що містить послідовність SEQ ID NO: 37, і послідовність CDR3, що містить послідовність SEQ ID NO: 38; і варіабельний домен легкого ланцюга, який містить послідовність CDR1, що містить послідовність SEQ ID NO: 39, послідовність CDR2, що містить послідовність SEQ ID NO: 40, і послідовність CDR3, що містить послідовність SEQ ID NO: 41.

У деяких варіантах здійснення послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 у варіабельному домені важкого ланцюга першого зв'язувального фрагмента присутні в каркаській області VH людини; і послідовності CDR1, CDR2 і CDR3 у варіабельному домені легкого ланцюга першого зв'язувального фрагмента присутні в каркаській області V-капа людини. У деяких варіантах здійснення варіабельний домен важкого ланцюга першого зв'язувального фрагменту містить послідовність, яка має щонайменше 95% ідентичності з SEQ ID NO: 42; і варіабельний домен легкого ланцюга першого зв'язувального фрагменту містить послідовність, яка має щонайменше 95% ідентичності з SEQ ID NO: 43. У деяких варіантах здійснення варіабельний домен важкого ланцюга першого зв'язувального фрагмента містить послідовність SEQ ID NO: 42; і варіабельний домен легкого ланцюга першого зв'язувального фрагмента містить послідовність SEQ ID NO: 43.

У деяких варіантах здійснення поліспецифічні антитіла відповідно до варіантів здійснення винаходу додатково містять другий зв'язувальний фрагмент, що має специфічність зв'язування з білком, відмінним від CD3. У деяких варіантах здійснення другий зв'язувальний фрагмент містить одну варіабельну область важкого ланцюга в одновалентній або двовалентній конфігурації. У деяких варіантах здійснення перший зв'язувальний фрагмент містить поліпептидну субодиницю легкого ланцюга і поліпептидну субодиницю важкого ланцюга, а другий зв'язувальний фрагмент містить поліпептидну субодиницю важкого ланцюга. У деяких варіантах здійснення поліпептидна субодиниця легкого ланцюга першого зв'язувального фрагмента містить константний домен легкого ланцюга. У деяких варіантах здійснення, білок, відмінний від CD3, являє собою пухлиноасоційований антиген (TAA) або пухлиноспецифічний антиген (TSA). У деяких варіантах здійснення TAA являє собою антиген дозрівання В-клітин (BCMA). У деяких варіантах здійснення TAA являє собою CD19. У деяких варіантах здійснення TAA являє собою простат-специфічний мембранний антиген (PSMA).

Аспекти винаходу включають фармацевтичні композиції, що містять поліспецифічне антитіло, як описано в цьому документі, поліпептиди, що кодують поліспецифічне антитіло, як описано в цьому документі, вектори, що містять такі поліпептиди, і клітини, що містять такі вектори.

Аспекти винаходу включають способи отримання поліспецифічного антитіла, як описано в цьому документі, що включають вирощування клітини, як описано в цьому документі, в умовах, придатних для експресії поліспецифічного антитіла, та виділення поліспецифічного антитіла із клітини.

Аспекти винаходу включають способи лікування, що включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної дози поліспецифічного антитіла або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі.

Аспекти винаходу включають застосування поліспецифічного антитіла, описаного в цьому документі, у приготуванні лікарського препарату для лікування захворювання або порушення індивіда, який потребує цього.

Аспекти винаходу включають способи лікування захворювання або стану, що характеризується експресією BCMA, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної дози поліспецифічного антитіла або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою автоімунне захворювання. У деяких варіантах здійснення захворювання являє собою злоякісне новоутворення. У деяких варіантах здійснення захворювання являє собою мієлому. У деяких варіантах здійснення мієломи являє собою множинну мієлому.

Аспекти винаходу включають способи лікування захворювання або стану, що характеризується експресією PSMA, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної дози поліспецифічного антитіла або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі. У деяких варіантах здійснення захворювання являє собою злоякісне новоутворення. У деяких варіантах здійснення захворювання являє собою рак передміхурової залози.

Аспекти винаходу включають способи лікування захворювання або стану, що характеризується експресією CD19, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної дози поліспецифічного антитіла або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі. У деяких варіантах здійснення порушення являє собою дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (ДВКЛ). У деяких варіантах здійснення порушення являє собою гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ). У деяких варіантах здійснення порушення являє собою неходжкінську лімфому (НХЛ). У деяких варіантах здійснення порушення являє собою системний червоний вовчак (СЧВ). У деяких варіантах здійснення порушення являє собою ревматоїдний артрит (РА). У деяких варіантах здійснення

порушення являє собою розсіяний склероз (МС).

Аспекти винаходу включають набори для лікування захворювання або порушення у індивіда, який потребує цього, що містять поліспецифічне антитіло або фармацевтичну композицію, описану в цьому документі, і інструкції із застосування. У деяких варіантах здійснення набір додатково містить щонайменше один додатковий реагент. У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий реагент включає хіміотерапевтичний лікарський засіб.

Аспекти винаходу включають біспецифічні триланцюгові антитілоподібні молекули, що містять: першу поліпептидну субодиницю, яка містить: варіабельний домен легкого ланцюга (VL), що містить послідовність SEQ ID NO: 43; і константний домен легкого ланцюга (CL); другу поліпептидну субодиницю, яка містить: варіабельний домен важкого ланцюга (VH), що містить послідовність SEQ ID NO: 42; і константний домен важкого ланцюга (CH), що містить послідовність SEQ ID NO: 72 або 73; при цьому варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга разом утворюють перший зв'язувальний фрагмент, що має специфічність зв'язування з CD3; і третю поліпептидну субодиницю, що містить: варіабельну область, яка містить тільки важкі ланцюги, в одновалентній або двовалентній конфігурації, яка має специфічність зв'язування з білком, відмінним від CD3; і константний домен важкого ланцюга (CH), що містить послідовність SEQ ID NO: 54 або 55. У деяких варіантах здійснення третя поліпептидна субодиниця містить варіабельну область, що містить тільки важкі ланцюги, в двовалентній конфігурації, яка має специфічність зв'язування з BCMA.

Аспекти винаходу включають біспецифічні триланцюгові антитілоподібні молекули, що містять: першу поліпептидну субодиницю, яка містить послідовність SEQ ID NO: 49; другу поліпептидну субодиницю, що містить послідовність SEQ ID NO: 56; і третю поліпептидну субодиницю, що містить послідовність SEQ ID NO: 58.

Аспекти винаходу включають фармацевтичні композиції, що містять описану в цьому документі триланцюгову антитілоподібну молекулу, полінуклеотиди, що кодують описану в цьому документі триланцюгову антитілоподібну молекулу, вектори, що містять такі полінуклеотиди, і клітини, що містять такі вектори.

Аспекти винаходу включають способи отримання триланцюгової антитілоподібної молекули, описаної в цьому документі, які включають вирощування клітини, описаної в цьому документі, в умовах, придатних для експресії триланцюгової антитілоподібної молекули, і виділення триланцюгової антитілоподібної молекули з клітини.

Аспекти винаходу включають способи лікування, що включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної дози триланцюгової антитілоподібної молекули, або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі.

Аспекти винаходу включають застосування триланцюгової антитілоподібної молекули, описаної в цьому документі, у приготуванні лікарського препарату для лікування захворювання або порушення індивіда, який потребує цього.

Аспекти винаходу включають способи лікування захворювання або стану, що характеризується експресією BCMA, які включають введення індивіду, який потребує цього, ефективної дози триланцюгової антитілоподібної молекули або фармацевтичної композиції, описаної в цьому документі. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою автоімунне захворювання. У деяких варіантах здійснення захворювання являє собою злоякісне новоутворення. У деяких варіантах здійснення злоякісне новоутворення являє собою мієлому. У деяких варіантах здійснення мієлома являє собою множинну мієлому.

Аспекти винаходу включають набори для лікування захворювання або порушення у індивіда, який потребує цього, що містять триланцюгову антитілоподібну молекулу або фармацевтичну композицію, описану в цьому документі, і інструкції із застосування. У деяких варіантах здійснення набір додатково містить щонайменше один додатковий реагент. У деяких варіантах здійснення щонайменше один додатковий реагент включає хіміотерапевтичний лікарський засіб.

Ці та інші аспекти будуть додатково пояснені в подальшій частині опису, включно з прикладами.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1, панелі А-С, показані різні поліспецифічні антитіла відповідно до варіантів здійснення винаходу.

На Фіг. 2, панелі А-В, показані зображення аналізів методом ДСН-ПААГ-електрофорезу в невідновлювальних умовах різних молекул антитіл, очищених за допомогою хроматографії на основі білка А.

На Фіг. 3, панелі А, показано зображення аналізу методом ДСН-ПААГ-електрофорезу в невідновлювальних умовах різних молекул антитіл, очищених за допомогою хроматографії на основі білка А. На панелі В показано зображення аналізу методом ДСН-ПААГ-електрофорезу в невідновлювальних умовах тих самих молекул антитіл, що і на панелі А.

На Фіг. 4, панелі А-Д представлені графіки, які зображують взаємодії Fc-гамма-рецептор-антитіло для різних молекул антитіл IgG1 відповідно до варіантів здійснення винаходу.

На Фіг. 5, панелі А-Е представлені графіки, які зображують взаємодії Fc-гамма-рецептор-антитіло для різних молекул антитіл IgG4 відповідно до варіантів здійснення винаходу.

На Фіг. 6, панелі А-Д представлені графіки, які зображують взаємодії Fc-гамма-рецептор-антитіло для різних молекул антитіл IgG1 відповідно до варіантів здійснення винаходу.

На Фіг. 7, панелі А-Е представлені графіки, які зображують взаємодії Fc-гамма-рецептор-антитіло для різних молекул антитіл IgG4 відповідно до варіантів здійснення винаходу.

На Фіг. 8, панелі А, представлений графік, що демонструє зв'язування клітин з PSMA людини. На Фіг. 8, панелі В, представлений графік, що демонструє зв'язування клітин із PSMA яванського макака.

На Фіг. 9 представлений графік, який зображує опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин із використанням нестимульованих Т-клітин.

На Фіг. 10 представлений графік, який зображує опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин із використанням попередньо активованих Т-клітин.

На Фіг. 11 представлений графік, який зображує відсоток специфічного лізису PSMA-негативних клітин DU145 залежно від концентрації поліспецифічних антитіл у присутності попередньо активованих Т-клітин.

На Фіг. 12 представлений графік, який демонструє зв'язування біспецифічних антитіл до PSMAxCD3 з

позитивними і негативними за PSMA клітинами.

На Фіг. 13 представлений графік, який демонструє опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин.

На Фіг. 14, панелі А, представлений графік, який зображує опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин залежно від концентрації антитіла. На панелі В представлений графік, який зображує вивільнення цитокіну (IFN- γ) залежно від концентрації антитіла. На панелі С представлений графік, який зображує вивільнення цитокіну (IL-2) залежно від концентрації антитіла.

На Фіг. 15, панелі А, представлений графік, який зображує проліферацію Т-клітин залежно від концентрації антитіла. На панелі В представлений графік, який зображує проліферацію Т-клітин залежно від концентрації антитіла. На панелі С представлений графік, який зображує відношення CD8 до CD4 для проліферованих Т-клітин. На панелі D представлений графік, який зображує відношення CD8 до CD4 для проліферованих Т-клітин.

На Фіг. 16 представлений графік, який зображує інгібування зростання пухлини 22Rv1 в моделі ксенотрансплантату пухлини.

На Фіг. 17 представлений графік, який зображує %CD4+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для біспецифічних антитіл, наведених у легенді.

На Фіг. 18 представлений графік, який зображує %CD8+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для біспецифічних антитіл, наведених у легенді.

На Фіг. 19 представлений графік, який зображує %CD8+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для біспецифічних антитіл, наведених у легенді.

На Фіг. 20 представлений графік, який зображує %CD8+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для біспецифічних антитіл, наведених у легенді.

На Фіг. 21 панелі А-D представлено декілька графіків, які зображують опосередкований біспецифічним антитілом лізис пухлинних клітин. Біспецифічні антитіла до CD3хBCMA аналізували на здатність знижувати три різні BCMA+ пухлинні клітини та одну BCMA-негативну лінію клітин за допомогою перенаправлення активованих первинних Т-клітин. У цьому експерименті клітини пухлини змішували з активованими пан-Т-клітинами у співвідношенні 10:1 Е:Т разом із додаванням біспецифічного антитіла. На панелі А показано знищення клітин RPMI-8226, на панелі В показано знищення клітин NCI-H929, на панелі С показано знищення клітин U-266, а на панелі D показано знищення клітин K562, негативний контроль. По осі X показана концентрація використаного антитіла, а по осі Y показаний % лізису пухлинних клітин через 6 годин після додавання антитіла.

На Фіг. 22 панелі А-D представлено декілька графіків, які зображують опосередковане біспецифічним антитілом вивільнення IL-2. Рівень вивільнення цитокіну IL-2 вимірювали після того, як Т-клітини людини у стані спокою культивували з різними лініями пухлинних клітин і зростаючими дозами біспецифічного антитіла до CD3хBCMA. На панелі А показано вивільнення IL-2, яке стимулюється клітинами RPMI-8226, на панелі В показано вивільнення IL-2, яке стимулюється клітинами NCI-H929, на панелі С показано вивільнення IL-2, яке стимулюється клітинами U-266, а на панелі D показано вивільнення IL-2, яке стимулюється клітинами K562, негативний контроль.

На Фіг. 23 панелі А-D представлено декілька графіків, які зображують опосередковане біспецифічним антитілом вивільнення IFN- γ . Рівень вивільнення цитокіну IFN- γ вимірювали після того, як Т-клітини людини у стані спокою культивували з різними лініями пухлинних клітин і зростаючими дозами біспецифічного антитіла до CD3хBCMA. На панелі А показано вивільнення IFN- γ , яке стимулюється клітинами RPMI-8226, на панелі В показано вивільнення IFN- γ , яке стимулюється клітинами NCI-H929, на панелі С показано вивільнення IFN- γ , яке стимулюється клітинами U-266, а на панелі D показано вивільнення IFN- γ , яке стимулюється клітинами K562, негативний контроль.

На Фіг. 24 показано зображення аналізу методом ДСН-ПААГ-електрофорезу в невідновлювальних умовах різних молекул антитіл, очищених за допомогою хроматографії на основі білка А.

На Фіг. 25 представлена таблиця, яка демонструє % BMB молекул, % мономерів та % HMB молекул зі зразків зазначених конструкцій після очищення.

На Фіг. 26, панелі А-D, представлені графіки, які зображують взаємодії Fc-гамма-рецептор-антитіло для різних молекул антитіл IgG4 відповідно до варіантів здійснення винаходу.

На Фіг. 27, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічних антитіл до CD3хBCMA, наведених у легенді.

На Фіг. 28, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічних антитіл до CD3хBCMA, наведених у легенді.

На Фіг. 29, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічного антитіла до CD3хBCMA, наведених у легенді.

На Фіг. 30, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічних антитіл до CD3хPSMA, наведених у легенді.

На Фіг. 31, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічних антитіл до CD3хPSMA, наведених у легенді.

На Фіг. 32, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічного антитіла до CD3хPSMA, наведених у легенді.

На Фіг. 33, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічного антитіла до CD3хCD19, наведених у

легенді.

На Фіг. 34, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічного антитіла до CD3хCD19, наведених у легенді.

На Фіг. 35, панелі А та В, представлені графіки, які зображують %CD4+CD69+ Т-клітин (панель А) та %CD8+CD69+ Т-клітин (панель В) залежно від концентрації біспецифічного антитіла до CD3хCD19, наведених у легенді.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ПЕРЕВАЖНИХ ВАРІАНТІВ ЗДІЙСНЕННЯ

При практичному здійсненні цього винаходу застосовують, якщо не вказано інше, традиційні способи молекулярної біології (включно з рекомбінантними способами), мікробіології, клітинної біології, біохімії та імунології, які відомі фахівцям у цій області техніки. Такі способи детально описані в літературі, наприклад, ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook et al., 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M. J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R. I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Current Protocols in Molecular Biology" (F. M. Ausubel et al., eds., 1987, and periodic updates); "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis et al., ed., 1994); "A Practical Guide to Molecular Cloning" (Perbal Bernard V., 1988); "Phage Display: A Laboratory Manual" (Barbas et al., 2001); Harlow, Lane and Harlow, Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol No. 1, Cold Spring Harbor Laboratory (1998); i Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; (1988)].

Коли наводиться діапазон значень, слід розуміти, що цей винахід охоплює кожне проміжне значення з точністю до десятого знака нижньої межі, якщо в контексті явно не вказано інше, між верхньою та нижньою межею цього діапазону, а також будь-яке інше зазначене або проміжне значення в такому зазначеному діапазоні. Верхні та нижні межі цих менших діапазонів можуть бути незалежно включені в менші діапазони і також включені в цей винахід із урахуванням будь-якої спеціальним чином виключеної межі в зазначеному діапазоні. Якщо зазначений діапазон включає одну або обидві межі, діапазони, що виключають одну або обидві ці включені межі, також включені в цей винахід.

Якщо не вказано інше, залишки антитіл у цьому документі нумеруються відповідно до системи нумерації Kabat [наприклад, Kabat et al. Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)].

Для забезпечення повного розуміння цього винаходу в подальшому детальному описі викладені численні конкретні деталі. Однак для фахівця в цій області техніки буде очевидно, що цей винахід може застосовуватися на практиці і без однієї або більше зазначених конкретних деталей. В інших випадках загальновідомі відмінні ознаки і процедури, добре відомі фахівцям у цій області техніки, які не були описані, щоб уникнути труднощів розуміння винаходу.

Усі наведені в цьому документі посилання, включно з патентними заявками і публікаціями, включені в цей документ за допомогою посилання в повному обсязі.

I. Визначення

Під терміном «що містить» мається на увазі, що перераховані елементи необхідні для композиції/способу/набору, однак для формування композиції/способу/набору і тому подібного в межах формули винаходу можуть бути включені й інші елементи.

Під терміном «що складається по суті з» мається на увазі обмеження меж описаної композиції або способу зазначеними матеріалами або поетапними діями, що не надають істотного впливу на основну і нову характеристику(-и) об'єкта винаходу.

Під терміном «що складається з» мається на увазі виключення будь-якого елемента, поетапної дії або інгредієнта, не зазначеного в формулі винаходу, з композиції, способу або набору.

Залишки антитіл у цьому документі нумеруються відповідно до системи нумерації Kabat і системи нумерації EU. Система нумерації Kabat, як правило, використовується для позначення залишку в варіабельному домені (приблизно залишки 1–113 важкого ланцюга) [наприклад, Kabat et al. Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]. «Система нумерації EU» або «індекс EU», зазвичай використовується для позначення амінокислотного залишку в константній області важкого ланцюга імуноглобуліну (наприклад, індекс EU, представлений в Kabat et al., раніше). «Індекс EU відповідно до Kabat» стосується нумерації залишків EU людського антитіла IgG1. Якщо не вказано інакше, посилання на номери залишків у варіабельному домені антитіл означають нумерацію залишків за системою нумерації Kabat. Якщо не вказано інакше, посилання на номери залишків у константному домені антитіл означають нумерацію залишків за системою нумерації EU.

«Антитіло» або «імуноглобулін» стосуються молекули, що містить щонайменше один важкий ланцюг і один легкий ланцюг, де аміно-кінцевий домен важкого і легкого ланцюгів має варіабельну послідовність, тому зазвичай його зазвичай називають варіабельним доменом, або варіабельний домен важкого ланцюга (VH) або варіабельний домен легкого ланцюга (VL). Ці два домени зазвичай зв'язуються з утворенням області специфічного зв'язування, хоча, як буде обговорюватися в цьому документі, специфічне зв'язування також може бути отримано з варіабельними послідовностями тільки важких ланцюгів, а в цій області техніки відомий і використовуються різні неприродні конфігурації антитіл.

«Функціональне» або «біологічно активне» антитіло або антигензв'язувальна молекула (включно з антитілами, що містять тільки важкі ланцюги, і поліспецифічні (наприклад, біспецифічні) триланцюгові антитілоподібні молекули (TCA, описані в цьому документі)) є молекулою, здатною надавати одну або більше своїх природних активностей дій в структурних, регуляторних, біохімічних або біофізичних подіях. Наприклад, функціональне антитіло або інша зв'язувальна молекула, наприклад, TCA, може мати здатність специфічно зв'язувати антиген, а зв'язування може, в свою чергу, викликати або змінювати клітинну або молекулярну подію, таку як передача сигналу або ферментативна активність. Функціональне антитіло або інша зв'язувальна молекула, наприклад, TCA, також може блокувати лігандну активацію рецептора або діяти в якості агоніста або

антагоніста. Здатність антитіла або іншої зв'язувальної молекули, наприклад, ТСА, проявляти одну або більше своїх природних активностей, залежить від кількох факторів, включно з правильним фолдингом і складанням поліпептидних ланцюгів.

Термін «антитіло» може стосуватися повнорозмірного важкого ланцюга, повнорозмірного легкого ланцюга, інтактною молекули імуноглобуліну; або імунологічно активної частини будь-якого з цих поліпептидів, тобто поліпептиду, який містить антигензв'язувальний сайт, який імуноспецифічно зв'язує антиген мішені, що становить інтерес, або її частини, причому такі мішені включають, але не обмежуються ними, ракові клітини або клітини, які виробляють аутоімунні антитіла, пов'язані з аутоімунним захворюванням. Описаний в цьому документі імуноглобулін може бути будь-якого типу (наприклад, IgG, IgE, IgM, IgD і IgA), класу (наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 і IgA2) або підкласу молекули імуноглобуліну, включно з сконструйованими підкласами зі зміненими Fc-частинами, які забезпечують зниження або посилення активності ефektorних клітин. Легкі ланцюги розглянутих антитіл можуть бути легкими ланцюгами каппа (V-каппа) або легкими ланцюгами лямбда (V-лямбда). Імуноглобуліни можуть бути отримані з будь-яких видів. В одному аспекті імуноглобулін має переважно людське походження.

Термін «моноклональне антитіло» в цьому документі стосується антитіла, отриманого з популяції значною мірою однорідних антитіл, тобто окремі антитіла в композиції популяції є ідентичними, за винятком мутацій, що відбуваються з природних причин, які можуть бути присутніми в невеликих кількостях. Моноклональні антитіла є високоспецифічними і спрямовані проти одного антигенного сайту. Крім того, на відміну від препаратів звичайних (поліклональних) антитіл, які зазвичай включають різні антитіла, спрямовані проти різних детермінант (епітопів), кожне моноклональне антитіло спрямоване проти одиної детермінанти на антигені. Моноклональні антитіла відповідно до цього винаходу можуть бути отримані гібридомним методом, вперше описаним у Kohler et al. (1975) *Nature* 256:495, а також можуть бути отримані за допомогою методів отримання рекомбінантного білка [див., наприклад, патент США № 4816567].

Термін «варіабельний» що використовується у зв'язку з антитілами, стосується того факту, що певні частини варіабельних доменів антитіл значна відрізняються за послідовністю серед антитіл і використовуються в зв'язуванні та специфічності кожного конкретного антитіла відносно його конкретного антигена. У той самий час варіабельність не є рівномірно розподіленою за варіабельними доменами антитіл. Вона зосереджена в трьох сегментах варіабельних доменів як легкого, так і важкого ланцюга, що називаються гіперваріабельними областями. Більш консервативні фрагменти варіабельних доменів називаються каркасними областями (FR). Кожний з варіабельних доменів нативних важких і легких ланцюгів містить чотири FR, які переважно приймають конфігурацію бета-складки, з'єднаних трьома гіперваріабельними областями, які утворюють петлі, що з'єднують структуру бета-листа, а в деяких випадках — утворюють частину структури бета-складки. Гіперваріабельні області кожного ланцюга об'єднані один із одним в безпосередній близькості за допомогою FR і, разом із гіперваріабельними областями іншого ланцюга, беруть участь в утворенні антигензв'язувального сайту антитіл [див. Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]. Константні домени не беруть безпосередньої участі у зв'язуванні антитіла з антигеном, однак виявляють різні ефektorні функції, наприклад, участь антитіла в антитілозалежній клітинно-опосередкованій цитотоксичності (АЗКЦ).

Термін «гіперваріабельна область» при застосуванні в цьому документі, стосується амінокислотних залишків антитіла, які відповідають за зв'язування антигену. Гіперваріабельна область зазвичай містить амінокислотні залишки з «області, що визначає комплементарність» або «CDR» (наприклад, залишки 31–35 (H1), 50–65 (H2) і 95–102 (H3) в варіабельному домені важкого ланцюга; [Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)] та/або залишки із залишків «гіперваріабельної петлі» 26–32 (H1), 53–55 (H2) і 96–101 (H3) в варіабельному домені важкого ланцюга; Chothia і Lesk J. *Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). У деяких варіантах здійснення «CDR» означає область антитіла, що визначає комплементарність, як визначено в [Lefranc, MP et al., *IMGT, the international ImMunoGeneTics database, Nucleic Acids Res.*, 27:209-212 (1999)]. Залишки «каркасної області» або «FR» являють собою залишки варіабельного домену, відмінні від залишків гіперваріабельної області/CDR, як визначено в цьому документі.

Ілюстративні позначення CDR показані в цьому документі, проте спеціаліст у цій області техніки зрозуміє, що зазвичай використовується низка визначень CDR, включно з визначенням Kabat [див. «Zhao et al. A germline knowledge based computational approach for determining antibody complementarity determining regions.» *Mol Immunol.* 2010;47:694–700], яке засноване на змінності послідовності та є найбільш часто використовуваним. Визначення Чотія засноване на розташуванні областей замкненої структури [Chothia et al. «Conformations of immunoglobulin hypervariable regions.» *Nature.* 1989; 342:877-883]. Альтернативні визначення CDR, що становлять інтерес, включають, без обмеження, ті, які розкриті [Honegger, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool." *J Mol Biol.* 2001;309:657-670; Ofran et al. «Automated identification of complementarity determining regions (CDRs) reveals peculiar characteristics of CDRs and B-cell epitopes.» *J Immunol.* 2008;181:6230–6235; Almagro «Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires». *J Mol Recognit.* 2004;17:132–143; і Padlan et al. «Identification of specificity-determining residues in antibodies». *Faseb J.* 1995;9:133–139], вміст кожного з яких включено в цей документ в повному обсязі за допомогою посилання.

Терміни «антитіло, що містить тільки важкі ланцюги» і «антитіло, що складається з важких ланцюгів» використовуються в цьому документі як взаємозамінні та стосуються в найширшому сенсі антитіл, або однієї або більше частин антитіла, наприклад, одного або більше плечей антитіла, в яких відсутній легкий ланцюг звичайного антитіла. Терміни, зокрема, включають, без обмеження, гомодимерні антитіла, що містять антигензв'язувальний домен VH і константні домени CH2 і CH3, за відсутності домену CH1; функціональні (антигензв'язувальні) варіанти таких антитіл, розчинні варіанти VH, Ig-NAR, що містять гомодимер одного варіабельного домену (V-NAR) і п'яти C-подібних константних доменів (C-NAR), та їх функціональні фрагменти; і розчинні однодомени антитіла (sUniDab™). В одному варіанті здійснення антитіло, що містить тільки важкі

ланцюги, складається з антигензв'язувального домену варіабельної області, що складається з каркасної області 1, CDR1, каркасної області 2, CDR2, каркасної області 3, CDR3 і каркасної області 4. У ще одному варіанті здійснення антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язувального домену щонайменше частини шарнірної області та доменів CH2 і CH3. У ще одному варіанті здійснення антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язувального домену щонайменше частини шарнірної області та домену CH2. У додатковому варіанті здійснення антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язувального домену, щонайменше частини шарнірної області та домену CH3. Антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, у яких домен CH2 і/або CH3 укорочений, також включені в цей документ. У додатковому варіанті здійснення важкий ланцюг складається з антигензв'язувального домену і щонайменше одного домену CH (CH1, CH2, CH3 або CH4), але без шарнірної області. Антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, може бути в формі димеру, в якому два важкі ланцюги дисульфідно зв'язані один із одним, ковалентно або нековалентно зв'язані один із одним. Антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, може належати до підкласу IgG, але також у цьому документі включені антитіла, що належать до інших підкласів, як-от підклас IgM, IgA, IgD і IgE. У конкретному варіанті здійснення антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, має підтип IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, зокрема підтип IgG1. В одному варіанті здійснення антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, в цьому документі використовуються в якості зв'язувального (націлювального) домену химерного антигенного рецептору (CAR). Визначення конкретно включає людські антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які продукуються щурами, трансгенними за імуноглобуліном людини, (UniRat™), звані UniAb™. Варіабельні області (VH) UniAb™ називають UniDabs™, і є універсальними будівельними блоками, які можуть бути зв'язані з областями Fc або сироватковим альбуміном для розробки нових терапевтичних засобів із поліспецифічністю, підвищеною ефективністю і збільшеним періодом напівжиття. Оскільки гомодимерні UniAb™ позбавлені легкого ланцюга і, отже, домену VL, антиген розпізнається одним єдиним доменом, тобто варіабельним доменом важкого ланцюга антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, (VH або VHH).

Використовуваний в цьому документі термін «інтактний ланцюг антитіла» являє собою ланцюг, що містить повнорозмірну варіабельну область і повнорозмірну константну область (Fc). Інтактне «стандартне» антитіло містить інтактний легкий ланцюг та інтактний важкий ланцюг, а також константний домен легкого ланцюга (CL) і константні домени важкого ланцюга, CH1, шарнір, CH2 і CH3 для IgG, що секретується. Інші ізотипи, як-от IgM або IgA, можуть мати різні домени CH. Константні домени можуть являти собою константні домени нативної послідовності (наприклад, константні домени людської нативної послідовності) або їх варіанти амінокислотної послідовності. Інтактне антитіло може мати одну або більше «ефекторних функцій», які стосуються тієї біологічної активності, яка притаманна константній області Fc (області Fc з нативною послідовністю або області Fc з варіантною амінокислотною послідовністю) антитіла. Приклади ефекторних функцій антитіла включають зв'язування C1q; комплементзалежну цитотоксичність; зв'язування з Fc-рецептором; антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ); фагоцитоз; і зниження кількості рецепторів клітинної поверхні. Варіанти константної області включають ті, які змінюють ефекторний профіль, зв'язування з Fc-рецепторами, тощо.

Залежно від амінокислотної послідовності Fc (константного домену) їх важких ланцюгів, антитіла та різні антигензв'язувальні білки можуть бути визначені в різні класи. Існує п'ять основних класів областей Fc важкого ланцюга: IgA, IgD, IgE, IgG і IgM, і деякі з них можуть бути додатково розділені на «підкласи» (ізотипи), наприклад, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, і IgA2. Константні домени Fc, які відповідають різним класам антитіл, можуть позначатися α , β , ϵ , γ , і μ , відповідно. Структури субодиниць і тривимірні конфігурації різних класів імуноглобулінів добре відомі в цій області. Форми Ig включають шарнірні модифікації або безшарнірні форми [Roux et al (1998) J. Immunol. 161:4083-4090; Lund et al (2000) Eur. J. Biochem. 267:7246-7256; US 2005/0048572; US 2004/0229310]. Легкі ланцюги антитіл від будь-яких видів хребетних можна віднести до одного з двох типів, званих κ (каппа) і λ (лямбда), на основі амінокислотних послідовностей їх константних доменів. Антитіла відповідно до варіантів здійснення винаходу можуть містити послідовності легкого каппа-ланцюга або послідовності легкого лямбда-ланцюга.

«Функціональна область Fc» володіє «ефекторною функцією» області Fc з нативною послідовністю. Необмежувальні приклади ефекторних функцій включають зв'язування C1q; K3Ц; зв'язування з Fc-рецептором; АЗКЦ; АЗКФ; зниження кількості рецепторів на поверхні клітини (наприклад, В-клітинного рецептора), тощо. Такі ефекторні функції зазвичай вимагають, щоб область Fc взаємодіяла з рецептором, наприклад, рецепторами Fc γ RI; Fc γ RIIA; Fc γ RIIB; Fc γ RIIB2; Fc γ RIIIA; Fc γ RIIIB і FcR η з низькою афінністю; і можуть бути оцінені за допомогою різних аналізів, відомих у цій області техніки. «Мертвий» або «підданий сайленсингу» Fc являє собою Fc, який був мутований для збереження активності відносно, наприклад, продовження періоду напівжиття в сироватці, але який не активує Fc-рецептор з високою афінністю, або який має знижену афінність до Fc-рецептора.

«Область Fc з нативною послідовністю» містить амінокислотну послідовність, ідентичну амінокислотній послідовності області Fc, що зустрічається в природі. Людські області Fc з нативною послідовністю включають, наприклад, область Fc людського IgG1 з нативною послідовністю (не-A- і A-алотипи); область Fc людського IgG2 з нативною послідовністю; область Fc людського IgG3 з нативною послідовністю; і область Fc людського IgG4 з нативною послідовністю, а також їх природні варіанти.

«Варіант області Fc» містить амінокислотну послідовність, яка відрізняється від послідовності області Fc з нативною послідовністю в силу щонайменше однієї модифікації амінокислоти, переважно однієї або більше амінокислотних замінів. Переважно варіант області Fc має щонайменше одну амінокислотну заміну в порівнянні з областю Fc нативної послідовності або областю Fc вихідного поліпептиду, наприклад, від близько однієї до близько десяти амінокислотних замінів, як-от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 амінокислотних замінів і переважно від близько однієї до близько п'яти амінокислотних замінів в області Fc нативної послідовності або в області Fc вихідного поліпептиду. Варіант області Fc в цьому документі переважно буде мати щонайменше близько 80% гомології з областю Fc з нативною послідовністю і/або з областю Fc вихідного поліпептиду, і найбільш переважно щонайменше близько 90% гомології з ними, більш переважно щонайменше близько 95% гомології з ним.

Амінокислотна послідовність Fc IgG4 людини (UniProtKB № P01861) представлена в цьому документі як SEQ ID NO: 45. Підданий сайленсінгу IgG1 описаний, наприклад, в [Boesch, AW, et al., «Highly parallel characterization of IgG Fc binding interactions». MAbs, 2014. 6(4): p. 915–27], опис якого повністю включено в цей документ за допомогою посилання.

Можливі й інші варіанти Fc, включно з, але не обмежуючись, варіантом, в якому видалена область, здатна утворювати дисульфідний зв'язок, або в якому видалені певні амінокислотні залишки на N-кінці нативного Fc, або залишок метіоніну доданий до нього. Таким чином, у деяких варіантах здійснення одна або більше Fc-частин антитіла можуть містити одну або більше мутацій в шарнірній області для усунення дисульфідного зв'язку. У ще одному варіанті здійснення шарнірна область Fc може бути видалена повністю. У ще одному варіанті здійснення антитіло може містити варіант Fc.

Крім того, варіант Fc може бути сконструйований для видалення або істотного зниження ефекторних функцій шляхом заміни (мутації), видалення або додавання амінокислотних залишків для здійснення зв'язування комплементу або зв'язування Fc-рецептора. Наприклад, без обмеження, делеція може відбуватися в сайті зв'язування комплементу, такому як сайт зв'язування C1q. Способи отримання таких похідних послідовностей Fc-фрагмента імуноглобуліну описані в міжнародних патентних публікаціях [№ WO 97/34631 і WO 96/32478]. Крім того, Fc-домен може бути модифікований фосфорилюванням, сульфидуванням, ацилюванням, глікозилюванням, метилюванням, фарнезилюванням, ацетилюванням, амідуванням, тощо.

У деяких варіантах здійснення антитіло містить варіантну послідовність домену CH3 IgG4 людини, що містить мутацію T366W, яка необов'язково може називатися в цьому документі послідовністю виступу CH3 IgG4. У деяких варіантах здійснення антитіло містить варіантну послідовність домену CH3 IgG4 людини, що містить мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V, яка необов'язково може називатися в цьому документі послідовністю западини CH3 IgG4. Описані в цьому документі мутації CH3 IgG4 можна використовувати будь-яким придатним способом, щоб помістити «виступ» на першій константній області важкого ланцюга першого мономеру в димері антитіла і «западину» в другій константній області другого важкого ланцюга другого мономера в димері антитіла, сприяючи тим самим правильному спаровуванню (гетеродимеризації) бажаної пари поліпептидних субодиниць важкого ланцюга в антитілі.

У деяких варіантах здійснення антитіло містить поліпептидну субодиницю важкого ланцюга, що містить варіантну область Fc IgG4 людини, що містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A і мутацію T366W (виступ). У деяких варіантах здійснення антитіло містить поліпептидну субодиницю важкого ланцюга, що містить варіантну область Fc IgG4 людини, що містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A, мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V (западина).

Термін «антитіло, що містить область Fc» стосується антитіла, яке містить область Fc. C-кінцевий лізин (залишок 447 відповідно до системи нумерації EU) області Fc може бути видалений, наприклад, під час очищення антитіла або шляхом конструювання рекомбінантної нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло. Відповідно, антитіло, яке має область Fc згідно з винаходом, може включати антитіло з або без K447.

Аспекти винаходу включають антитіла, що містять варіабельну область тільки важкого ланцюга, в одновалентній або двовалентній конфігурації. Використовуваний в цьому документі термін «одновалентна конфігурація», який використовується щодо домену варіабельної області тільки важкого ланцюга, означає, що присутній тільки один домен варіабельної області тільки важкого ланцюга, який має єдиний сайт зв'язування (див. Фіг. 1, панель A, права частина антитіла). Навпаки, термін «двовалентна конфігурація», який використовується щодо домену варіабельної області тільки важкого ланцюга, означає, що присутні два домени варіабельної області тільки важкого ланцюга (кожен із яких має один сайт зв'язування) і з'єднані лінкерною послідовністю (див. Фіг. 1, панелі B і C, праві плечі антитіл). Необмежувальні приклади лінкерних послідовностей додатково обговорюються в цьому документі й включають, без обмеження, послідовності GS різної довжини. Коли варіабельна область тільки важкого ланцюга має двовалентну конфігурацію, кожен із двох доменів варіабельної області тільки важкого ланцюга може мати афінність зв'язування з одним і тим самим антигеном або з різними антигенами (наприклад, з різними епітопами на одному і тому самому білку; з двома різними білками, тощо). Однак, якщо спеціально не вказано інше, варіабельна область тільки важкого ланцюга, позначена як така, що перебуває в «двовалентній конфігурації», як передбачається, містить два ідентичні домени варіабельної області тільки важкого ланцюга, з'єднані лінкерною послідовністю, при цьому кожен з двох ідентичних доменів варіабельних областей тільки важкого ланцюга, мають афінність зв'язування з одним і тим самим цільовим антигеном.

Аспекти винаходу включають антитіла, які мають поліспецифічні конфігурації, які включають, без обмеження, біспецифічні, триспецифічні, тощо. Велика розмаїтість способів і конфігурацій білків відома і використовується для отримання біспецифічних моноклональних антитіл (бсмаАт), триспецифічних антитіл, тощо.

Були розроблені різні способи отримання полівалентних штучних антитіл шляхом рекомбінантного злиття варіабельних доменів двох або більше антитіл. У деяких варіантах здійснення перший і другий антигензв'язувальний домен на поліпептиді з'єднані поліпептидним лінкером. Одним необмежувальним прикладом такого поліпептидного лінкера є GS-лінкер, що має амінокислотну послідовність з чотирьох залишків гліцину, за якими йде один залишок серину, і в якому послідовність повторюється n разів, де n є цілим числом від 1 до близько 10, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9. Необмежувальні приклади таких лінкерів включають GGGGS (SEQ ID NO: 70) (n=1) і GGGSGGGGS (SEQ ID NO: 71) (n=2). Також можна використовувати інші придатні лінкери, які описані, наприклад, в [Chen et al., Adv Drug Deliv Rev. 2013 October 15; 65(10): 1357–69], опис якого повністю включено в цей документ за допомогою посилання.

Термін «триланцюгова антитілоподібна молекула» або «ТСА» використовується в цьому документі для позначення антитілоподібних молекул, що містять, складаються по суті або складаються з трьох поліпептидних субодиниць, дві з яких містять, складаються по суті з або складаються з одного важкого і одного легкого ланцюга моноклонального антитіла, або функціональних антигензв'язувальних фрагментів таких ланцюгів антитіла, що містять антигензв'язувальну область і щонайменше один домен СН. Ця пара важкий ланцюг/легкий ланцюг має

специфічність зв'язування відносно першого антигену. Третя поліпептидна субодиниця включає, складається по суті з або складається з антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, що містить Fc-частину, яка містить домени CH2 і/або CH3, і/або CH4, за відсутності домену CH1, і один або більше антигензв'язувальних доменів (наприклад, два антигензв'язувальні домени), який зв'язує епітоп другого антигену або інший епітоп першого антигену, причому такий зв'язувальний домен отриманий з або має ідентичність послідовності з варіабельною областю важкого або легкого ланцюга антитіла. Частини такої варіабельної області можуть кодуватися сегментами гена V_H і/або V_L, сегментами гену D і J_H, або сегментами гену J_L. Варіабельні області можуть кодуватися реаранжованими сегментами генів V_HDJ_H, V_LDJ_L, V_HJ_L або V_LJ_L.

У сполуці, яка зв'язує TCA, використовується «антитіло, що містить тільки важкі ланцюги», або «антитіло, що складається тільки з важких ланцюгів», або «поліпептид, що містить тільки важкі ланцюги», які, як використовується в цьому документі, означають одноланцюгове антитіло, що містить константні області важкого ланцюга CH2 і/або CH3, і/або CH4, але без домену CH1. В одному варіанті здійснення антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язувального домену, щонайменше частини шарнірної області та доменів CH2, і CH3. У ще одному варіанті здійснення антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язувального домену щонайменше частини шарнірної області та домену CH2. У додатковому варіанті здійснення антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, складається з антигензв'язувального домену, щонайменше частини шарнірної області та домену CH3. Антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, у яких домен CH2 і/або CH3 укорочений, також включені в цей документ. У додатковому варіанті здійснення важкий ланцюг складається з антигензв'язувального домену і щонайменше одного домену CH (CH1, CH2, CH3 або CH4), але без шарнірної області. Антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, може бути в формі димеру, в якому два важкі ланцюги зв'язані дисульфідним зв'язком, інші в іншому випадку ковалентно або нековалентно зв'язані один з одним, і може необов'язково включати асиметричну поверхню взаємодії між одним або більше доменами CH, щоб полегшити правильне спаровування між поліпептидними ланцюгами. Антитіло з важких ланцюгів може належати до підкласу IgG, але сюди також включені антитіла, що належать до інших підкласів, як-от підклас IgM, IgA, IgD і IgE. У конкретному варіанті здійснення антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, належить до підтипу IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4, зокрема підтипу IgG1 або підтипу IgG4. Необмежувальні приклади сполуки, яка зв'язує TCA, описані, наприклад, в [WO2017/223111 і WO2018/052503], опису яких повністю включені в цей документ за допомогою посилання.

Антитіло, що складається тільки з важких ланцюгів складають майже четверту частину антитіл IgG, які продукуються тваринами сімейства верблюжих, наприклад, верблюдами і ламами (Hamers-Casterman C., et al. Nature. 363, 446-448 (1993)). Ці антитіла утворені двома важкими ланцюгами, але позбавлені легких ланцюгів. Як наслідок, варіабельна ділянка зв'язування антигену називається доменом V_{HH}, і вона являє собою найменший природний, інтактний антигензв'язувальний сайт, що має довжину всього близько 120 амінокислот [Desmyter, A., et al. J. Biol. Chem. 276, 26285- 26290 (2001)]. Антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, з високою специфічністю й афінністю можуть генеруватись проти різних антигенів за допомогою імунізації [van der Linden, RH, et al. Biochim. Biophys. Acta. 1431, 37-46 (1999)], і частина V_{HH} може бути легко клонована і експресована в дріжджових грибах [Frenken, L.G.J., et al. J. Biotechnol. 78, 11-21 (2000)]. Їх рівні експресії, розчинності та стабільності значно вище, ніж у класичних фрагментів F(ab) або Fv [Ghahroudi, M. A. et al. FEBS Lett. 414, 521-526 (1997)]. Також було показано, що у акул є один V_{HH}-подібний домен в своїх антитілах, що називається VNAR. [Nuttall et al. Eur. J. Biochem. 270, 3543-3554 (2003); Nuttall et al. Function and Bioinformatics 55, 187-197 (2004); Dooley et al., Molecular Immunology 40, 25-33 (2003)].

Термін «CD3» стосується білкового мультисубодиничного комплексу CD3 людини. Мультисубодиничний комплекс білка CD3 складається з 6 різних поліпептидних ланцюгів. Вони включають ланцюг CD3 γ (SwissProt P09693), ланцюг CD3 δ (SwissProtP04234), два ланцюги CD3 α (SwissProt P07766), і один ланцюг гомодимера CD3 (SwissProt 20963), і який асоційований з альфа- і бета-ланцюгами Т-клітинного рецептора. Термін «CD3» включає будь-який варіант CD3, ізоформу та гомолог в інших видах, які експресуються природним чином у клітинах (включаючи Т-клітини) або може бути експресований на клітинах трансфікованих генами або кДНК, яка кодує зазначені пептиди, якщо не зазначено інше.

«Антитіло до BCMA x CD3» являє собою поліспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, як-от біспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, яке містить дві різні антигензв'язувальні області, одна з яких специфічно зв'язується з антигеном BCMA, а інша специфічно зв'язується з антигеном CD3. «Антитіло до PSMA x CD3» являє собою поліспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, як-от біспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, яке містить дві різні антигензв'язувальні області, одна з яких специфічно зв'язується з антигеном PSMA, а інша специфічно зв'язується з антигеном CD3. «Антитіло до CD19 x CD3» являє собою поліспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, як-от біспецифічне антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги, яке містить дві різні антигензв'язувальні області, одна з яких специфічно зв'язується з антигеном CD19, а інша специфічно зв'язується з антигеном CD3.

Використовуваний у цьому документі термін «BCMA» стосується антигену дозрівання В-клітин людини, також відомого як BCMA, CD269 і TNFRSF17 (UniProt Q02223), який є членом суперсімейства рецепторів некрозу пухлин, переважно експресованих у диференційованих плазматичних клітинах. Позаклітинний домен BCMA складається, згідно з UniProt, з амінокислот 1–54 (або 5–51).

Терміни «антитіло до BCMA, яке містить тільки важкі ланцюги» і «антитіло проти BCMA, яке містить тільки важкі ланцюги» використовуються в цьому документі для позначення антитіла, яке містить тільки важкі ланцюги, як визначено вище, яке імуноспецифічно зв'язується з BCMA.

Використовуваний в цьому документі термін «PSMA» стосується трансмембранного білку типу II, який має активність N-ацетильованої альфа-зв'язаної кислотої дипептидази, фолатгідролази і дипептидилпептидази. Термін «PSMA» включає білок PSMA людини і будь-якого відмінного від людини виду тварин і, зокрема, включає PSMA людини, а також PSMA відмінних від людини ссавців.

Використовуваний в цьому документі термін «PSMA людини» включає будь-які варіанти, ізоформи і видові

гомологи PSMA людини (UniProt Q04609), незалежно від його джерела або способу отримання. Таким чином, «PSMA людини» включає PSMA людини, природно експресований клітинами, і PSMA, експресований на клітинах, трансфікованих геном PSMA людини.

Терміни «антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, до PSMA», «антитіло, що складається тільки з важких ланцюгів, до PSMA», «анти-PSMA антитіло, що містить тільки важкі ланцюги» і «антитіло до PSMA, що складається тільки з важких ланцюгів» використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, як визначено вище, для імуноспецифічного зв'язування з PSMA, включно з PSMA людини, як визначено вище. Визначення включає, без обмеження, людські антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які продукуються трансгенними тваринами, як-от трансгенні щури або трансгенні миші, які експресують імуноглобулін людини, включно з UniRat™, які продукують людські антитіла UniAb™ до PSMA, як визначено вище.

Терміни «CD19» та «кластер диференціювання 19» у контексті цього документа стосуються молекули, що експресується у всіх фазах розвитку В-клітин до термінального диференціювання в плазматичні клітини. Термін «CD19» включає білок CD19 людини та будь-якого виду відмінної від людини тварини і, зокрема, включає CD19 людини, а також CD19 відмінних від людини ссавців.

Використовуваний в цьому документі термін «CD19 людини» включає будь-які варіанти, ізоформи і видові гомологи CD19 людини (UniProt P15391), незалежно від його джерела або способу отримання. Таким чином, «CD19 людини» включає CD19 людини, природно експресований клітинами, і CD19, експресований на клітинах, трансфікованих геном CD19 людини.

Терміни «антитіло до CD19, що містить тільки важкі ланцюги», «антитіло до CD19, що складається тільки з важких ланцюгів», «анти-CD19 антитіло, що містить тільки важкі ланцюги» і «антитіло до CD19, що складається тільки з важких ланцюгів» використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, як визначено вище, для імуноспецифічного зв'язування з CD19, включно з CD19 людини, як визначено вище. Визначення включає, без обмеження, людські антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які продукуються трансгенними тваринами, як-от трансгенні щури або трансгенні миші, які експресують імуноглобулін людини, включно з UniRat™, які продукують людські антитіла до CD19 UniAb™, як визначено вище.

«Відсоток (%) ідентичності амінокислотних послідовностей» відносно еталонної поліпептидної послідовності визначається як відсоткова частка амінокислотних залишків у кандидатній послідовності, які є ідентичними з амінокислотними залишками в еталонній поліпептидній послідовності, після вирівнювання послідовностей і внесення, у разі потреби, гепів для досягнення максимальної ідентичності послідовностей, але без урахування будь-яких консервативних замінів як частини ідентичності послідовностей. Вирівнювання з метою визначення відсотка ідентичності амінокислотних послідовностей може здійснюватися різними способами, які відомі спеціалістам у цій області техніки, наприклад, із використанням загальнодоступних комп'ютерних програм, як-от програмні забезпечення BLAST, BLAST-2, ALIGN або Megalign (DNASTAR). Фахівці в цій галузі техніки можуть визначити відповідні параметри для вирівнювання послідовностей, зокрема будь-які алгоритми, необхідні для досягнення максимального вирівнювання по всій довжині порівнюваних послідовностей. Однак для цілей цього винаходу значення % ідентичності амінокислотних послідовностей генеруються з використанням комп'ютерної програми порівняння послідовностей ALIGN-2.

«Виділеним» антитілом є таке, яке було ідентифіковано та відокремлено і/або вилучено з компонента його природного середовища. Забруднюючий компонент природного оточення являє собою речовини, які впливають на діагностичне або терапевтичне застосування антитіла, і можуть включати ферменти, гормони та інші білкові або небілкові розчинені речовини. У переважних варіантах здійснення антитіло буде очищено (1) до більше 95% за масою антитіла, як визначено методом Лоурі, і найбільш переважно більше 99% за масою (2) до ступеня, достатнього для отримання щонайменше 15 залишків N-кінцевої або внутрішньої амінокислотної послідовності, використовуючи секвенатор із обертальною склянкою, або (3) до гомогенності шляхом ДСН-ПААГ-електрофорезу в відновлювальних або невідновлюваних умовах із використанням барвника Кумасі синього або, більш переважно, барвника на основі срібла. Виділене антитіло включає антитіло in situ в рекомбінантних клітинах, оскільки щонайменше один компонент природного середовища антитіла буде відсутнім. Зазвичай, однак, виділене антитіло буде отримано за допомогою щонайменше одного етапу очищення.

Антитіла за цим винаходом включають поліспецифічні антитіла. Поліспецифічні антитіла мають більше ніж одну специфічність зв'язування. Термін «поліспецифічний», зокрема, включає «біспецифічний» і «триспецифічний», а також афінність незалежного специфічного зв'язування вищого порядку, таку як поліепітопна специфічність вищого порядку, а також тетравалентні антитіла і фрагменти антитіл. Терміни «поліспецифічне антитіло», «поліспецифічне антитіло, що містить тільки важкі ланцюги», «поліспецифічне антитіло, що складається тільки з важких ланцюгів» і «поліспецифічне антитіло UniAb™» використовуються в цьому документі в найширшому сенсі й охоплюють всі антитіла з більше ніж однією специфічністю зв'язування.

Поліспецифічні антитіла за цим винаходом конкретно включають антитіла, які імуноспецифічно зв'язуються з двома або більше епітопами, що не перекриваються, на білку BCMA, білку PSMA або білку CD19, як-от білок BCMA людини, білок PSMA людини або білок CD 19 людини (т.е. двовалентний або біпаратопний). Поліспецифічні антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, за цим винаходом також конкретно включають антитіла, що імуноспецифічно зв'язуються з епітопом на білку BCMA, білку PSMA або білку CD19, як-от білок BCMA людини, білок PSMA людини або білок CD19 людини, і з епітопом на іншому білку, як-от, наприклад, білок CD3, як-от білок CD3 людини (тобто двовалентний і біпаратопний). Поліспецифічні антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, за цим винаходом також конкретно включають антитіла, що імуноспецифічно зв'язуються з двома або більше епітопами, що не перекриваються або частково перекриваються, на білку BCMA, білку PSMA, або білку CD19, як-от білок BCMA людини, білок PSMA людини або білок CD19 людини, і з епітопом на іншому білку, як-от, наприклад, білок CD3, як-от білок CD3 людини (тобто тривалентний і біпаратопний).

«Епітоп» являє собою ділянку на поверхні молекули антигену, з яким зв'язується одна молекула антитіла. Зазвичай антиген має кілька або багато різних епітопів і вступає в реакцію з багатьма різними антитілами. Термін,

зокрема, включає лінійні епітопи і конформаційні епітопи.

«Епітопне картування» являє собою процес ідентифікації сайтів зв'язування або епітопів антитіл на їх цільових антигенах. Епітопи антитіл можуть бути лінійними або конформаційними епітопами. Лінійні епітопи утворені безперервною послідовністю амінокислот у білку. Конформаційні епітопи утворюються з амінокислот, які є переривчастими в послідовності білка, але які об'єднуються при згортанні білка в його тримірну структуру.

Термін «поліепітопна специфічність» стосується здатності специфічно зв'язуватися з двома або більше різними епітопами на одній або різних мішенях. Як зазначено вище, цей винахід конкретно включає антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, з поліепітопною специфічністю, тобто. антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які зв'язуються з одним або більше епітопами, що не перекриваються, на білку BCMA, білку PSMA або білку CD19, як-от білок BCMA людини, білок PSMA людини або білок CD19 людини; і антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які зв'язуються з одним або більше епітопами на білку BCMA, білку PSMA або білку CD19 і з епітопом на іншому білку, як-от, наприклад, білок CD3. Термін «епітоп(-и), що не перекриваються» або «неконкурентний епітоп(-и)» антигену визначається в цьому документі як такий, що означає епітоп(-и), які розпізнаються одним членом пари антигенспецифічних антитіл, але не іншим членом. Пари антитіл або антигензв'язувальні області, націлені на один і той самий антиген на поліспецифічному антитілі, які розпізнають епітопи, що не перекриваються, не конкурують за зв'язування з цим антигеном і здатні одночасно зв'язувати цей антиген.

Антитіло зв'язує «по суті той самий епітоп», що й еталонне антитіло, коли два антитіла розпізнають ідентичні або епітопи, що стерично перекриваються. Найбільш широко використовуваними і швидкими способами для визначення того, чи зв'язуються два епітопи з ідентичними епітопами або епітопами, що стерично перекриваються, є аналізи конкурентного зв'язування, які можуть бути налаштовані в усій кількості різних форматів із використанням або міченого антигену, або міченого антитіла. Зазвичай антиген іммобілізують в 96-лунковому планшеті, і здатність немічених антитіл блокувати зв'язування мічених антитіл вимірюють з використанням радіоактивних або ферментних міток.

Термін «валентний», в контексті цього документа, стосується зазначеної кількості сайтів зв'язування в молекулі антитіла.

«Одновалентне» антитіло має один сайт зв'язування. Таким чином, одновалентне антитіло також є моноспецифічним.

«Полівалентне» антитіло має два або більше сайтів зв'язування. Таким чином, терміни «двовалентний», «тривалентний» і «чотиривалентний» стосуються наявності двох сайтів зв'язування, трьох сайтів зв'язування і чотирьох сайтів зв'язування, відповідно. Таким чином, біспецифічне антитіло за цим винаходом є щонайменше двовалентним і може бути двовалентним, чотиривалентним або іншим чином багатовалентним. Двовалентне антитіло відповідно до варіантів здійснення винаходу може мати два сайти зв'язування з одним і тим самим епітопом (тобто двовалентне, монопаратопне) або з двома різними епітопами (тобто двовалентне, біпаратопне).

Відома велика різноманітність способів і конфігурацій білка і використовується для отримання біспецифічних моноклональних антитіл (бсмаАт), триспецифічних антитіл тощо.

Термін «триланцюгова антитілоподібна молекула» або «ТСА» використовується в цьому документі для позначення антитілоподібних молекул, що включають, складаються по суті або складаються з трьох поліпептидних субодиниць, дві з яких містять, складаються по суті з або складаються з одного важкого ланцюга і одного легкого ланцюга моноклонального антитіла, або функціональних антигензв'язувальних фрагментів таких ланцюгів антитіла, що містять антигензв'язувальну область і щонайменше один домен СН. Ця пара важкий ланцюг/легкий ланцюг має специфічність зв'язування відносно першого антигену. Третя поліпептидна субодиниця містить, складається по суті або складається з антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, що містить Fc-частину, що містить домени CH2 і/або CH3, і/або CH4, за відсутності домену CH1, і антигензв'язувальний домен, який зв'язує епітоп другого антигену або інший епітоп першого антигену, причому такий зв'язувальний домен походить з або має ідентичність послідовності з варіабельною областю важкого або легкого ланцюга антитіла. Частини такої варіабельної області можуть кодуватися сегментами гена V_H і/або V_L, сегментами гену D і J_H, або сегментами гену J_L. Варіабельні області можуть кодуватися реаранжованими сегментами генів V_HDJ_H, V_LDJ_H, V_HJ_L або V_LJ_L. У білку ТСА використовується антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, як визначено вище.

Термін «химерний антигенний рецептор» або «CAR» використовується в цьому описі в найширшому сенсі для позначення сконструйованого рецептора, який прищеплює бажану специфічність зв'язування (наприклад, антигензв'язувальну область моноклонального антитіла або іншого ліганда) до трансмембранного і внутрішньоклітинного сигнального домену. Зазвичай рецептор використовується для щеплення специфічності моноклонального антитіла на Т-клітину для створення химерних антигенних рецепторів (CAR). [J Natl Cancer Inst, 2015; 108(7):dvj439; і Jackson et al., Nature Reviews Clinical Oncology, 2016; 13:370-383]. CAR-Т-клітини являють собою Т-клітини, які були генетично модифіковані для продукції штучного Т-клітинного рецептора для застосування в імунотерапії. В одному варіанті здійснення «CAR-Т-клітина» означає терапевтичну Т-клітину, що експресує трансген, який кодує один або більше химерних антигенних рецепторів, що складаються мінімально з позаклітинного домену, трансмембранного домену і щонайменше одного цитозольного домену.

Термін «людське антитіло» використовується в цьому документі для включення антитіл, що мають варіабельні і константні області, отримані з послідовностей імунoglobulinів зародкової лінії людини. Людські антитіла за цим документом можуть включати амінокислотні залишки, які не кодуються послідовностями імунoglobulinу зародкової лінії людини, наприклад, мутації, введені за допомогою випадкового або сайт-специфічного мутагенезу *in vitro* або за допомогою соматичної мутації *in vivo*. Термін «людське антитіло», зокрема, включає антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які мають послідовності варіабельної області важкого ланцюга людини, які продукуються трансгенними тваринами, як-от трансгенні щури або миші, зокрема UniAb™, які продукуються UniRats™, як визначено вище.

Під «химерним антитілом» або «химерним імунoglobulinом» мається на увазі молекула імунoglobulinу, що містить амінокислотні послідовності щонайменше з двох різних локусів Ig, наприклад, трансгенне антитіло, що містить частину, кодовану локусом Ig людини, і частину, кодовану локусом Ig щура. Химерні антитіла включають

трансгенні антитіла з нелюдськими областями Fc або штучними областями Fc, і людські ідіотипи. Такі імунoglobуліни можуть бути виділені з тварин згідно з цим винаходом, які були сконструйовані для отримання таких химерних антитіл.

Використовуваний в цьому документі термін «ефекторна клітина» стосується імунної клітини, яка бере участь в ефекторній фазі імунної відповіді, на відміну від когнітивної та активаційної фаз імунної відповіді. Деякі ефекторні клітини експресують специфічні Fc-рецептори і виконують специфічні імунні функції. У деяких варіантах здійснення ефекторна клітина, як-от природна клітина-кілер, здатна індукувати антитілозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ). Наприклад, моноцити і макрофаги, які експресують FcR, беруть участь в специфічному знищенні клітин-мішеней і презентації антигенів іншим компонентам імунної системи або зв'язуванні з клітинами, які презентують антигени. У деяких варіантах здійснення ефекторна клітина може фагоцитувати антиген-мішень або клітину-мішень.

«Ефекторні клітини людини» являють собою лейкоцити, які експресують рецептори, як-от Т-клітинні рецептори або FcR, і виконують ефекторні функції. Переважно, такі клітини експресують щонайменше FcγRIII і здійснюють ефекторну функцію АЗКЦ. Приклади лейкоцитів людини, які опосередковують АЗКЦ, включають природні клітини-кілери (NK), моноцити, цитотоксичні Т-клітини і нейтрофіли; причому NK-клітини є переважними. Ефекторні клітини можуть бути виділені з нативного джерела, наприклад, із крові або PBMC, як описано в цьому документі.

Термін «імунна клітина» використовується в цьому документі в найширшому сенсі, включно з, але не обмежуючись, клітинами мієлоїдного або лімфоїдного походження, наприклад, лімфоцитами (як-от В-клітини і Т-клітини, включно з цитолітичними Т-клітинами (CTL)), клітинами кілерами, природними клітинами-кілерами (NK), макрофагами, моноцитами, еозинофілами, поліморфноядерними клітинами, як-от нейтрофіли, гранулоцити, тучні клітини і базофіли.

«Ефекторні функції» антитіла стосуються такої біологічної активності, яка стосується області Fc (області Fc з нативною послідовністю або області Fc з варіантною амінокислотною послідовністю) антитіла. Приклади ефекторних функцій антитіла включають зв'язування C1q; комплемент-залежну цитотоксичність (КЗЦ); зв'язування з Fc-рецептор; антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ); фагоцитоз; зниження експресії рецепторів поверхні клітини, (наприклад, В-клітинний рецептор, BCR), тощо.

«Антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність» і «АЗКЦ» відповідають опосередкованій клітинами реакції, в якій неспецифічні цитотоксичні клітини, які експресують Fc-рецептори (FcR) (наприклад, природні клітини-кілери (NK), нейтрофіли і макрофаги), розпізнають зв'язане антитіло на цільовій клітині й, таким чином, призводять до лізису клітини-мішені. Первинні клітини, що опосередковують АЗКЦ, природні клітини-кілери, експресують тільки FcγRIII, тоді як моноцити експресують FcγRI, FcγRII та FcγRIII. Дані з експресії FcR на гемопоетичних клітинах узагальнені в таблиці 3 на сторінці 464 публікації Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991). Для оцінки активності АЗКЦ молекули, що становить інтерес, може бути проведений аналіз АЗКЦ *in vitro*, описаний в [патенті США № 5500362 або 5821337]. Ефекторні клітини, придатні для такого аналізу, включають мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) і природні клітини-кілери (NK). В якості альтернативи або доповнення АЗКЦ-активність молекули, яка становить інтерес, можна оцінити *in vivo*, наприклад, на тваринній моделі, наприклад, згідно з описом у публікації [Clynes et al. *PNAS (USA)* 95:652-656 (1998)].

«Комплементзалежна цитотоксичність» або «КЗЦ» стосується здатності молекули лізувати мішень в присутності комплементу. Шлях активації комплементу ініціюється зв'язуванням першого компоненту системи комплементу (C1q) з молекулою (наприклад, антитілом), що утворює комплекс із розпізнаванням антигеном. Для оцінки активації комплементу може бути виконаний аналіз КЗЦ, наприклад, як [описано в Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)].

Термін «афінність зв'язування» стосується сили сумарних загальних нековалентних взаємодій між одиночним сайтом зв'язування молекули (наприклад, антитіла) та її партнера зі зв'язування (наприклад, антигену). Якщо не вказано інше, використовуваний у цьому документі термін «афінність зв'язування» стосується дійсної афінності зв'язування, яка відображає взаємодію в співвідношенні 1:1 між членами зв'язувальної пари (наприклад, антитілом і антигеном). Афінність молекули X до її партнера Y в цілому можна виразити константою дисоціації (Kd). Афінність може бути виміряна звичайними методами, відомими в цій галузі техніки. Низькоафінні антитіла зазвичай зв'язують антиген повільно і схильні легко дисоціювати, тоді як високоафінні антитіла зазвичай зв'язують антиген швидше і мають тенденцію залишатися зв'язаними.

Використовуваний в цьому документі термін «Kd» або «значення Kd» стосується константи дисоціації, визначеної методом біоспектроскопічної інтерферометрії з використанням приладу Octet QK384 [Fortebio Inc., Menlo Park, штат Каліфорнія] в кінетичному режимі. Наприклад, сенсори до мишачих Fc завантажують зі злитим із мишачим Fc антигеном, й потім занурюють в лунки, що містять антитіла, для вимірювання залежних від концентрації швидкостей асоціації (kon). Швидкості дисоціації антитіл (koff) вимірюють на останній стадії, коли сенсори занурюють в лунки, які містять тільки буфер. Kd являє собою співвідношення koff/kon. [Детальніше див. Conserption, J, et al., *Comb Chem High Throughput Screen*, 12(8), 791-800, 2009].

Терміни «лікування», «лікувати» тощо використовуються в цьому документі для позначення досягнення бажаного фармакологічного і/або фізіологічного ефекту. Ефект може бути профілактичним з точки зору повного або часткового запобігання захворювання або його симптомів та/або може бути терапевтичним з точки зору часткового або повного лікування захворювання та/або несприятливого явища, пов'язаного з цим захворюванням. У контексті цього документу термін «лікування» охоплює будь-яке лікування захворювання у ссавців, і включає: (a) запобігання появі захворювання у суб'єкта, який може бути схильний до захворювання, але у якого це захворювання ще не діагностували; (b) інгібування захворювання, тобто припинення його розвитку; або (c) полегшення захворювання, тобто регресію захворювання. Терапевтичний агент може бути введений до, під час або після початку захворювання або травми. Лікування захворювання, що триває, при якому лікування стабілізує або зменшує небажані клінічні симптоми пацієнта, представляють особливий інтерес. Таке лікування бажано

проводити до повної втрати функції в уражених тканинах. Терапія у суб'єкта може бути проведена під час симптоматичної стадії захворювання, і в деяких випадках після симптоматичної стадії захворювання.

Термін «терапевтично ефективна кількість» означає кількість активного агента, необхідну для додавання терапевтичного ефекту у суб'єкта. Наприклад, «терапевтично ефективна кількість» являє собою кількість, яка викликає, послаблює або іншим чином викликає поліпшення патологічних симптомів, прогресування захворювання або фізіологічних станів, пов'язаних із захворюванням, або яке підвищує стійкість до порушення.

Використовуваний в цьому документі термін «рак передміхурової залози» стосується злоякісної пухлини залозистого походження в передміхуровій залозі.

Термін «характеризується експресією PSMA» в широкому сенсі стосується будь-якого захворювання або порушення, при якому експресія PSMA зв'язана або залучена в один або більше патологічних процесів, які характерні для цього захворювання або порушення. Такі порушення включають, але не обмежуються ними, рак передміхурової залози.

Терміни «В-клітинні новоутворення» або «зрілі В-клітинні новоутворення» в контексті цього винаходу включають, але не обмежуються ними, всі лімфолейкози і лімфоми, хронічний лімфолейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, пролімфоцитарний лейкоз, лімфобластний лейкоз із В-клітин-попередників, лейкоз волоскових клітин, дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому, В-клітинну пролімфоцитарну лімфому, В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз, лімфому з мантийних клітин, лімфому Беркітта, фолікулярну лімфому, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (ДВКЛ), множинну мієлому, лімфоплазмацитарну лімфому, лімфому маргінальної зони селезінки, плазмоклітинне новоутворення, наприклад, плазмоклітинну мієлому, плазмоцитому, хворобу відкладення моноклональних імуноглобулінів, хворобу важких ланцюгів, MALT-лімфому, вузлову В-клітинну лімфому з клітин краюї зони, внутрішньосудинну великоклітинну В-клітинну лімфому, первинну випотну лімфому, лімфоматозний гранулематоз, неходжкінську лімфому, лімфому Ходжкіна, волосатоклітинний лейкоз, первинну випотну лімфому та СНІД-асоційовану неходжкінську лімфому.

Термін «характеризується експресією CD19» в широкому сенсі стосується будь-якого захворювання або порушення, при якому експресія CD19 зв'язана або залучена в один або більше патологічних процесів, які характерні для цього захворювання або порушення. Такі порушення включають, але не обмежуються ними, В-клітинні новоутворення.

Термін «характеризується експресією BCMA» в широкому сенсі стосується будь-якого захворювання або порушення, при якому експресія BCMA зв'язана або залучена в один або більше патологічних процесів, які характерні для цього захворювання або порушення. Такі порушення включають, але не обмежуються ними, В-клітинні новоутворення.

Терміни «суб'єкт», «індивід» і «пацієнт» використовуються в цьому документі як взаємозамінні для позначення ссавця, якого оцінюють щодо лікування і/або який піддається лікуванню. В одному варіанті здійснення ссавець є людиною. Терміни «суб'єкт», «індивід» і «пацієнт» охоплюють, без обмеження, індивідів, які мають злоякісне новоутворення, індивідів з аутоімунними захворюваннями, патогенними інфекціями тощо. Суб'єктами можуть бути люди, але також можуть бути й інші ссавці, зокрема ті ссавці, які можуть бути використані в якості лабораторних моделей захворювань людини, наприклад, миша, щур тощо.

Термін «фармацевтична композиція» стосується препарату, який перебуває в такій формі, щоб забезпечити біологічну активність активного інгредієнта, щоб бути ефективною, і яка не містить будь-яких додаткових компонентів, які є неприйнятно токсичними для суб'єкта, якому буде вводиться композиція. Такі композиції є стерильними. «Фармацевтично прийнятні ексципієнти» (носії, ад'юванти) є такими, які резонно можуть вводиться суб'єкту-ссавцю і забезпечувати ефективну дозу використовуваного активного інгредієнта.

«Стерильна» композиція є асептичною або вільною від, або практично не містить будь-яких живих мікроорганізмів та їхніх спор. «Заморожена» композиція є композицією при температурі нижче 0 °С.

«Стабільна» композиція являє собою композицію, в якій білок по суті зберігає свою фізичну стабільність, і/або хімічну стабільність, і/або біологічну активність при зберіганні. Переважно, композиція практично повністю зберігає свою фізичну або хімічну стабільність, а також свою біологічну активність. Період зберігання загалом обраний на основі терміну придатності композиції. Різноманітні техніки для вимірювання стабільності білка відомі в цій області техніки і розглянуті, наприклад, в [Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301. Vincent Lee Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs. (1991) і Jones. A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 (1993)], наприклад. Стабільність може бути виміряна при вибраній температурі для вибраного періоду часу. Стабільність може бути оцінена якісно та/або кількісно різними способами, включно з оцінкою утворення агрегатів (наприклад, з використанням ексклюзійної хроматографії, шляхом вимірювання каламутності та/або шляхом візуального контролю); шляхом оцінки гетерогенності заряду за допомогою катіонообмінної хроматографії, ізоелектричного фокусування зображення (icIEF) або електрофорезу в капілярній зоні; аналіз N-кінцевої або C-кінцевої послідовності; мас-спектрометричний аналіз; аналіз методом електрофорезу в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію для порівняння відновленого та інтактного антитіла; аналіз пептидної карти (наприклад, триптичний або LYS-C); оцінку біологічної активності або антигензв'язувальної функції антитіла; тощо. Нестабільність може включати в себе одне або більше з такого: агрегація, дезамідування (наприклад, дезамідування Asp), окиснення (наприклад, окиснення Met), ізомеризація (наприклад, ізомеризація Asp), відсікання/гідроліз/фрагментація (наприклад, фрагментація шарнірної області), утворення сукциніміду, неспарений цистеїн(-и), подовження N-кінця, процесингу C-кінця, відмінності глікозилювання, тощо.

II. Детальний опис

Антитіла до BCMA

Цей винахід стосується декількох сімейств близькоспоріднених антитіл, які зв'язуються з BCMA людини. Варіабельні області антитіл цих сімейств описані в публікаціях [патентів США №№ US20190352412, US20200157232 та US20200048348, а також у публікаціях PCT №№ WO2018237037 і WO2019006072], описи яких повністю включені в цей документ шляхом посилання. Необмежувальний вибір репрезентативних послідовностей варіабельних доменів важкого ланцюга антитіла до BCMA представлений нижче в таблиці 1.

Таблиця 1:

Амінокислотні послідовності варіабельного домену антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, до BCMA

Ідентифікаційний номер клону	SEQ_aa_FRI_FR4	SEQ ID NO:
308635	EVQLLES GGG LVQAGGSLRLS CAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYHCAKQGENDGPF DYRGQGT LVT VSS	92
308636	EVQVLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTVSSYGMSWVRQPP GKGMEWVSGIRGSDGSTFYADSVKG RFTISRDNATNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPF DYRGQGT LVT VSS	87
308806	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTISSYGMSWVRQAP GKGVEWVSG IRGSDGTTYADSVKGRFTISR DSSRNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPF DHRGQGT LVT VSS	88
308837	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTVSSYGMSWVRQAP GKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISR DNATNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPF DYRGQGT LVT VSS	89
308902	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISR DN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPF DHRGQGT LVT VSS	90
308912	EVQLLES GGG LVQPGGSLRLS CAASGFTVSSYGMSWVRQPP GKGMEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISR D NAKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPF DYRGQGT LVT VSS	91

Послідовність антитіла до BCMA може бути вибрана з представлених у цьому документі для розробки і терапевтичних цілей або іншого застосування, включно з, але не обмежуючись, використанням в якості поліспецифічного, наприклад, біспецифічного антитіла. У деяких варіантах здійснення запропоновані біспецифічні або поліспецифічні антитіла, які можуть мати будь-яку з конфігурацій, обговорюваних у цьому документі, включно з, але не обмежуючись, ТСА. Біспецифічні антитіла містять щонайменше варіабельну область важкого ланцюга антитіла, специфічного для білка, відмінного від BCMA.

Коли білок за винаходом являє собою біспецифічне антитіло, одна зв'язувальна частина є специфічною для BCMA людини, в той час як інша частина може бути специфічною для клітин-мішеней, пухлиноасоційованих антигенів, антигенів-мішеней, наприклад, інтегринів тощо, антигенів патогенів, білків контрольних точок тощо. Клітини-мішені конкретно включають в себе ракові клітини, як-от гематологічні пухлини, наприклад, В-клітинні пухлини, як описано вище.

В обсяг винаходу входять різні формати біспецифічних антитіл, включно з, але без обмеження, одноланцюговими поліпептидами, дволанцюговими поліпептидами, триланцюговими поліпептидами, чотириланцюговими поліпептидами та кратними ним поліпептидами. У цьому документі біспецифічні антитіла включають біспецифічні антитіла до Т-клітин, які зв'язуються з BCMA, який вибірково експресується на плазматичних клітинах (PC) і множинній мієломі (MM), а також із CD3 (антитіла до BCMA x CD3). Такі антитіла індують сильне опосередковане Т-клітинами знищення клітин, що несуть BCMA, і можуть бути використані для лікування пухлин, зокрема гемобластозів, як-от В-клітинні пухлини, як обговорюється далі в цьому документі.

У переважному варіанті здійснення біспецифічне антитіло являє собою ТСА, яка містить: домен VH до CD3, який спарений з варіабельним доменом легкого ланцюга (VL), де домен VH і домен VL разом мають афінність зв'язування з CD3; варіабельний домен важкого ланцюга антитіла, що складається тільки з важких ланцюгів, яке має афінність зв'язування з BCMA, в одновалентній або двовалентній конфігурації; і варіант домену Fc IgG4 людини, який містить першу послідовність константної області важкого ланцюга, яка містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A і мутацію T366W (виступ), і другу послідовність константної області важкого ланцюга, який містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A, мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V (западина). Цей варіант або модифікований домен Fc IgG4 запобігає небажаному обміну Fab, знижує ефекторну функцію антитіла, а також сприяє гетеродимеризації поліпептидних субодиниць важкого ланцюга з утворенням біспецифічного антитіла.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 58.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 58, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить важкий ланцюг до CD3, що містить i) SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить моноклональне антитіло IgG4 людини, яке містить важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, легкий ланцюг до CD3, що

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить моноклональне антитіло IgG4 людини, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; i iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить моноклональне антитіло IgG4 людини, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; i iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини, що містить (i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини, і (ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з ВСМА людини, причому зазначене перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг і легкий ланцюг, і зазначене друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, при цьому зазначений перший важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56, зазначений легкий ланцюг включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49, і зазначений двовалентний другий важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини, що містить (i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини, і (ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з BCMA людини, причому зазначене перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг і легкий ланцюг, і зазначене друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, при цьому зазначений перший важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56, зазначений легкий ланцюг включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49, і зазначений двовалентний другий важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59, і при цьому зазначене друге зв'язувальне плече не містить легкий ланцюг.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу (TCA), яка містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56; ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу (TCA), яка містить важкий ланцюг до CD3, що містить i) SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу на основі моноклонального IgG4 людини (TCA), яка містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; i iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу на основі моноклонального IgG4 людини (TCA), яка містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 56, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 59, при

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу на основі моноклонального IgG4 людини (TCA), що містить (i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини, і (ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з BCMA людини, причому зазначене перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг і легкий ланцюг, і зазначене друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, при цьому зазначений перший важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56, зазначений легкий ланцюг включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49, і зазначений двовалентний другий важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічну триланцюгову антитілоподібну молекулу на основі моноклонального IgG4 людини (TCA), що містить (i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини, і (ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з BCMA людини, причому зазначене перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг і легкий ланцюг, і зазначене друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, при цьому зазначений перший важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56, зазначений легкий ланцюг включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49, і зазначений двовалентний другий важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 58, і при цьому зазначене друге зв'язувальне плече не містить легкий ланцюг.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 75, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 76.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 75, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 76, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить моноклональне антитіло IgG4 людини, яке містить важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 75, легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 76.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить моноклональне антитіло IgG4 людини, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 75, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; i важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 76, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне антитіло, яке містить моноклональне антитіло IgG4 людини, яке містить i) важкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 75, ii) легкий ланцюг до CD3, що містить SEQ ID NO: 49; і iii) важкий ланцюг BCMA, що містить SEQ ID NO: 77, при цьому біспецифічне антитіло не містить легкий ланцюг до BCMA.

У деяких варіантах здійснення цей винахід включає біспецифічне моноклональне антитіло IgG4 людини, що містить (i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини, і (ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з VCMA людини, причому зазначене перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг і легкий ланцюг, і зазначене друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, при цьому зазначений перший важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 75, зазначений легкий ланцюг включає

основі моноклонального IgG4 людини (TCA), що містить (i) перше зв'язувальне плече, яке зв'язується з CD3 людини, і (ii) друге зв'язувальне плече, яке зв'язується з BCMA людини, причому зазначене перше зв'язувальне плече містить перший важкий ланцюг і легкий ланцюг, і зазначене друге зв'язувальне плече містить двовалентний другий важкий ланцюг, при цьому зазначений перший важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 75, зазначений легкий ланцюг включає амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 49, і зазначений двовалентний другий важкий ланцюг містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 77, і при цьому зазначене друге зв'язувальне плече не містить легкий ланцюг.

Антитіла до CD 19

Цей винахід стосується сімейства близькоспоріднених антитіл, які зв'язуються з CD19 людини. Варіабельні області антитіл цього сімейства описані у публікації [PCT № WO2020018922], опис якої повністю включено до цього документу за допомогою посилання. Послідовність антитіла до CD19 може бути вибрана з представлених у цьому документі для розробки і терапевтичних цілей або іншого застосування, включно з, але не обмежуючись, використанням в якості поліспецифічного, наприклад, біспецифічного антитіла. У деяких варіантах здійснення запропоновані біспецифічні або поліспецифічні антитіла, які можуть мати будь-яку з конфігурацій, обговорюваних у цьому документі, включно з, але не обмежуючись, TCA. Біспецифічні антитіла містять щонайменше варіабельну область важкого ланцюга антитіла, специфічного для білка, відмінного від CD 19.

Коли білок за винаходом являє собою біспецифічне антитіло, одна зв'язувальна частина є специфічною для CD19 людини, в той час як інша частина може бути специфічною для клітин-мішеней, пухлиноасоційованих антигенів, антигенів-мішеней, наприклад, інтегринів ітощо, антигенів патогенів, білків контрольних точок тощо. Клітини-мішені конкретно включають в себе ракові клітини, як-от гематологічні пухлини, наприклад, В-клітинні пухлини, як описано вище.

В обсяг винаходу входять різні формати біспецифічних антитіл, включно з, але без обмеження, одноланцюговими поліпептидами, дволанцюговими поліпептидами, триланцюговими поліпептидами, чотириланцюговими поліпептидами та кратними ним поліпептидами. Біспецифічні антитіла в цьому документі, зокрема, включають біспецифічні антитіла до Т-клітин, що зв'язуються з CD19, який селективно експресується на зрілих клітинах, і CD3 (антитіла до CD19 x CD3). Такі антитіла індують сильне опосередковане Т-клітинами знищення клітин, що експресують CD19, і їх можна використати для лікування пухлин, зокрема, гематологічних пухлин, як-от В-клітинні пухлини, як обговорюється далі в цьому документі.

У переважному варіанті здійснення біспецифічне антитіло являє собою TCA, яка містить: домен VH до CD3, який спарений з варіабельним доменом легкого ланцюга (VL), де домен VH і домен VL разом мають афінність зв'язування з CD3; варіабельний домен важкого ланцюга антитіла, що складається тільки з важких ланцюгів, яке має афінність зв'язування з CD19, в одновалентній або двовалентній конфігурації; і варіант домену Fc IgG4 людини, який містить першу послідовність константної області важкого ланцюга, що містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A і мутацію T366W (виступ), і другу послідовність константної області важкого ланцюга, яка містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A, мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V (западина). Цей варіант або модифікований домен Fc IgG4 запобігає небажаному обміну Fab, знижує ефекторну функцію антитіла, а також сприяє гетеродимеризації поліпептидних субодиниць важкого ланцюга з утворенням біспецифічного антитіла.

Антитіла до PSMA

Цей винахід стосується сімейства близькоспоріднених антитіл, які зв'язуються з PSMA людини. Прикладами антитіл цього сімейства є представлені послідовності варіабельної області важкого ланцюга (VH) SEQ ID NO: 24-54, наведені у таблиці 2. Сімейства антитіл забезпечують низку переваг, які сприяють застосуванню їх в якості клінічного(-их) терапевтичного(-их) агента(-ів). Антитіла включають членів з діапазоном афінностей зв'язування, що дозволяють вибирати конкретну послідовність з бажаною афінністю зв'язування.

Таблиця 2

Амінокислотні послідовності варіабельного домену антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, до PSMA

Ідентифікаційний номер клону	SEQ_aa_FRI_FR4	SEQ ID NO:
325920	QLQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGLTVTVSS	1
346181	QLQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLTVTVSS	2
346165	QLQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSVDYS GYTYYNPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLTVTVSS	3
346172	QLQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGLTVTVSS	4
326109	QLQLQESGPGGLVVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWGWIRQSPGKGLEWLGSIDYS GSTHYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRG QGLTVTVSS	5
325867	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY	6

	DGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYDSLDIRGQGTTLTVSS	
325742	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYDSLDIRGQGTTLTVSS	7
325748	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	8
325940	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	9
325836	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYD SSGYDSLDIRGQGTTLTVSS	10
326027	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYD SSGYDSLDIRGQGTTLTVSS	11
326087	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYD SSGYDSLDIRGQGTTLTVSS	12
326084	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYD SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	13
326028	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYD SSGYDSLDIRGQGTTLTVSS	14
345497	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	15
326029	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRVGYYY ETSGYSLDIRGQGTTLTVSS	16
345461	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	17
345493	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	18
345436	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	19
345443	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	20
345490	QVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	21
345482	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	22
345485	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	23
345463	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	24
325932	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	25
345505	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	26
345508	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGPWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDIRGQGTTLTVSS	27
345480	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE	28

	SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	
326116	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYY SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	29
345509	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	30
345444	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	31
345421	QVQLVESVGGVVQPGRLRLSCAASGFSFSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWIY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	32
345447	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFSFSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVISY DGSNRYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	33
345510	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFSFSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	34
345438	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFSFSYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWIY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYYE SSGYSLDYRGQGLTVTVSS	35

У переважному варіанті здійснення біспецифічне антитіло являє собою ТСА, яка містить: домен VH до CD3, який спарений з варіабельним доменом легкого ланцюга (VL), де домен VH і домен VL разом мають афінність зв'язування з CD3; варіабельний домен важкого ланцюга антитіла, що складається тільки з важких ланцюгів, яке має афінність зв'язування з PSMA, в одновалентній або двовалентній конфігурації; і варіант домену Fc IgG4 людини, який містить першу послідовність константної області важкого ланцюга, яка містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A і мутацію T366W (виступ), і другу послідовність константної області важкого ланцюга, який містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A, мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V (западина). Цей варіант або модифікований домен Fc IgG4 запобігає небажаному обміну Fab, знижує ефекторну функцію антитіла, а також сприяє гетеродимеризації поліпептидних субодиниць важкого ланцюга з утворенням біспецифічного антитіла.

Триланцюгові антитілоподібні молекули до CD3 x білку-мішені (ТСА)

У деяких варіантах здійснення представлені біспецифічні або поліспецифічні антитіла, які можуть мати будь-яку з конфігурацій, що обговорюються в цьому документі, включно з, без обмеження, біспецифічною триланцюговою антитілоподібною молекулою. У деяких варіантах здійснення поліспецифічне антитіло може містити пару важкий ланцюг/легкий ланцюг, який має специфічність зв'язування відносно першого антигену (наприклад, CD3), і важкий ланцюг з антитіла, що містить тільки важкі ланцюги. У деяких варіантах здійснення важкий ланцюг антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, містить Fc-частину, яка містить домени CH2 і/або CH3 і/або CH4, за відсутності домену CH1. В одному конкретному варіанті здійснення біспецифічне антитіло містить пару важкий ланцюг/легкий ланцюг, який має специфічність зв'язування відносно антигену на ефекторній клітині (наприклад, білок CD3 на Т-клітині), і важкий ланцюг з антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, що містить антигензв'язувальний домен, який має специфічність зв'язування відносно BCMA, PSMA або CD19.

У переважному варіанті здійснення біспецифічне антитіло являє собою ТСА, яка містить: домен VH до CD3, який спарений з варіабельним доменом легкого ланцюга (VL), де домен VH і домен VL разом мають афінність зв'язування з CD3; варіабельний домен важкого ланцюга антитіла, що складається тільки з важких ланцюгів, яке має афінність зв'язування з BCMA, PSMA або CD19; і варіант домену Fc IgG4 людини, який містить першу послідовність константної області важкого ланцюга, яка містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A і мутацію T366W (виступ), і другу послідовність константної області важкого ланцюга, який містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A, мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V (западина). Цей варіант або модифікований домен Fc IgG4 запобігає небажаному обміну Fab, знижує ефекторну функцію антитіла, а також сприяє гетеродимеризації поліпептидних субодиниць важкого ланцюга з утворенням біспецифічного антитіла.

У деяких варіантах здійснення поліспецифічне антитіло містить CD3-зв'язувальний домен VH, спарений з варіабельним доменом легкого ланцюга. У певних варіантах здійснення легкий ланцюг являє собою фіксований легкий ланцюг. У деяких варіантах здійснення CD3-зв'язувальний домен VH містить послідовність CDR1 з SEQ ID NO: 36, послідовність CDR2 з SEQ ID NO: 37 і послідовність CDR3 з SEQ ID NO: 38, в каркасній області VH людини. У деяких варіантах здійснення фіксований легкий ланцюг містить послідовність CDR1 з SEQ ID NO: 39, послідовність CDR2 з SEQ ID NO: 40 і послідовність CDR3 з SEQ ID NO: 41, в каркасній області VL людини. Разом CD3-зв'язувальний домен VH і варіабельний домен легкого ланцюга має афінність зв'язування відносно CD3. У деяких варіантах здійснення CD3-зв'язувальний домен VH містить послідовність варіабельної області важкого ланцюга з SEQ ID NO: 42. У деяких варіантах здійснення CD3-зв'язувальний домен VH містить послідовність, що має щонайменше близько 80%, щонайменше близько 85%, щонайменше близько 90%, щонайменше близько 95% або щонайменше близько 99% ідентичності з послідовністю варіабельної області важкого ланцюга з послідовністю варіабельної області важкого ланцюга SEQ ID NO: 42. У деяких варіантах здійснення фіксований легкий ланцюг містить послідовність варіабельної області легкого ланцюга з SEQ ID NO: 43. У деяких варіантах здійснення фіксований легкий ланцюг містить послідовність, що має щонайменше близько 80%, щонайменше близько 85%, щонайменше близько 90%, щонайменше близько 95% або щонайменше близько 99% ідентичності з

послідовністю варіабельної області важкого ланцюга з SEQ ID NO: 43.

Поліспецифічні антитіла, які містять описаний вище CD3-зв'язувальний домен VH і варіабельний домен легкого ланцюга, мають корисні властивості, наприклад, як описано в публікації PCT № WO2018/052503, опис якої повністю включено в цей документ за допомогою посилання. Будь-які з описаних у цьому документі поліспецифічних антитіл і антигензв'язувальних доменів, що мають афінність зв'язування відносно BCMA, PSMA або CD19, можуть бути об'єднані з CD3-зв'язувальними доменами і фіксованими доменами легкого ланцюга, описаними в цьому документі, для створення поліспецифічних антитіл, що мають афінність зв'язування відносно одного або більше епітопів BCMA, епітопів PSMA або епітопів CD19, а також відносно CD3.

Таблиця 3

Амінокислотні послідовності CDR1, CDR2, CDR3 важких і легких ланцюгів до CD3

	SEQ aa CDR1	SEQ aa CDR2	SEQ aa CDR3
Важкий ланцюг	GFTFDDYA (SEQ ID NO: 36)	ISWNSGSI (SEQ ID NO: 37)	AKDSRGYGDYRLGGAY (SEQ ID NO: 38)
Легкий ланцюг	QSVSSN (SEQ ID NO: 39)	GAS (SEQ ID NO: 40)	QQYNNWPWT (SEQ ID NO: 41)

Таблиця 4

Амінокислотні послідовності варіабельних областей важкого і легкого ланцюгів до CD3

VH	EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEW VSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTALYYC AKDSRGYGDYRLGGAYWGQGT LTVTSS (SEQ ID NO: 42)
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIYG ASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQ GTKVEIK (SEQ ID NO: 43)

Таблиця 5

Послідовності областей Fc IgG1 та IgG4 людини

IgG1 людини (UniProt, № P01857)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44)
IgG4 людини (UniProt, № P01861)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYTCNV D HKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 45)
IgG1 людини з мовчазними мутаціями (область Fc)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 46)
Людський IgG4 з мовчазною мутацією (область Fc)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYTCNV D HKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 47)

Таблиця 6:

Послідовності антитіла до CD3

Послідовність константної області легкого ланцюга до CD3 (легкий каппа-ланцюг)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 48)
Повнорозмірний легкий ланцюг до CD3 (VL + каппа CL)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCQQYNNWPW TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 49)
Послідовність важкого ланцюга до CD3 (VH (F2B) + Fc IgG1 дт)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVGISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 50)
Послідовність важкого ланцюга до CD3 (VH F2B + піддана сайленсінгу Fc IgG1)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVGISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 51)
Послідовність важкого ланцюга до CD3 VH F2B (+ Fc IgG4 дт)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVGISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPE FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO: 52)
Послідовність важкого ланцюга до CD3 VH F2H (+ піддана сайленсінгу Fc IgG4)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVGISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO: 53)
Підданий сайленсінгу IgG4 (CH1 - шарнір - CH2 - CH3; западина (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO: 72)
Підданий сайленсінгу IgG4 (CH1 – шарнір – CH2 – CH3; виступ (S228P, F234A, L235A; T366W))	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK (SEQ ID NO: 73)
Підданий сайленсінгу IgG4 (шарнір – CH2 – CH3; западина (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A,	ESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

Y407V))	VSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 54)
Підданий сайленсингу IgG4 (шарнір – CH2 – CH3; виступ (S228P, F234A, L235A; T366W))	ESKYGPPCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 55)
Повнорозмірний важкий ланцюг до CD3 (VH F2B + піддана сайленсингу Fc IgG4 + виступ (S228P, F234A, L235A; T366W)) з С-кінцевим лізином (K)	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE AAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 56)
Повнорозмірний важкий ланцюг до CD3 (VH F2B + підданий сайленсингу Fc IgG4 + виступ (S228P, F234A, L235A; T366W)) з С-кінцевим лізином (K)	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE AAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 75)
Повнорозмірний важкий ланцюг до CD3 (VH F2B+ піддана сайленсингу Fc IgG4 + западина (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWNSGSGYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAL YYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTCTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE AAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 57)

Таблиця 7:

Послідовності антитіл до ТАА

Підданий сайленсингу IgG4 (шарнір – CH2 – CH3; западина (S228P, F234A, L235A; T366S, L368A, Y407V))	ESKYGPPCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 54)
Підданий сайленсингу IgG4 (шарнір – CH2 – CH3; виступ (S228P, F234A, L235A; T366W))	ESKYGPPCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 55)
Двовалентний важкий ланцюг до BCMA (TNB-383B wGSI) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPE WVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKQGENDGPFDRHGQGLTVTVSSGGGGSEVQLLES GGGLVQPG GSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYAD SVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDRH GOGTLTVSSSEKYGPPCPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK (SEQ ID NO: 58)
Двовалентний важкий ланцюг до BCMA (TNB-383B wGSI) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A,	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPE WVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKQGENDGPFDRHGQGLTVTVSSGGGGSEVQLLES GGGLVQPG GSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYAD SVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDRH

L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	GOGTLVTSSSESKYGPPCP ^{PCPAPEAA} GGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCSV ^{MHEALHNHYTQKSL} SLSLG (SEQ ID NO: 76)
Двовалентний важкий ланцюг до BCMA (TNB- 383B w GS2) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, з С-кінцевим лізином (K)	EVQLLES ^{GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPE} WVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN ^{SKNTLYLQMN} SLRAEDTAV YYCAKQGENDGPF ^{DHRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEVQLLES} GGG LVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGS TYYADSVKGRFTISRDN ^{SKNTLYLQMN} SLRAEDTAVYYCAKQGEND GPF ^{DHRGQGLTVTVSSSESKYGPPCP^{PCPAPEAA}GGPSVFLFPPKPKD} TL ^{MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF} NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPVLDSDGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCSV ^{MHEALHNH} YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 59)
Двовалентний важкий ланцюг до BCMA (TNB- 383B w GS2) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	EVQLLES ^{GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPE} WVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN ^{SKNTLYLQMN} SLRAEDTAV YYCAKQGENDGPF ^{DHRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEVQLLES} GGG LVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGS TYYADSVKGRFTISRDN ^{SKNTLYLQMN} SLRAEDTAVYYCAKQGEND GPF ^{DHRGQGLTVTVSSSESKYGPPCP^{PCPAPEAA}GGPSVFLFPPKPKD} TL ^{MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF} NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPVLDSDGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCSV ^{MHEALHNH} YTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 77)
одновалентний важкий ланцюг до BCMA (TNB-383B) + підданий сайленсингу Fc IgG4 шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V	EVQLLES ^{GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAPGKGPE} WVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDN ^{SKNTLYLQMN} SLRAEDTAV YYCAKQGENDGPF ^{DHRGQGLTVTVSSSESKYGPPCP^{PCPAPEAA}GGP} SVFLFPPKPKDTLMISR ^{TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH} NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 60)
одновалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 346181) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	QLQLQESGPGLVK ^{PSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE} WIGSIDYSGYTYN ^{NPSLKS} RV ^{TISVDT} SKNQFSLKLSSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGOGTLTVTVSSSESKYGPPCP ^{PCPAPEAA} GGPSV FLFPPKPKDTLMISR ^{TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA} KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCSV ^M HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 61)
одновалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 346181) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	QLQLQESGPGLVK ^{PSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE} WIGSIDYSGYTYN ^{NPSLKS} RV ^{TISVDT} SKNQFSLKLSSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGOGTLTVTVSSSESKYGPPCP ^{PCPAPEAA} GGPSV FLFPPKPKDTLMISR ^{TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA} KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSDGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCSV ^M HEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 81)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 346181) + піддана сайленсингу Fc IgG4 шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, з С-кінцевим лізином (K)	QLQLQESGPGLVK ^{PSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE} WIGSIDYSGYTYN ^{NPSLKS} RV ^{TISVDT} SKNQFSLKLSSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTY NPSLKS ^{RVTISVDT} SKNQFSLKLSSVTAADTAVYN ^{CARHKAATADFD} YRGOGTLTVTVSSSESKYGPPCP ^{PCPAPEAA} GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSL ^{Sc} AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGDSFFLV ^{SRL} TVDKSRWQEGNVFSCSV ^{MHEALHNHYTQ} KSLSLSLGK (SEQ ID NO: 62)
Двовалентний ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 346181) + піддана сайленсингу Fc	QLQLQESGPGLVK ^{PSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE} WIGSIDYSGYTYN ^{NPSLKS} RV ^{TISVDT} SKNQFSLKLSSVTAADTAVYN CARHKAATADFDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTY

IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	NPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADF YRGQGLTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQ KSLSLSLG (SEQ ID NO: 82)
одновалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 345497) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWDGSGNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 63)
одновалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 345497) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH2 CH3 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWDGSGNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCP APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 83)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 345497) + піддана сайленсингу Fc IgG4 шарнір CH CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWDGSGNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQV QLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGV AVIWDGSGNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 64)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 345497) + піддана сайленсингу Fc IgG4, шарнір CH CH3 (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWDGSGNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQV QLVESGGGVVQPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGV AVIWDGSGNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREPRIGYYYESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 84)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 346181 x ідентифікаційний номер клону 345497) + піддана сайленсингу Fc IgG4, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, з С-кінцевим лізином (K)	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYN CARHKAATADFDRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVV QPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSGNR YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYY YESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 65)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 346181 x ідентифікаційний номер клону 345497) + піддана сайленсингу Fc IgG4, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLE WIGSIDYSGYTYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYN CARHKAATADFDRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVV QPGSRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWDGSGNR YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYY YESSGYSLDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG

лізину (K)	(SEQ ID NO: 85)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 345497 х ідентифікаційний номер клону 346181) + піддана сайленсінгу Fc IgG4, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, з С-кінцевим лізином (K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWDGNSNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGY YESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQL QLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIG SIDYSGYTYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCAR HKAATADFDYRGOGTLTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 66)
Двовалентний важкий ланцюг до PSMA (ідентифікаційний номер клону 345497 х ідентифікаційний номер клону 346181) + піддана сайленсінгу Fc IgG4, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLE GVAVIWDGNSNRYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREPRIGY YESSGYSLDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQL QLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIG SIDYSGYTYNPSLKSRTVISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCAR HKAATADFDYRGOGTLTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 86)
одновалентний важкий ланцюг до CD 19 + піддана сайленсінгу Fc IgG4, СН CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 67)
одновалентний важкий ланцюг до CD 19 + піддана сайленсінгу Fc IgG4, СН CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 78)
Двовалентний важкий ланцюг GS1 до CD 19 + піддана сайленсінгу Fc IgG4, шарнір СН CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGLTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVK GRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGLTV TVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 68)
Двовалентний важкий ланцюг GS1 до CD 19 + піддана сайленсінгу Fc IgG4, шарнір СН CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без С-кінцевого лізину (K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGLTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVK GRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGLTV TVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLVSRITVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 79)
Двовалентний важкий ланцюг GS2 до CD 19 + піддана сайленсінгу Fc IgG4, шарнір СН CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V з С-кінцевим лізином (K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGLTVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDY VDSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYR GOGTLTVTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP

	PVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK (SEQ ID NO: 69)
Двовалентний важкий ланцюг GS2 до CD 19 + піддана сайленсінгу Fc IgG4, шарнір CH CH3, западина (S228P, F234A, L235A, T366S, L368A, Y407V, без C-кінцевого лізину (K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLE WVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGVYSFDYRGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDY VDSVKGRFTISRDNAAKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYR GOGTLTVSSSESKYGPPCPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLScAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLVSRLLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG (SEQ ID NO: 80)

У деяких варіантах здійснення представлені біспецифічні або поліспецифічні антитіла, які можуть мати будь-яку з конфігурацій, що обговорюються в цьому документі, включно з, без обмеження, біспецифічною триланцюговою антитілоподібною молекулою. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло може містити щонайменше одну варіабельну область важкого ланцюга, що має специфічність зв'язування з BCMA, PSMA або CD19, і щонайменше одну варіабельну область важкого ланцюга, що має специфічність зв'язування з іншим білком, наприклад, CD3. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло може містити пару важкий ланцюг/легкий ланцюг, який має специфічність зв'язування відносно першого антигену, і важкий ланцюг з антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, який містить Fc-частину, яка містить CH2 і/або CH3 і/або домену CH4, за відсутності домену CH1, і антигензв'язувального домену, що зв'язує епітоп другого антигену або інший епітоп першого антигену, в одновалентній або двовалентній конфігурації. В одному конкретному варіанті здійснення біспецифічне антитіло містить пару важкий ланцюг/легкий ланцюг, який має специфічність зв'язування відносно антигену на ефекторній клітині (наприклад, білок CD3 на Т-клітині), і важкий ланцюг з антитіла, що містить тільки важкі ланцюги, що містить антигензв'язувальний домен, який має специфічність зв'язування відносно BCMA, PSMA або CD19, в одновалентній або двовалентній конфігурації.

У деяких варіантах здійснення, коли антитіло цього винаходу являє собою біспецифічне антитіло, одне плече антитіла (один зв'язувальний фрагмент або одна зв'язувальна одиниця) є специфічним відносно BCMA людини, PSMA людини, або CD19 людини в той час як друге плече може бути специфічним відносно клітин-мішеней, асоційованих із пухлиною антигенів, що націлюються, антигенів, наприклад, інтегринів, тощо, антигенів патогенів, білків контрольних точок, тощо. Клітини-мішені, зокрема, включають ракові клітини, включно з, але не обмежуючись, клітинами солідних пухлин, наприклад, пухлинами передміхурової залози, як обговорюється нижче. У деяких варіантах здійснення одне плече антитіла (один зв'язувальний фрагмент або одна зв'язувальна одиниця) є специфічним відносно BCMA людини, PSMA людини або CD19 людини, тоді як інше плече є специфічним відносно CD3.

У деяких варіантах здійснення антитіло містить поліпептид легкого ланцюга до CD3, що містить послідовність SEQ ID NO: 43, зв'язану з послідовністю SEQ ID NO: 48, поліпептид важкого ланцюга до CD3, що містить послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 56 або 57, і поліпептид важкого ланцюга до BCMA, що містить послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 58, 59 або 60. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 58, 59 або 60. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 58. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 58. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 59. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 59. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 60. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 60.

У деяких варіантах здійснення антитіло містить поліпептид легкого ланцюга до CD3, що містить послідовність SEQ ID NO: 43, зв'язану з послідовністю SEQ ID NO: 48, поліпептид важкого ланцюга до CD3, що містить послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 56 або 57, і поліпептид важкого ланцюга до PSMA, що містить послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 61, 62, 63, 64, 65 або 66. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 61. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 61. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 62. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 62. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою

TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 63. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 63. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 64. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 64. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 65. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 65. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 66. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 66.

У деяких варіантах здійснення антитіло містить поліпептид легкого ланцюга до CD3, що містить послідовність SEQ ID NO: 43, зв'язану з послідовністю SEQ ID NO: 48, поліпептид важкого ланцюга до CD3, що містить послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 56 або 57, і поліпептид важкого ланцюга до CD19, що містить послідовність будь-якої з SEQ ID NO: 67, 68 або 69. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 67. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 67. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що містить перший поліпептид, який містить SEQ ID NO: 49, другий поліпептид, що містить SEQ ID NO: 56, і третій поліпептид, що містить SEQ ID NO: 68. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 69. В одному переважному варіанті здійснення антитіло являє собою TCA, що складається з першого поліпептиду, який складається з SEQ ID NO: 49, другого поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 56, і третього поліпептиду, що складається з SEQ ID NO: 69.

В обсяг винаходу входять різні формати поліспецифічних антитіл, включно з, але не обмежуючись, одноланцюговими поліпептидами, дволанцюговими поліпептидами, триланцюговими поліпептидами, чотириланцюговими поліпептидами та їх кратними їм поліпептидами. Поліспецифічні антитіла в цьому документі конкретно включають поліспецифічні (наприклад, біспецифічні) антитіла до Т-клітин, які зв'язуються з BCMA, PSMA або 19 і CD3 (антитіла до BCMAxCD3, антитіла до PSMAxCD3, антитіла до PSMAxCD3, антитіла до CD19xCD3) і які містять варіант домену Fc IgG4 людини, що містить першу послідовність константної області важкого ланцюга, що містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A і мутацію T366W (виступ), і другу послідовність константної області важкого ланцюга, що містить мутацію S228P, мутацію F234A, мутацію L235A, мутацію T366S, мутацію L368A і мутацію Y407V (западина). Цей варіант або модифікований домен Fc IgG4 запобігає небажаному обміну Fab, знижує ефекторну функцію антитіла, а також сприяє гетеродимеризації поліпептидних субодиниць важкого ланцюга з утворенням біспецифічного антитіла. Такі антитіла індукують сильне опосередковане Т-клітинами знищення клітин, що експресують BCMA, PSMA або CD19, відповідно.

Отримання антитіл

Поліспецифічні антитіла за цим винаходом можна отримати способами, відомими в цій області техніки. У переважному варіанті здійснення антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, в даному випадку продукуються трансгенними тваринами, включно з трансгенними мишами та щурами, переважно щурами, у яких ендogenous імуноглобуліну нокаутовані або відключені. У переважному варіанті здійснення антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, описані в цьому документі, продукуються в UniRat™. У UniRat™ гени ендogenous імуноглобуліну піддані сайленсингу, і використовується транслокус важкого ланцюга імуноглобуліну людини для експресії різноманітного, оптимізованого природним чином репертуару повністю людських HCAb. У той час як ендogenous локуси імуноглобуліну у щурів можуть бути нокаутовані або піддані сайленсингу з використанням різних технологій, у UniRat™ для інактивації ендogenous J-локусу важкого ланцюга щура, локусу C κ легкого ланцюга і локусу C λ легкого ланцюга була використана технологія з використанням (ендо)нуклеази з «цинковими пальцями» (ZNF). Конструкції ZNF для мікроін'єкцій в ооцити можуть продукувати нокаутні (KO) за IgH і IgL лінії. Детальніше див., наприклад, Geurts et al., 2009 Science 325:433. Characterization of Ig heavy chain knockout rats has been reported by Menoret et al., 2010, Eur. J. Immunol. 40:2932-2941. Переваги технології ZNF полягають в тому, що негомологічне з'єднання кінців для сайленсингу гену або локусу за допомогою делецій до декількох т.п.н. також може забезпечувати сайт-мішень для гомологічної інтеграції (Cui et al., 2011, Nat Biotechnol 29:64-67). Людські антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які продукують в UniRat™, називаються UniAb™ і можуть зв'язувати епітопи, які не можна атакувати за допомогою звичайних антитіл. Їх висока специфічність, афінність і невеликий розмір роблять їх ідеальними для моно- і поліспецифічних застосувань.

На додаток до UniAb™, зокрема, в цей документ включені антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, позбавлені верблужого каркасу і мутацій VHH, та їх функціональні області VH. Такі антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, можуть, наприклад, бути продукуваними у трансгенних щурів або мишей, які містять локуси генів,

повністю складаються тільки з важких ланцюгів людини, як описано, наприклад, у [WO2006/008548], але й у інших трансгенних ссавців, як-от кролик, морська свинка, також можна використовувати щурів, причому переважно щурів і мишей. Антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, включно з їх функціональними фрагментами V_H або V_H, також можуть бути отримані за допомогою технології рекомбінантної ДНК шляхом експресії кодуючої нуклеїнової кислоти в придатному еукаріотичному або прокаріотичному господарі, включно з, наприклад, клітинами ссавців (наприклад, клітини CHO), E. coli або дріжджами.

Домени антитіл, що містять тільки важкі ланцюги, поєднують в собі переваги антитіл і низькомолекулярні лікарські засоби: можуть бути одновалентними або багатовалентними; мають низьку токсичність; й економічно ефективні у виробництві. Через їх невеликий розмір ці домени прості в застосуванні, включно з пероральним або місцевим введенням, характеризуються високою стабільністю, включно зі стабільністю в шлунково-кишковому тракті; та їх період напівжиття може бути адаптований до бажаного застосування або показанням. Крім того, домени V_H і V_H HCAb можуть бути отримані економічно ефективним способом.

У конкретному варіанті здійснення антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, згідно з цим винаходом, включно з UniAb™, мають нативний амінокислотний залишок у першому положенні області FR4 (амінокислотне положення 101 відповідно до системи нумерації Kabat), заміщений іншим амінокислотним залишком, який здатний руйнувати експоновану на поверхні гідрофобну ділянку, що містить або зв'язана з нативним амінокислотним залишком у цьому положенні. Такі гідрофобні ділянки зазвичай приховані на поверхні взаємодії з константною областю легкого ланцюга антитіла, але стають доступними на поверхні в HCAb і, щонайменше частково, служать для небажаної агрегації та асоціації легкого ланцюга HCAb. Заміщений амінокислотний залишок переважно є зарядженим і більш переважно позитивно зарядженим, наприклад, лізином (Lys, K), аргініном (Arg, R) або гістидином (His, H), переважно аргініном (R). У переважному варіанті здійснення антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, отримані від трансгенних тварин, містять мутацію Trp в Arg в положенні 101. Отримані в результаті HCAb переважно мають високу афінність зв'язування з антигеном і розчинність в фізіологічних умовах за відсутності агрегації.

У межах цього винаходу були ідентифіковані людські антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, з унікальними послідовностями від тварин UniRat™ (UniAb™), які зв'язуються з CD3, BCMA, PSMA або CD 19 людини в аналізах білків та зв'язування клітин на основі ІФА. Ідентифіковані послідовності варіабельної області важкого ланцюга (V_H) (див., наприклад, таблиці 1 і 2) є позитивними щодо зв'язування білка та/або зв'язування з клітинами, які експресують білок-мішень (наприклад, CD3, BCMA, PSMA або CD 19), і всі вони є негативними щодо зв'язування з клітинами, які не експресують білок-мішень.

Антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, які зв'язуються з епітопами, що не перекриваються, на білку-мішені, наприклад, UniAb™ можна ідентифікувати за допомогою аналізів конкурентного зв'язування, як-от імуоферментні аналізи (ІФА) або аналізи конкурентного зв'язування на основі проточної цитометрії. Наприклад, можна використовувати конкуренцію між відомими антитілами, які зв'язуються з антигеном-мішенню, і антитілом, що становить інтерес. Використовуючи цей підхід, можна розділити набір антитіл на ті, що конкурують з еталонним антитілом, і ті, що не конкурують. Неконкуруючі антитіла ідентифікуються як такі, що зв'язуються з окремим епітопом, який не перекривається з епітопом, зв'язаним еталонним антитілом. Часто одне антитіло іммобілізують, антиген зв'язується, а друге, мічене (наприклад, біотинільоване) антитіло тестують в аналізі на основі ІФА на здатність зв'язувати захоплений антиген. Це також можна зробити за допомогою платформ для поверхневого плазмонного резонансу (ППР), включно з ProteOn XPR36 (BioRad, Inc), Biacore 2000 і Biacore T200 (GE Healthcare Life Sciences) і системі візуалізації для ППР MX96 (Ibis technologies BV), а також на інших платформах для біоспектроскопії, як-от Octet Red384 і Octet HTX (ForteBio, Pall Inc). Для отримання додаткових відомостей див. Приклади в цьому документі.

Зазвичай антитіло «конкурує» з еталонним антитілом, якщо воно викликає приблизно 15-100% зниження зв'язування еталонного антитіла з антигеном-мішенню, як визначено стандартними методами, наприклад, за допомогою аналізів конкурентного зв'язування, описаних вище. У різних варіантах здійснення відносна інгібування становить щонайменше близько 15%, щонайменше близько 20%, щонайменше близько 25%, щонайменше близько 30%, щонайменше близько 35%, щонайменше близько 40%, щонайменше близько 45%, щонайменше близько 50%, щонайменше близько 55%, щонайменше близько 60%, щонайменше близько 65%, щонайменше близько 70%, щонайменше близько 75%, щонайменше близько 80%, щонайменше близько 85%, щонайменше близько 90%, щонайменше близько 95% або вище.

Фармацевтичні композиції, застосування і способи лікування

Іншим аспектом цього винаходу є забезпечення фармацевтичних композицій, що містять одну або більше поліспецифічних зв'язувальних сполук за цим винаходом у суміші з придатним фармацевтично прийнятним носієм. Фармацевтично прийнятні носії, які використовуються в цьому документі, наприклад, але не обмежуються ними, ад'юванти, тверді носії, вода, буфери або інші носії, які використовуються в цій області для зберігання терапевтичних компонентів або їх комбінацій.

В одному варіанті здійснення фармацевтична композиція містить антитіло, яке містить тільки важкі ланцюги (наприклад, UniAb™), яке зв'язується з білком-мішенню (наприклад, CD3, BCMA, PSMA або CD19). У ще одному варіанті здійснення фармацевтична композиція містить поліспецифічне (включно з біспецифічним) антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) зі специфічністю зв'язування відносно двох або більше, епітопів, що не перекриваються, на білку-мішені (наприклад, CD3, BCMA, PSMA або CD 19). У переважному варіанті здійснення фармацевтична композиція містить поліспецифічне (включно з біспецифічним) антитіло, що містить тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) зі специфічністю зв'язування з білком-мішенню (наприклад, BCMA, PSMA або CD19) та зі специфічністю зв'язування з мішенню зв'язування на ефекторній клітині (наприклад, мішенню зв'язування на Т-клітині, як-от, наприклад, білок CD3 на Т-клітині).

Фармацевтичні композиції антитіл, що використовуються відповідно до цього винаходу, отримують для зберігання шляхом змішування білків, що мають бажану ступінь чистоти, з необов'язковими фармацевтично прийнятними носіями, ексципієнтами або стабілізаторами (див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences

16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), наприклад, у формі ліофілізованих композицій або водних розчинів. Прийнятні носії, ексципієнти або стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів при використуванні дозуваннях і концентраціях і включають в себе буфери, як-от фосфат, цитрат й інші органічні кислоти; антиоксиданти, включно з аскорбіновою кислотою та метіоніном; консерванти (як-от хлорид октадецилдиметилбензиламонію; хлорид гексаметонію; хлорид бензалконію, хлорид бензетонію; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, як-от метил або пропілпарабен; катехол; резорцинол; циклогексанол; 3-пентанол; і м-крезол); низькомолекулярні (менше ніж близько 10 залишків) поліпептиди; білки, як-от сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, як-от полівінілпіролідон; амінокислоти, як-от гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізін; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, включно з глюкозою, манозою або декстрином; хелатуючі агенти, як-от ЕДТА; цукри, як-от сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі протиіони, як-от натрій; комплекси металів (наприклад, комплекси Zn-білок); та/або неіонні поверхнево-активні речовини, як-от TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (ПЕГ).

Фармацевтичні композиції для парентерального введення переважно стерильні та по суті ізотонічні й вироблені відповідно до умов правил виробництва і контролю якості лікарських засобів (GMP). Фармацевтичні композиції можуть бути запропоновані в одиничній дозованій формі (наприклад, дозування для одиничного введення). Композиція залежить від вибраного шляху введення. Антитіла описані в цьому документі можуть вводитися за допомогою внутрішньовенної ін'єкції або інфузії, або підшкірно. Для ін'єкційного введення, антитіла описані в цьому документі можуть бути складені у водних розчинах, переважно у фізіологічно-сумісних буферах для зменшення дискомфорту в місці ін'єкції. Розчин може містити носії, ексципієнти або стабілізатори як описано вище. В якості альтернативи, антитіла можуть бути ліофілізовані для змішування з придатним носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед використанням.

Композиції антитіл описані, наприклад, у патенті США № 9034324. Подібні композиції можуть бути використані для антитіл, що містять тільки важкі ланцюги, включно з UniAbs™, за цим винаходом. Композиції антитіл для підшкірного введення описані, наприклад, в [патентах US20160355591 і US20160166689].

Способи застосування

Антитіла, що містять тільки важкі ланцюги, поліспецифічні антитіла та фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можна застосовувати для лікування захворювань та патологічних станів, що характеризуються експресією білка-мішені (наприклад, CD3, BCMA, PSMA або CD19), включно з, без обмеження, патологічними станами та захворюваннями, описаними далі в цьому документі.

Описані в цьому документі фармацевтичні композиції, що містять антитіла до BCMA, можна використовувати для лікування захворювань, пов'язаних із В-клітинами, включаючи злоякісні В-клітинні та плазмоклітинні новоутворення та аутоімунні порушення, що характеризуються експресією або надекспресією BCMA.

В-клітинні порушення включають злоякісні В-клітинні і плазмоклітинні новоутворення і аутоімунні порушення, зокрема, без обмеження, плазмцитому, лімфому Ходжкіна, фолікулярні лімфоми, дрібноклітинні лімфоми і нерозсіченими ядрами, ендемічну лімфому Беркітта, спорадичну лімфому Беркітта, лімфому з клітин маргінально зони, позавузлову лімфому лімфоїдної тканини, асоційовану зі слизовими оболонками, вузлову моноцитотіду В-клітинну лімфому, лімфому селезінки, мантийноклітинну лімфому, великоклітинну лімфому, дифузну змішано-клітинну лімфому, імунобластну лімфому, первинну медіастинальну В-клітинну лімфому, В-клітинну легенеvu ангіоцентричну лімфому, дрібноклітинну лімфопроліферативну лімфому, В-клітинні проліферації з неясним злоякісним потенціалом, лімфоматозний гранулематоз, посттрансплантаційне лімфопроліферативне порушення, імунорегуляторне порушення, ревматоїдний артрит, міастенію, ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, антифосфоліпідний синдром, хворобу Шагаса, хворобу Грейвса, гранулематоз Вегенера, вузликовий поліартерит, синдром Шегрена, пухирчатку звичайну, склеродермію, розсіяний склероз, антифосфоліпідний синдром, ANCA-асоційований васкуліт, хворобу Гудпасчера, хворобу Кавасакі, аутоімунну гемолітичну анемію і швидко прогресуючий гломерулонефрит, хворобу важких ланцюгів, первинний або імуноцит-асоційований амілоїдоз або моноклональну гаммапатію.

Плазмоклітинні порушення, які характеризуються експресією BCMA, включають множинну мієлому (ММ). ММ являє собою В-клітинне злоякісне утворення, яке характеризується моноклональним розширенням та накопиченням аномальних плазматичних клітин у компартменті кісткового мозку. Сучасні способи лікування ММ часто викликають ремісії, але майже всі пацієнти зрештою рецидивують та вмирають. Існують переконливі докази імуноопосередкованої елімінації клітин мієломи в умовах трансплантації алогенних гемопоетичних стовбурових клітин; проте токсичність даного підходу висока, і лише деякі пацієнти виживають. Хоча деякі моноклональні антитіла продемонстрували перспективність лікування ММ у доклінічних дослідженнях та ранніх клінічних випробуваннях, послідовна клінічна ефективність будь-якої терапії моноклональними антитілами для ММ не була переконливо продемонстрована. Тому існує велика потреба у нових методах лікування, включаючи імунотерапію ММ [див., наприклад, Carpenter et al., Clin Cancer Res 2013, 19(8):2048-2060].

Надекспресія або активація BCMA його лігандом, що індукуює проліферацію, APRIL, як відомо, стимулює прогресію множинної мієломи людини (ММ) *in vivo*. Також було показано, що BCMA стимулює *in vivo* зростання клітин ММ несучих р53 мутацію у мишей із ксенотрансплантованими клітинами ММ. Оскільки активність шляху APRIL/BCMA відіграє ключову роль у патогенезі ММ і стійкості до лікарських засобів за допомогою двонаправленої взаємодії між клітинами та мікрооточення, що підтримує їх, BCMA ідентифікований в якості мішені для лікування ММ. Для додаткових деталей див. [Yu-Tsu Tai et al., Blood 2016; 127 (25):3225-3236].

Іншим В-клітинним порушенням із залученням плазматичних клітин, тобто експресуючих BCMA, є системний червоний вовчак (СЧВ), також відомий як вовчак. СЧВ являє собою системне аутоімунне захворювання, яке може вражати будь-яку частину тіла і проявляється імунною системою, яка вражає власні клітини та тканини організму, що призводить до хронічного запалення та пошкодження тканин. Це реакція гіперчутливості типу III, при якій антитіло-імунні комплекси преципітують і викликають подальшу імунну відповідь [Inaki & Lee, Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 326-337].

Антитіла до BCMA, що містять тільки важкі ланцюги (UniAb), за цим винаходом, можна використовувати для

розробки терапевтичних засобів для лікування ММ, СЧВ та інших В-клітинних або плазмоклітинних порушень, що характеризуються експресією BCMA, як-от перераховані вище. Зокрема, антитіла до BCMA, що містять тільки важкі ланцюги (UniAb), за цим винаходом, є кандидатами для лікування ММ, окремо або в комбінації з іншими способами лікування ММ.

PSMA являє собою трансмембранний білок типу II, який експресується в тканини епітелію передміхурової залози і його експресія посилюється при раку передміхурової залози і в новій судинній мережі солідних пухлин. Він також експресується на низьких рівнях у нормальних тканинах, як-от мозок, нирки і слинні залози, але його надмірна експресія в злоякісній тканині передміхурової залози робить його привабливою мішенню для терапевтичного лікування злоякісного новоутворення передміхурової залози. Він також може бути актуальним для терапії або візуалізації солідних пухлин, враховуючи його високу експресію в злоякісних новоутворених судинах. Моноклональні антитіла, кон'югати антитіло-лікарський засіб і Т-клітини з химерним антигенним рецептором, націлені на PSMA, були описані в контексті лікування метастатичного раку передміхурової залози [Hernandez-Hoyos et al. 2016, PMID: 27406985, DiPirro et al., 2014, PMID: 25327986, Serganova et al., 2016, PMID: 28345023]. Крім того, радіонуклідні кон'югати, специфічні для PSMA, досліджують щодо візуалізації та лікування раку передміхурової залози [наприклад, Hofman et al., 2018 PMID: 29752180].

В одному аспекті антитіла до PSMA, що містять тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) і фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути використані для лікування порушень, що характеризуються експресією PSMA, включаючи, крім іншого, рак передміхурової залози та солідні пухлини.

CD19 являє собою рецептор клітинної поверхні, який експресується на всіх В-клітинах людини, але не виявляється на плазматичних клітинах. Він має відносно великий цитоплазматичний хвіст із 240 амінокислот. Позаклітинні Ig-подібні домени розділені потенційно дисульфід-зв'язаним не-Ig-подібним доменом та сайтами приєднання N-зв'язаних вуглеводів. Цитоплазматичний хвіст містить щонайменше дев'ять залишків тирозину біля C-кінця, деякі з яких, як було показано, були фосфорильовані. Поряд із CD20 і CD22 обмежена експресія CD19 в лінії В-клітин робить його привабливою мішенню для терапевтичного лікування В-клітинних злоякісних новоутворень. Через його спостережувану експресію при низькій гематологічній злоякісній новоутворенні CD19 є багатообіцяючою мішенню для терапевтичних засобів на основі антитіл.

В одному аспекті антитіла CD19, що містять тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) і фармацевтичні композиції, описані в цьому документі, можуть бути використані для лікування гематологічних злоякісних пухлин, що характеризуються експресією CD19, включно з, без обмеження, дифузною великоклітинною В-клітинною лімфомою (ДВКЛ), неходжкінською лімфомою, В-клітинним хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ) та В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ).

Дифузна великоклітинна В-лімфома (ДВКЛ або ДВВКЛ) є найбільш поширеною формою неходжкінської лімфоми серед дорослих [Blood 1997 89 (11): 3909-18], з передбачуваною щорічною захворюваністю 7-8 випадків на 100000 осіб на рік у США та Великій Британії. Вона характеризується як агресивне злоякісне новоутворення, яке може виникнути практично в будь-якій частині тіла. Причини ДВКЛ не зовсім зрозумілі, і вона може виникати через нормальні В-клітини, а також злоякісні трансформації інших типів лімфомних або лейкозних клітин. Підходи до лікування зазвичай включають хіміотерапію та променеви терапію, і в результаті загальна п'ятирічна виживаність у дорослих становить близько 58%. Хоча деякі моноклональні антитіла виявилися багатообіцяючими для лікування ДВКЛ, послідовно клінічна ефективність ще не була остаточно продемонстрована. Отже, існує велика потреба у нових видах терапії, включаючи імунотерапію, для ДВКЛ.

В іншому аспекті антитіла до CD19, що містять тільки важкі ланцюги, (наприклад, UniAb™) і фармацевтичні композиції за цим винаходом можуть бути використані для лікування аутоімунних порушень, що характеризуються В-клітинами, що викликають захворювання, які експресують CD19, включно з, без обмеження, системним червоним вовчаком (СЧВ), ревматоїдним артритом (РА) і розсіяним склерозом (РС).

Ефективні дози композицій згідно з цим винаходом для лікування захворювання варіюються в залежності від багатьох різних факторів, включно зі способами введення, місцем призначення, фізіологічним станом пацієнта, чи є пацієнт людиною або твариною, чи вводяться інші лікарські препарати, і чи є лікування профілактичним або терапевтичним. Зазвичай пацієнтом є людина, але ссавці, відмінні від людини, також можуть піддаватися лікуванню, наприклад, домашні тварини, як-от собаки, кішки, коні, тощо, лабораторні ссавці, як-от кролики, миші, щури, тощо. Для оптимізації безпеки та ефективності можна підбирати лікарські дозування.

Рівні дозування можуть бути легко визначені звичайним кваліфікованим лікарем і можуть бути змінені за необхідності, наприклад, за необхідності зміни відповіді суб'єкта на терапію. Кількість діючої речовини, яку можна комбінувати з матеріалами носія для отримання одиної лікарської форми, варіюється в залежності від господаря, який піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Стандартні лікарські форми зазвичай містять від близько 1 мг до близько 500 мг діючої речовини.

У деяких варіантах здійснення терапевтичне дозування агента може складати від близько 0,0001 до 100 мг/кг і більше, зазвичай від 0,01 до 5 мг/кг маси тіла господаря. Наприклад, дозування може становити 1 мг/кг маси тіла або 10 мг/кг маси тіла або в межах 1-10 мг/кг. Ілюстративний режим лікування включає введення один раз кожні два тижні, або один раз на місяць, або один раз кожні 3-6 місяців. Терапевтичні речовини цього винаходу зазвичай вводять кілька разів. Інтервали між однократними дозами можуть бути щотижневими, щомісячними або щорічними. Інтервали також можуть бути нерегулярними, на що вказує вимірювання рівня терапевтичної речовини в крові пацієнта. Альтернативно, терапевтичні речовини цього винаходу можна вводити у вигляді композиції з уповільненим вивільненням, і в цьому випадку потрібно менш часте введення. Дозування і частота варіюються в залежності від періоду напівжиття поліпептиду у пацієнта.

Зазвичай композиції готують у вигляді ін'єкційних препаратів, або у вигляді рідких розчинів, або суспензій; також можуть бути отримані тверді форми, придатні для розчинення або суспендування в рідких носіях перед ін'єкцією. Описані в цьому документі фармацевтичні композиції підходять для внутрішньовенного або підшкірного введення, безпосередньо або після відновлення твердих (наприклад, ліофілізованих) композицій. Препарат також може бути емульгований або інкапсульований в ліпосоми або мікрочастинки, як-от полілактид, полігліколід або

співполімер, для посилення ад'ювантного ефекту, як описано вище. [Langer, Science 249: 1527, 1990 і Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997]. Агенти згідно з цим винаходом можна вводити в формі депо-ін'єкції або препарату імплантату, який може бути складений таким чином, щоб забезпечити тривале або пульсуюче вивільнення діючої речовини. Фармацевтичні композиції зазвичай складені як стерильні, практично ізотонічні та повністю відповідають усім нормам Правил виробництва і контролю якості лікарських засобів (GMP) Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США.

Токсичність антитіл і структур антитіл, описаних у цьому документі, може бути визначена стандартними фармацевтичними процедурами на клітинних культурах або експериментальних тваринах, наприклад, шляхом визначення LD50 (доза, летальна для 50% популяції) або LD100 (доза, летальна для 100% популяції). Співвідношення доз між токсичним і терапевтичним ефектом є терапевтичним показником. Дані, отримані з цих аналізів клітинних культур і досліджень на тваринах, можуть бути використані при складанні діапазону доз, який не токсичний для застосування у людей. Дозування антитіл, описаних у цьому документі, переважно перебуває в діапазоні циркулюючих концентрацій, які включають ефективну дозу з невеликою токсичністю або без неї. Дозування може варіюватися в межах цього діапазону в залежності від використовуваної дози та використовуваного шляху введення. Точна композиція, спосіб введення та дозування можуть бути вибрані індивідуально лікарем із урахуванням стану пацієнта.

Композиції для введення зазвичай включають антитіло або інший агент (наприклад, інший абляційний агент), розчинений у фармацевтично прийнятному носії, переважно у водному носії. Можуть бути використані різні водні носії, наприклад, забуферений сольовий розчин, тощо. Ці розчини є стерильними і зазвичай не містять небажаних речовин. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними, добре відомими способами стерилізації. Композиції можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, необхідні для наближення їх до фізіологічних умов, як-от агенти, що регулюють pH, і буферні агенти, агенти, що регулюють токсичність, тощо, наприклад ацетат натрію, хлорид натрію, хлорид калію, хлорид кальцію, лактат натрію, тощо. Концентрація активного агента в цих композиціях може варіюватися в широких межах і обиратиметься в основному на основі обсягів рідини, в'язкості, маси тіла, тощо, відповідно до конкретного вибраного способу введення і потреб пацієнта [наприклад, Remington's Pharmaceutical Science (15th ed., 1980) і Goodman & Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman et al., eds., 1996)].

Також до обсягу винаходу входять набори, що містять активні агенти та їх композиції, винаходи та інструкції до застосування. Набір може додатково містити щонайменше один додатковий компонент, наприклад, хіміотерапевтичний препарат, тощо. Набори зазвичай включають етикетку, яка вказує на передбачуване застосування вмісту набору. Використовуваний у цьому документі термін «етикетка» включає будь-які письмові або записані матеріали, що поставляються в наборі або разом із ним, або іншим чином супроводжують набір.

Тепер, коли винахід повністю описано, для спеціаліста в цій області техніки буде очевидно, що різні зміни та модифікації можуть бути зроблені без відхилення від суті або обсягу винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Утворення гетеродимеру

Утворення гетеродимерів аналізували за допомогою аналізів методом ДСН-ПААГ-електрофорезу в невідновлювальних та відновлювальних умовах, щоб визначити, чи можуть антитіла відповідно до варіантів здійснення винаходу, що містять різні мутації в їхніх шарнірах і областях Fc, а також мутації типу «виступи-у-западини», успішно експресуватися і збиратися в бажані комбінації гетеродимерів. Для перевірки цього конструкти антитіл були експресовані у культурах рекомбінантних клітин CHO. Потім зібрану культуральну рідину очищали за допомогою афінної хроматографії на основі білка для аналізу різних отриманих фрагментів антитіл. Потім елюйовані з колонки з білком А пули аналізували на гелях у відновлювальних та невідновлювальних умовах для візуалізації різних молекул.

Результати цих аналізів показані на Фіг. 2, панелях А і В, на Фіг. 3, панелях А і В, і на Фіг. 24, і демонструють, що відсоток утворення гетеродимерів для молекул антитіл, які включають мутації типу «виступи-в-западини», вище, навіть коли мутації, що пригнічують ефекторну функцію (F234A, L235A), і мутації, що запобігають обміну плечима Fab (S228P), також присутні у послідовності важких ланцюгів. Як показано на Фіг. 25, очищені конструкції CD 19 були проаналізовані щодо відсоткового вмісту високомолекулярних (ВМВ) та низькомолекулярних (НМВ) молекул, а також відсоткового вмісту мономерів.

Приклад 2: Зв'язування Fc-гамма-рецептора за допомогою біошарової інтерферометрії (BLI)

Взаємодії Fc-гамма-рецептор-IgG аналізували на платформі Octet з використанням біосенсора Ni-NTA (ForteBio). Біосенсори Ni-NTA мають Tris-NTA QIAGEN, заряджений нікелем (Ni²⁺), попередньо іммобілізований на наконечнику. Ni-NTA зв'язуватиметься з HIS-міткою, приєднаною до рекомбінантних білків. У цьому форматі білок Fc-гамма-рецептора завантажується в біосенсор в якості ліганду з подальшою асоціацією з IgG. Антитіла відповідно до варіантів здійснення винаходу досліджували для аналізу ступеня взаємодії між їхніми областями Fc і білками Fc-гамма-рецептора, іммобілізованими на біосенсорі.

У цьому документі Fc-гамма-рецептор являв собою людський Fc-гамма-рецептор I/CD64 [Aero Biosystems]. Тестовані концентрації антитіл включали дворазове серійне розведення від 100 nM до 1,6 nM. Результати цих досліджень показані на Фіг. 4, панелях А-D, Фіг. 5, панелях А-E, Фіг. 6, панелях А-D, Фіг. 7, панелях А-E, і Фіг. 26, панелях А-D, і демонструють, що зв'язування антитіл із підданим сайленсінгу Fc-рецептором з людським Fc-гамма-R1 значно пригнічується, навіть коли в області Fc також присутні мутації типу «виступ-в-западини» і мутації обміну плечима Fab.

Зокрема, на Фіг. 4, панелі А, показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG1 до CD3 x BCMA, яке не містить мутацій KiN або мовчазних мутацій. Дані показують, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі. На Фіг. 4, панелі В, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, що і на панелі А, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2. Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижена через наявність мовчазних мутацій. На Фіг. 4, панелі С показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG1 до

На Фіг. 5, панелі А, показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG4 до CD3 x BCMA, яке не містить мутацій KiH або мовчазних мутацій, але включає мутацію S228P для запобігання обміну плечей Fab. Дані показують, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі. На Фіг. 5, панелі В, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, що і на панелі А, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2 (F234A, L235A). Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли присутня мутація S228P. На Фіг. 5, панелі С показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG4 до CD3 x BCMA, яке містить мутації KiH і мутацію S228P, але не містить мовчазні мутації. Ці дані демонструють, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі, способом, який дуже схожий на те, що спостерігалось з антитілом на панелі А. На Фіг. 5, панелі D показані результати для того самого біспецифічного антитіла, яке використовували у панелі С, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2 (F234A, L235A) на додаток до мутацій S228P і KiH. Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли включені мутації S228P і KiH. На панелі E показані результати для біспецифічного (двовалентного) антитіла IgG4 до CD3 x BCMA, яке містить мутацію S228P, мовчазні мутації F234A і L235A, а також мутації KiH в домені CH3. Ці дані демонструють, що взаємодія між цим антитілом та Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі, була значно знижена навіть за наявності мутацій S228P та KiH.

На Фіг. 6, панелі А, показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG1 до CD3 x PSMA, яке не містить мутацій KiH або мовчазних мутацій. Дані показують, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі. На Фіг. 6, панелі В, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, що і на панелі А, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2. Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижена через наявність мовчазних мутацій. На Фіг. 6, панелі С показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG1 до CD3 x PSMA, яке містить мутації KiH, але не містить мовчазних мутацій. Ці дані демонструють, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі, способом, який дуже схожий на те, що спостерігалось з антитілом на панелі А. На Фіг. 6, панелі D, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, що і на панелі С, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2. Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли включені мутації KiH.

На Фіг. 7, панелі А, показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG4 до CD3 x PSMA, яке не містить мутацій KiH або мовчазних мутацій, але включає мутацію S228P для запобігання обміну плечей Fab. Дані показують, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі. На Фіг. 7, панелі В, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, що і на панелі А, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2 (F234A, L235A). Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли присутня мутація S228P. На Фіг. 7, панелі С показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG4 до CD3 x PSMA, яке містить мутації KiH і мутацію S228P, але не містить мовчазні мутації. Ці дані демонструють, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі, способом, який дуже схожий на те, що спостерігалось з антитілом на панелі А. На Фіг. 7, панелі D показані результати для того самого біспецифічного антитіла, яке використовували у панелі С, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2 (F234A, L235A) на додаток до мутацій S228P і KiH. Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли включені мутації S228P і KiH. На панелі Е показані результати для біспецифічного (двовалентного) антитіла IgG4 до CD3 x PSMA, яке містить мутацію S228P, мовчазні мутації F234A і L235A, а також мутації KiH в домені CH3. Ці дані демонструють, що взаємодія між цим антитілом та Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі, була значно знижена навіть за наявності мутацій S228P та KiH.

На Фіг. 26, панелі А, показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG4 до CD3 x CD19, яке не містить мутацій KiH або мовчазних мутацій, але включає мутацію S228P для запобігання обміну плечима Fab. Дані показують, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі. На Фіг. 26, панелі В, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, що і на панелі А, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2 (F234A, L235A). Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли присутня мутація S228P. На Фіг. 26, панелі С, показані результати для біспецифічного (одновалентного) антитіла IgG4 до CD3 x CD19, яке містить мутації KiH і мутацію S228P, але не містить мовчазних мутацій. Ці дані демонструють, що антитіло взаємодіє з Fc-гамма-рецептором, іммобілізованим на біосенсорі, способом, який дуже схожий на те, що спостерігалось з антитілом на панелі А. На Фіг. 26, панелі D, показані результати для того самого біспецифічного антитіла, яке використовували у панелі С, але тепер містить мовчазні мутації в домені CH2 (F234A, L235A) на додаток до мутації S228P і KiH. Ці результати демонструють, що взаємодія між антитілом і Fc-гамма-рецептором на біосенсорі значно знижується через наявність мовчазних мутацій, навіть коли включені мутації S228P і KiH.

У цілому, дані, представлені на Фіг. 4, 5, 6, 7 і 26 демонструють, що послідовність області VH біспецифічного антитіла не впливає на функціональні властивості описаних у цьому документі мутацій Fc IgG4. Таким чином, описані в цьому документі модифікації Fc IgG4 (S228P; F234A, L235A; T366W, T366S, L368A та Y407V) можуть бути реалізовані в антитілах, що мають різні послідовності VH (тобто різні мішені зв'язування) для досягнення

зниження обміну плечей Fab (S228P), зниження активності ефektorних функцій (F234A, L235A) та належної гетеродимеризації (T366W; T366S, L368A та Y407V).

Приклад 3: Аналіз методом проточної цитометрії зв'язування з позитивними і негативними за PSMA клітинами UniAbs™ до PSMA

Зв'язування з позитивними за PSMA клітинами оцінювали за допомогою проточної цитометрії [Guava easyCyte 8HT, EMD Millipore] з використанням лінії клітин LNCaP (ATCC: CRL-1740), лінії клітин 22Rv1 (ATCC CRL-2505), лінії клітин PC3 (ATCC CRL-1435), стабільно трансфікованої для експресії PSMA людини, або лінії клітин DU-145 (ATCC HTB-81). Якщо коротко, 50000 клітин-мішеней забарвлювали серією розведень очищених UniAb™ протягом 30 хвилин при 4 °C. Після інкубації клітини двічі промивали буфером для проточної цитометрії (1X PBS, 1% BSA, 0,1% NaN₃) і забарвлювали козячим F(ab')₂ проти людського IgG, кон'югованим із R-фікоеритрином (PE) (Southern Biotech, кат. № 2042-09) для виявлення зв'язаних із клітиною антитіл. Після 20-хвилинної інкубації при 4 °C клітини двічі промивали буфером для проточної цитометрії та вимірювали середню інтенсивність флуоресценції (СІФ) за допомогою проточної цитометрії. СІФ клітин, забарвлених тільки вторинним антитілом, використовували для визначення фонового сигналу, а зв'язування кожного антитіла перетворювали на значення кратності перевищення фонового сигналу. Зв'язування з позитивними за PSMA яванського макака визначали з використанням того самого протоколу з такими модифікаціями: клітини-мішені були отримані з клітин Freestyle 293-F (ThermoFisher R79007), транзійтно трансфікованих для експресії позаклітинного домену PSMA яванського макака. У деяких експериментах значення EC50 розраховували за допомогою GraphPad Prism 7.

У таблиці 8 наведена активність зв'язування з мішенню декількох антитіл, що містять тільки важкі ланцюги, до PSMA (HCAb), описаних у цьому документі. У стовпці 1 показаний ідентифікаційний номер клону HCAb. У стовпці 2 показано зв'язування з клітинами LNCaP, виміряне у вигляді кратності перевищення фонового сигналу СІФ.

Таблиця 8:

Зв'язування з лінією клітин, що експресують PSMA

Колонка 1: Ідент. номер клону	Колонка 2: LNCaP
325920	282
346181	264
346165	243
346172	216
326109	25
325867	210
325742	200
325748	193
325940	169
325836	163
326027	138
326087	129
326084	125
326028	117
345497	112
326029	109
345461	102
345493	101
345436	87
345443	84
345490	80
345482	80
345485	71
345463	68
325932	64
345505	59
345508	55
345480	47
326116	38
345509	37
345444	23
345421	22
345447	14
345510	13
345438	13

Відмінності в зв'язуванні з PSMA яванського макака, як показано на Фіг. 8, панелі А і В, підтверджує відмінність в епітопі PSMA людини, що розпізнається HCAb 346181 і 345497.

Приклад 4: Композиція біпаратопних і двовалентних антитіл до PSMA

Як показано в Таблиці 9, клон до PSMA з ідентифікаційним номером 350123 складається з послідовності

клону з ідентифікаційним номером 346181, зв'язаної з послідовністю клону ID 345497 через місточкову послідовність GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 71). Клон з ідентифікаційним номером 350122 складається з двох повторів клону з ідентифікаційним номером 346181, з'єднаних однією і тією самою лінкерною послідовністю. Клон з ідентифікаційним номером 350123 є біпаратопним, оскільки він складається з двох доменів до PSMA, які розпізнають різні епітопи на PSMA. Клон з ідентифікаційним номером 350122 є двовалентним, але не біпаратопним, оскільки він складається з одного і того самого домену до PSMA в тандемі. Схематичні ілюстрації різних триланцюгових антитілоподібних молекул (TCA) представлені на Фіг. 1, панелях А-С.

Таблиця 9:

Опис амінокислотної послідовності біпаратопних і двовалентних антитіл до PSMA

Ідентифікаційний номер клону	Послідовність 1	Лінкерна послідовність	Послідовність 2
350123	346181	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 71)	345497
350122	346181	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 71)	346181

Приклад 5: Опосередковане поліспецифічним антитілом знищення PSMA-позитивних клітин пухлини передміхурової залози за допомогою перенаправлення Т-клітин

Аналізи з використанням Т-клітин у стані спокою

Клітини-мішені висівали з розрахунку 15000 клітин на лунку в 96-лунковий планшет і культивували протягом ночі при 37 °С. Після інкубації збільшуються кількості поліспецифічного антитіла додавали разом із Т-клітинами людини у стані спокою при співвідношенні ефекторних клітин до клітин-мішеней 10:1 й інкубували протягом додаткових 48 або 72 годин при 37 °С (48 годин для аналізів із клітинами LNCaP, MDA-PCa-2b і PC3-PSMA і 72 години для аналізів із клітинами 22Rv1). Загибель клітин вимірювали з використанням реагенту для проліферації клітин WST-1 [Sigma кат. №: 11644807001] або за допомогою проточної цитометрії. У деяких експериментах невеликий зразок кожного супернатанту збирали після інкубації, але до аналізу життєздатності клітин-мішеней, і зберігали для аналізу продукції цитокінів. Коли життєздатність клітин аналізували за допомогою реагенту WST-1, вихідний реагент додавали в кожну лунку в розведенні 1:10 і інкубували протягом 90 хвилин при 37°C. Потім вимірювали оптичну щільність при 450 нм (еталонна довжина хвилі 690 нм) та розраховували відсоток специфічного лізису

Якщо життєздатність клітин-мішеней аналізували за допомогою проточної цитометрії, то клітини-мішені мітили перед початком аналізу мембранним барвником DiR (ThermoFisher D12731). Після інкубації з Т-клітинами і антитілами супернатанти або зберігали для аналізу цитокінів, або утилізували. Потім лунки промивали один раз для збору мертвих клітин пухлини і Т-клітин, які переносили в планшет для проточної цитометрії. Решту прикріплених клітин пухлини обробляли трипсином і потім додавали до відповідних лунок планшета для проточної цитометрії. Реагент аннексин-V використовували для забарвлювання мертвих клітин, і проводили проточну цитометрію (BD FACSCelesta) для кількісного визначення відсотка мертвих пухлинних клітин у кожному зразку, гейтованих за забарвлюванням DiR. Лунки, що містять необроблені клітини-мішені, використовували для нормалізації спонтанної загибелі клітин. У деяких експериментах використовували антитіло негативного контролю, що складається з того самого націленого на CD3 плеча, що і в поліспецифічних молекулах до PSMAxCD3, але заміною націленого на пухлину плеча на VH, специфічну до білка gp120 B1L.

На Фіг. 9 показаний опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин із використанням нестимульованих Т-клітин. Нестимульовані людські Т-клітини інкубували з клітинами, що експресують PSMA (LNCaP), і різними концентраціями поліспецифічних антитіл. Біпаратопне антитіло до PSMAxCD3 (350123xCD3) перевершило монопаратопне антитіло до PSMAxCD3 (346181xCD3).

Аналізи з використанням попередньо активованих Т-клітин

Пан-Т-клітини людини попередньо активували зв'язаними з планшетом ОКТ3 та IL-2 протягом трьох днів із подальшим додатковим днем інкубації зі свіжим IL-2. Клітини-мішені трипсинізували, навантажували кальцеїном-AM (ThermoFisher C3100MP), змішували з активованими Т-клітинами до співвідношення Е:Т 20:1 і додавали в лунки 96-лункового планшета. Додавали серії розведень різних поліспецифічних антитіл з подальшою інкубацією протягом 4 годин при 37 °С. Потім супернатанти переносили в чорні 96-лункові планшети і вимірювали оптичну щільність при 480 нм/520 нм збудження/вивільнення для кількісного визначення вивільнення кальцеїну. Клітини-мішені, інкубовані без Т-клітин, використовували для нормалізації спонтанного вивільнення кальцеїну інтактними клітинами пухлини. Додавання 2% Тритона-Х в контрольні лунки, що містять клітини-мішені, дозволило розрахувати сигнал кальцеїну, який відповідає максимальному лізису клітин. Використовуючи це значення, кожна експериментальна лунка була представлена у вигляді відсотка максимального лізису клітин. Аналіз даних проводили з використанням GraphPad Prism 7.

На Фіг. 10 показаний опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин з використанням попередньо активованих Т-клітин. Попередньо активовані Т-клітини людини інкубували з клітинами, що експресують PSMA людини, (LNCaP) і різними концентраціями поліспецифічних антитіл. Загибель пухлинних клітин вимірювали за вивільненням кальцеїну і нормалізували за спонтанним вивільненням пухлинних клітин за відсутності Т-клітин. Біпаратопне антитіло до PSMAxCD3 (350123xCD3) перевершило обидва монопаратопні антитіла до PSMAxCD3.

На Фіг. 11 показано, що поліспецифічні антитіла не лізують PSMA-негативні клітини. Попередньо активовані людські Т-клітини інкубували з PSMA-негативними клітинами раку передміхурової залози (DU145) і різними концентраціями поліспецифічних антитіл. Жодне з протестованих антитіл не призвело до лізису цих клітин.

На Фіг. 12 показано зв'язування поліспецифічних антитіл до PSMAxCD3 з позитивними і негативними за

PSMA клітинами. Поліспецифічні антитіла до PSMAxCD3 демонструють зв'язування з PSMA-позитивними клітинами пухлини передміхурової залози (22Rv1), але не зв'язуються з PSMA-негативними клітинами пухлини передміхурової залози (DU145). Біпаратопна молекула (350123) показала найсильніше зв'язування з клітиною-мішенню.

На Фіг. 13 показаний опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин. Дані на Фіг. 13 демонструють, що зв'язування з PSMA через два різні епітопи призводить до збільшення загибелі клітин у порівнянні з двовалентною, але моноспецифічною версією антитіла.

Приклад 6: Монопаратопне біспецифічне антитіло до PSMAxCD3 індукує меншу продукцію цитокінів, ніж біпаратопне поліспецифічне антитіло до PSMAxCD3

Продукцію цитокінів аналізували в аналізах цитотоксичності пухлини із Т-клітинами у стані спокою. Дизайн цих аналізів детально описаний в іншому місці цього документа. Супернатанти збирали після завершення аналізів (після 72 годин інкубації для аналізів із використанням клітин 22Rv1, 48 годин для всіх інших ліній клітин). Набори для ІФА використовували для виявлення IL-2 (Biolegend 431804) та IFN- γ (Biolegend 430104) відповідно до протоколу виробника. Експериментальні супернатанти розводили перед аналізом на основі ІФА так, щоб рівні цитокінів потрапляли в лінійну частину стандартної кривої, що поставляється з кожним набором. У деяких випадках цитокіни не могли бути виявлені в експериментальних лунках, і значення були вказані як менші або рівні нижній межі кількісного визначення для аналізу.

На Фіг. 14 (панелі А, В, і С) показаний опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин і порівняння з продукцією цитокінів. Поліспецифічні антитіла до PSMAxCD3 індукують опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивної лінії клітин раку передміхурової залози LNCaP. Біпаратопна молекула (350123) стимулювала більш сильне знищення пухлинних клітин в порівнянні з монопаратопною молекулою (346181), але також викликала вироблення більш високих рівнів цитокінів, гамма-інтерферону (IFN- γ) та інтерлейкіну 2 (IL-2), як показано на Фіг. 14, панелях В і С.

У таблиці 10 показаний опосередкований Т-клітинами лізис і продукція цитокінів проти чотирьох ліній PSMA-позитивних клітин пухлини передміхурової залози. Поліспецифічні антитіла до PSMAxCD3 тестували в аналізах цитотоксичності пухлинних клітин *in vitro* з використанням нестимульованих Т-клітин і серії доз антитіла проти панелі з чотирьох ліній PSMA-позитивних клітин пухлини. Через 72 години (22Rv1) або 48 годин (MDA-PCa-2b, LNCAP, PC3-PSMA) розраховували відсоток загибелі клітин пухлини і реєстрували за допомогою EC50, а також якщо досягали найвищого відсотку знищення. Супернатанти з цих експериментальних лунок збирали і аналізували за допомогою ІФА на цитокіни, гамма-інтерферон (IFN- γ) або інтерлейкін-2 (IL-2). Монопаратопна молекула (346181) індукувала приблизно еквівалентні рівні протипухлинної цитотоксичності відносно всіх чотирьох тестованих ліній клітин у порівнянні з біпаратопною молекулою, але мала вищі EC50 відносно продукції цитокінів і в більшості випадків стимулювала більш низькі рівні максимальної продукції цитокінів.

Таблиця 10:

Т-клітинний лізис і продукція цитокінів проти чотирьох ліній PSMA-позитивних клітин пухлини передміхурової залози

Лінія клітин	Антитіло	Зв'язування клітин, EC50 (нМ)	Максимальна цитотоксичність (% лізису)	Знищення, EC50 (нМ)	Макс. IFN γ (пг/мл)	IFN γ , EC50 (нМ)	Макс. IL-2 (пг/мл)	IL-2 EC50 (нМ)
22Rv1	346181xCD3	58	45	52,8	21,150	173,8	≤НПКО	НВ
	350123xCD3	3	53	0,42	73,031	380,2	≤НПКО	НВ
MDA-PCa-2b	346181xCD3	28	26	23,6	14,309	116,5	524	38,5
	350123xCD3	2	29	0,41	12,026	0,90	1111	1,11
LNCAP	346181xCD3	17	79	14,6	32,237	63,0	183	575
	350123xCD3	2	75	0,84	60,397	3,29	1057	3,73
PC3-PSMA	346181xCD3	30	42	3,7	7,340	10,1	1569	4,1
	350123xCD3	6	51	0,40	10,136	1,01	3480	1,1

Приклад 7: Поліспецифічні антитіла до PSMAxCD3 індукують проліферацію Т-клітин

PSMA-позитивні пухлинні клітини висівали по 25000 клітин на лунку в 96-лунковий планшет і вирощували протягом ночі при 37°C. Пан-Т-клітини людини, виділені з PBMC у стані спокою [Miltenyi 130-096-535], мітили барвником для відстеження клонів CFSE відповідно до інструкцій виробника [ThermoFisher C34554]. Потім у лунки, що містять клітини пухлини, додавали 100000 мічених пан-Т-клітин з наступною серією розведень антитіл і інкубували при 37°C, 8% CO₂. Після 5 днів інкубації клітини обережно перемішували і переносили в планшет для проточної цитометрії. Клітини осаджували і супернатант видаляли з подальшим забарвлюванням анти-CD8, кон'югованим із APC, [Biolegend 301049], і анти-CD4, кон'югованим із PE, [Biolegend 317410], протягом 20 хвилин на льоду. Потім клітини промивали і ресуспендували в буфері для проточної цитометрії для аналізу [BD FACSCelesta]. Клітини гейтували за прямим і бічним розсіюванням, а також за експресією CD4 або CD8. Відсоток Т-клітин, які проліферували, на що вказує позитивне забарвлення CD4 або CD8 і низький або негативний сигнал CFSE, розраховували для всієї популяції Т-клітин, а також для субпопуляцій CD4 і CD8. Дані проточної цитометрії аналізували за допомогою FlowJo і наносили на графік в GraphPad Prism 7.

На Фіг. 15, панелі А, В, С і D, показано, що поліспецифічні антитіла до PSMAxCD3 стимулювали проліферацію Т-клітин у присутності PSMA-позитивних клітин пухлини, і що монопаратопні біспецифічні антитіла до PSMA переважно активують CD3 Т-клітини. Поліспецифічні антитіла інкубували разом із клітинами пухлини, що експресують PSMA, і Т-клітинами, міченими барвником CFSE для відстеження лінії диференціювання. Після 5

днів інкубації проліферацію Т-клітин і композицію проліферованих Т-клітин (CD8+ і CD4+) аналізували за допомогою проточної цитометрії. На панелях А і В показана загальна проліферація Т-клітин, тоді як на панелях С і D показано співвідношення CD8+ і CD4+ Т-клітин в лунках із проліферацією. Пунктирна горизонтальна лінія демонструє співвідношення CD8:CD4 нестимульованих Т-клітин і становить приблизно 1:2 (фактичне значення = 0,64). Монопаратопне біспецифічне антитіло до PSMAxCD3 (346181) переважно активує CD8 Т-клітини (співвідношення CD8:CD4 після експансії близько 2:1), тоді як біпаратопне поліспецифічне антитіло до PSMAxCD3 (350123) меншою мірою активує CD8+ Т-клітини (співвідношення CD8:CD4 становить близько 1:1).

Приклад 8. Поліспецифічне антитіло викликає пригнічення росту пухлини передміхурової залози в моделі ксенотрансплантату

Самцям мишей CIEA-NOG з імунodefіцитом віком 5-6 тижнів (Taconic) імплантували 10 мільйонів клітин 22Rv1 підшкірно у правий нижній бік з подальшим додаванням 10 мільйонів PBMC людини за допомогою ін'єкції у хвостову вену через день після імплантації пухлини. Тварини отримували лікування 100 мкг поліспецифічного антитіла або носія шляхом ін'єкції в хвостову вену, починаючи через один день після імплантації пухлини на 1, 5, 9 і 13 дні. Об'єм пухлини визначали за допомогою штангенциркуля і реєстрували протягом 25 днів.

На Фіг. 16 показані результати моделі ксенотрансплантату пухлини 22Rv1. Біпаратопна молекула до PSMAxCD3 (350123) продемонструвала інгібування зростання пухлини 22Rv1 в моделі ксенотрансплантату пухлини. Для кожної групи лікування тестували трьох мишей, і зміну об'єму пухлини для кожної тварини наносили на графік у міліметрах. Тварини отримували PBMC на 1 день після імплантації пухлини і отримували лікування антитілами на 1, 5, 9 і 13 дні. У двох із трьох тварин, які отримували поліспецифічні антитіла, зазначалося уповільнення прогресування пухлини.

Приклад 9. Аналіз активації Т-клітин

CD69 являє собою маркер клітинної поверхні Т-клітин, експресія якого підвищується при стимуляції, тим самим виконуючи роль індикатора активації Т-клітин. У цьому експерименті активацію CD69 оцінювали за 3 різних умов: 1) загальні мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) без покриття BCMA; 2) пан-Т-клітини з покриттям BCMA; і 3) пан-Т-клітини без покриття BCMA. PBMC виділяли з лейкоцитної плівки за допомогою Ficoll (щільність 1,077 г/мл), а криоконсервовані PBMC відтавали і витримували протягом 24 годин при 2×10^6 клітин/мл у RPMI1640 з додаванням 10% FBS при 37°C. На 2-й день пан-Т-клітини виділяли з PBMC у стані спокою, з використанням набору для негативної селекції Miltenyi, і виділені клітини використовували у 2-му та 3-му варіантах умов аналізу. Для першого варіанта умов аналізу PBMC підраховували та поміщали в планшети для аналізу.

Для клітин, які оцінювали в умовах із покриттям антигеном, 96-лункові планшети покривали рекомбінантним білком BCMA в концентрації 1 мкг/мл [білок BCMA людини, Fc-мітка, Aero Biosystems, кат. № BC7-H5254], рекомбінантним білком PSMA в концентрації 1 мкг/мл (рекомбінантний людський білок PSMA/FOLH1, від RND Systems, кат. № 4234-ZN-0101)) або рекомбінантним білком CD19 у концентрації 10 мкг/мл (людський білок CD19, His-мітка, Aero Biosystems, кат. № CD9-H52H2). Біспецифічні антитіла аналізували з використанням 12-точкової кривої дозової залежності з 3-кратними розведеннями, максимальна доза становила 300 нМ. Біспецифічні антитіла та Т-клітини ресуспендували в RPMI1640 з додаванням 10% FBS та інкубували протягом 18 годин. Пан-Т-клітини були ефektorними клітинами та висівали у кількості 100 тис. клітин/лунка.

Для клітин, які оцінювали за умов без покриття антигеном, біспецифічні антитіла інкубували з клітинами, використовуючи 12-точкову криву дозової залежності з 3-кратними розведеннями. 300 нМ біспецифічного антитіла були найвищою концентрацією протестованої в цьому аналізі. Зразки інкубували протягом 18 годин у RPMI1640 з додаванням 10% FBS при 37°C. Пан-Т-клітини, виділені з PBMC, являли собою ефektorні клітини, які висівали в кількості 100 тис. клітин/лунка.

Для всіх експериментальних умов клітини промивали та мітили антитілами поверхні Т-клітин. Наступні антитіла використовували для мічення (1) CD4-позитивних Т-клітин (кон'юговане з FITC антитіло до CD4 людини), (2) CD8-позитивних Т-клітин (кон'юговане з PE антитіло до CD8a людини), (3) для активації CD69 (кон'юговане з Alexa Fluor 647 антитіло до CD69 людини) (Biolegend). Потім клітини аналізували на BD Celesta з використанням відповідних матриць для вимірювання активації CD69.

Результати досліджень активації Т-клітин показані на наступних фігурах: На Фіг. 17-18, Фіг. 27, панелях А-В (без покриття антигеном BCMA, з використанням PBMC); Фіг. 30, панелях А-В (без покриття PSMA); та Фіг. 33, панелях А-В (без покриття CD 19).

На Фіг. 17 представлений графік, який зображує %CD4+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Загалом біспецифічні антитіла, що містять послідовності Fc IgG1, активували CD4+ Т-клітин при більш низьких концентраціях біспецифічного антитіла. Біспецифічні антитіла, що містять послідовності Fc IgG4, активували CD4+ Т-клітини при більш високих концентраціях біспецифічного антитіла. Примітно, що активація CD4+ Т-клітин, що досягається за допомогою біспецифічних антитіл на основі Fc IgG4, які містили мутації PAA та KiH, була низькою, що свідчить про те, що введення мутацій PAA та KiH знижує незалежну від BCMA активацію Т-клітин цими біспецифічними антитілами.

На Фіг. 18 представлений графік, який зображує %CD8+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Як і в випадку з CD4+ Т-клітинами, біспецифічні антитіла, що містять послідовності Fc IgG1, активували CD8+ Т-клітин при більш низьких концентраціях біспецифічного антитіла. Біспецифічні антитіла, що містять послідовності Fc IgG4, активували CD8+ Т-клітини при більш високих концентраціях біспецифічного антитіла. Примітно, що активація CD8+ Т-клітин, що досягається за допомогою біспецифічних антитіл на основі Fc IgG4, які містили мутації PAA та KiH, була низькою, що свідчить про те, що введення мутацій PAA та KiH знижує незалежну від BCMA активацію Т-клітин цими біспецифічними антитілами.

На Фіг. 27, панелі А, представлений графік, який зображує %CD4+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Активація CD4+ Т-клітин, що

введення мутацій PAA та KiH не усувало активність цих молекул з активації CD4+ Т-клітин.

На Фіг. 34, панелі А, представлений графік, який зображує %CD4+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. На відміну від експериментів без покриття CD 19, всі біспецифічні антитіла активували CD4+ Т-клітини при аналогічних концентраціях біспецифічного антитіла для клітин, покритих антигеном. Примітно, що активація CD4+ Т-клітин була досягнута біспецифічними антитілами на основі Fc IgG4, які містили мутації PAA та KiH, демонструючи, що введення мутацій PAA та KiH не усувало активність цих молекул з активації CD4+ Т-клітин.

Результати активації CD8+ Т-клітин без антигенного покриття з використанням пан-Т-клітин, виділених із PBMC у стані спокою, представлені на Фіг. 20, Фіг. 29, панелі В, Фіг. 32, панелі В, і Фіг. 35, панелі В. Результати активації CD4+ Т-клітин без антигенного покриття із використанням пан-Т-клітин, виділених із PBMC у стані спокою, представлені на Фіг. 29, панелі А, Фіг. 32, панелі А, і Фіг. 35, панелі А.

На Фіг. 20 представлений графік, який зображує %CD8+CD69+ Т-клітин залежно від концентрації біспецифічних антитіл для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Ці результати демонструють, що активація CD69 у CD8+ Т-клітинах залежить від BCMA для всіх протестованих молекул біспецифічних антитіл.

На Фіг. 29, панелі А і В, представлені графіки, які показують %CD4+CD69+ і %CD8+CD69+ Т-клітин, відповідно, в вигляді залежності від концентрації біспецифічного антитіла для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Ці результати демонструють, що активація CD69 у CD4+ та CD8+ Т-клітинах залежить від BCMA для всіх протестованих молекул біспецифічних антитіл. Активація CD69 була злегка збільшена як в CD4+, так і в CD8+ Т-клітинах при більш високих концентраціях конструкцій біспецифічних антитіл, які не містили мовчазні мутації.

На Фіг. 32, панелі А і В, представлені графіки, які показують %CD4+CD69+ і %CD8+CD69+ Т-клітин, відповідно, в вигляді залежності від концентрації біспецифічного антитіла для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Ці результати демонструють, що активація CD69 у CD4+ та CD8+ Т-клітинах залежить від PSMA для всіх протестованих молекул біспецифічних антитіл.

На Фіг. 35, панелі А і В, представлені графіки, які показують %CD4+CD69+ і %CD8+CD69+ Т-клітин, відповідно, в вигляді залежності від концентрації біспецифічного антитіла для конструкцій біспецифічного антитіла, наведених у легенді. Ці результати демонструють, що активація CD69 у CD4+ та CD8+ Т-клітинах залежить від CD19 для всіх протестованих молекул біспецифічних антитіл. Активація CD69 була злегка збільшена як в CD4+, так і в CD8+ Т-клітинах при більш високих концентраціях конструкцій біспецифічних антитіл, які не містили мовчазні мутації.

Приклад 10: Лізис пухлинних клітин

Біспецифічні антитіла до CD3хBCMA аналізували на здатність знищувати три різні BCMA+ пухлинні клітини та одну BCMA-негативну лінію клітин за допомогою перенаправлення активованих первинних Т-клітин. У цьому експерименті клітини пухлини змішували з активованими пан-Т-клітинами у співвідношенні 10:1 Е:Т разом із додаванням біспецифічного антитіла. Результати наведені на Фіг. 21, панелях А-Д. На панелі А показано знищення клітин RPMI-8226, на панелі В показано знищення клітин NCI-H929, на панелі С показано знищення клітин U-266, а на панелі D показано знищення клітин K562, негативний контроль. По осі Х показана концентрація використаного антитіла, а по осі Y показаний % лізису пухлинних клітин через 6 годин після додавання антитіла.

Рівень вивільнення цитокіну IL-2 вимірювали після того, як Т-клітини людини у стані спокою культивували з різними лініями пухлинних клітин і зростаючими дозами біспецифічного антитіла до CD3хBCMA. На Фіг. 22, панелі А, показано вивільнення IL-2, стимульоване клітинами RPMI-8226, на Фіг. 22, панелі В показано вивільнення IL-2, стимульоване клітинами NCI-H929. На Фіг. 22, панелі С, показано вивільнення IL-2, стимульоване клітинами U-266, і на Фіг. 22, панелі D, показано вивільнення IL-2, стимульоване клітинами K562, негативний контроль.

Рівень вивільнення цитокіну IFN-γ вимірювали після того, як Т-клітини людини у стані спокою культивували з різними лініями пухлинних клітин і зростаючими дозами біспецифічного антитіла до CD3хBCMA. На Фіг. 23, панелі А, показано вивільнення IFN-γ, стимульоване клітинами RPMI-8226, на Фіг. 23, панелі В, показано вивільнення IFN-γ, стимульоване клітинами NCI-H929, на Фіг. 23, панелі С, показано вивільнення IFN-γ, стимульоване клітинами U-266, і на Фіг. 23, панелі D, показано вивільнення IFN-γ, стимульоване клітинами K562, негативний контроль.

Незважаючи на те, що в цьому документі були показані й описані кращі варіанти здійснення цього винаходу, спеціалістам у цій області техніки буде очевидно, що ці варіанти здійснення наведені виключно з метою ілюстрації. Безліч варіацій, змін та заміन будуть очевидні спеціалістам у цій галузі техніки без відходу від обсягу та суті цього винаходу. Слід розуміти, що різні альтернативні варіанти здійснення цього винаходу, описані в цьому документі, можуть застосовуватися при практичній реалізації цього винаходу. Передбачається, що нижченаведена формула винаходу визначає обсяг винаходу і, що таким чином охоплюються способи і структури в межах обсягу цієї формули винаходу та їх еквівалентів.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> TENEOBIO, INC.

<120> ПОЛІСПЕЦИФІЧНІ АНТИТІЛА, ЩО МІСТЯТЬ ТІЛЬК
И ВАЖКІ ЛАНЦЮГИ, З МОДИФІКОВАНИМИ ОБЛАСТЯ
МИ

ВАЖКОГО ЛАНЦЮГА

<130> 60792.00035W001 (TNO-0018-WO)

<140> PCT/US2021/029909

<141> 29.04.2021

<150> 63/108 796

<151> 02.11.2020

<150> 63/017 589

<151> 29.04.2020

<160> 93

<170> PatentIn, версія 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: С
интетичний
поліпептид»

<400> 1

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

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

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 120

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 2

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

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

Asn	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			

Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				

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

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

Cys	Ala	Arg	His	Lys	Ala	Ala	Thr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
		100						105					110		

Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
	115					120	

<210> 3

<211> 120

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 3

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

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

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Val Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4

<211> 120

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 4

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

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

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5

<211> 120

<212> Бі л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 5

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

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

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

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

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 6

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д»

<400> 6

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 7

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 7

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 8
 <211> 127
 <212> Б і л о к
 <213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>
 <221> д ж е р е л о
 <223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д»

<400> 8
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 9

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 9

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 10

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 10

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 11

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 11

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 12

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	Glu	Trp	Val
	35						40					45			

Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55						60			

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	

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

Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	115					120					125				

<210> 13

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 13

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Tyr
		20						25				30			

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 14

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 15

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 16

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Glu Thr Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 18

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 19

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 20

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д»

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 21

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д»

<400> 21

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 22

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 22

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 23

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 23

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 24

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д»

<400> 24

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 25

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 25

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 26

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 26

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 27

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 27

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 28

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 28

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 29

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
 100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 31

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 31

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 32

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 32

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 33

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 33

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 34

<211> 127

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 34

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35

<211> 127

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 35

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 36

<211> 8

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п е п т и д»

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 37

<211> 8

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п е п т и д»

<400> 37

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 38

<211> 16

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і d o в н o c т і: С
и н т е т и ч н и й
п е п т и д»

<400> 38

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 39

<211> 6

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і d o в н o c т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п o c л і d o в n o c т і: С
и н т е т и ч н и й
п е п т и д»

<400> 39

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 40
<211> 3
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»

<400> 40
Gly Ala Ser
1

<210> 41
<211> 9
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний пептид»

<400> 41
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 42
<211> 123
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<221> джерело
<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 42

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43

<211> 107

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 43

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44

<211> 329

<212> Б і л о к

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

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

Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	65	70	75	80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	100	105	110	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140	
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155	160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	195	200	205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	210	215	220	

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

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

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 45

<211> 327

<212> Б і л о к

<213> Homo sapiens

<400> 45

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

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

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	35	40	45	
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	65	70	75	80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	100	105	110	
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	115	120	125	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	130	135	140	
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	145	150	155	160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	165	170	175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	180	185	190	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	195	200	205	

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 46

<211> 330

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 46

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 47

<211> 327

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 47

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 48

<211> 107

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 48

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 49
 <211> 214
 <212> Б і л о к
 <213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

 <220>
 <221> д ж е р е л о
 <223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д»

<400> 49
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30

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

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 50

<211> 453

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Arg	Leu	Gly	Gly	Ala	Tyr	
			100					105					110			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	
		115					120					125				
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	
	130					135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
145					150					155					160	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
				165					170					175		
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	
			180					185					190			
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	
		195					200					205				

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 51

<211> 453

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 51

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	225	230	235	240
Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	245	250	255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	260	265	270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	275	280	285	
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	290	295	300	
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	305	310	315	320
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	325	330	335	
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	340	345	350	
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	355	360	365	
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	370	375	380	
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	385	390	395	400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 52

<211> 450

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 52

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

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

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 53

<211> 450

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 53

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys			
				85					90					95				
Ala	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Arg	Leu	Gly	Gly	Ala	Tyr			
			100					105					110					
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly			
		115					120						125					
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser			
		130				135						140						
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val			
145					150					155					160			
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe			
				165					170					175				
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val			
			180					185					190					
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val			
		195					200					205						
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys			
	210					215					220							
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly			
225					230					235					240			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile			
				245					250					255				

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 54

<211> 229

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 54

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

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

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 55

<211> 229

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С

и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 55

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

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

Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu
			180					185					190		

Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
		195					200					205			

Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
	210					215					220				

Leu	Ser	Leu	Gly	Lys
225				

<210> 56

<211> 450

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 56

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			

Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50					55						60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Arg	Leu	Gly	Gly	Ala	Tyr
			100					105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115					120						125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
		130				135						140			
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155					160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180					185					190		
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
		195					200					205			
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
210						215					220				

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 57

<211> 450

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 57

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

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

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	245	250	255	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	260	265	270	
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	275	280	285	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	290	295	300	
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	305	310	315	320
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	325	330	335	
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	340	345	350	
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	355	360	365	
Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	370	375	380	
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	385	390	395	400
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	405	410	415	

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 58

<211> 472

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 58

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Gly Ile Arg
165 170 175

Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Gly
210 215 220

Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
420 425 430

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470

<210> 59

<211> 477

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 59

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp
165 170 175

Val Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
245 250 255

Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
			260					265						270	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			275					280						285	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln
			290					295					300		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
305						310					315				320
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
				325						330					335
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
			340						345					350	
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
			355					360					365		
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			370				375					380			
Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys
385						390					395				400
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
				405						410				415	
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
			420						425					430	

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470 475

<210> 60

<211> 348

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gln	Gly	Glu	Asn	Asp	Gly	Pro	Phe	Asp	His	Arg	Gly	Gln	Gly
			100					105						110	
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
		115					120						125		
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
	130					135					140				
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
145					150					155					160
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
			180					185						190	
Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
		195					200					205			
Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
	210					215					220				
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
225					230					235					240
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
				245					250					255	

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300

Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 61

<211> 349

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид»

<400> 61

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

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

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 62

<211> 479

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С

и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 62

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

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

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ser Ser Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Asn Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470 475

<210> 63

<211> 356

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і :

С и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 63

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
145 150 155 160

Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	165	170	175
Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	180	185	190
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	195	200	205
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	210	215	220
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	225	230	235
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	245	250	255
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	260	265	270
Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	275	280	285
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	290	295	300
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Arg	Leu	Thr	305	310	315
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	325	330	335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 340 345 350

Ser Leu Gly Lys
 355

<210> 64

<211> 493

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr			
			100						105					110				
Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly			
			115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser			
			130				135					140						
Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala			
145					150					155					160			
Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Arg	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln			
				165						170					175			
Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Gly	Val	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly			
			180					185						190				
Ser	Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser			
			195					200					205					
Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg			
			210				215				220							
Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly			
225					230					235					240			
Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln			
				245						250					255			
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys			
			260					265						270				

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 355 360 365

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 385 390 395 400

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
 405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 435 440 445

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
485 490

<210> 65

<211> 486

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 65

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

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

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	85	90	95
Cys	Ala	Arg	His	Lys	Ala	Ala	Thr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	115	120	125
Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	130	135	140
Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	145	150	155
Arg	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	165	170	175
Gly	Val	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	180	185	190
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	195	200	205
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	210	215	220
Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	225	230	235
Tyr	Tyr	Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	245	250	255

Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
			260					265					270		
Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
		275					280					285			
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp
	290					295					300				
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly
305					310					315					320
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn
				325					330					335	
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp
			340					345					350		
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
		355					360					365			
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
	370					375					380				
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
385					390					395					400
Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
				405					410					415	
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
		420					425						430		

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
 435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 485

<210> 66

<211> 486

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 66

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	100	105	110	
Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	130	135	140	
Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	145	150	155	160
Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Asn	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Ile	165	170	175	
Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Asp	Tyr	180	185	190	
Ser	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	195	200	205	
Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	210	215	220	
Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	Cys	Ala	Arg	His	Lys	Ala	Ala	225	230	235	240

Thr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser			
				245					250					255				
Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu			
			260					265					270					
Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp			
		275					280					285						
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp			
	290					295					300							
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly			
305					310					315					320			
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn			
				325					330					335				
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp			
			340					345					350					
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro			
		355					360					365						
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu			
	370					375					380							
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn			
385					390					395					400			
Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile			
			405						410					415				

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
485

<210> 67

<211> 345

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 67

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val		
50					55					60							
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr		
65					70					75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
85					90					95							
Ala	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
100					105					110							
Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro		
115					120					125							
Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys		
130					135					140							
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val		
145					150					155						160	
Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr		
165					170					175							
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu		
180					185					190							
Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His		
195					200					205							
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys		
210					215					220							

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 68

<211> 466

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 68

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Asp	Phe	20	25	30	
Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ala	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	100	105	110	
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	115	120	125	
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	130	135	140	
Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Asp	Phe	Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	145	150	155	160
Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	Gly	165	170	175	

Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser			
			180						185					190				
Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg			
			195						200					205				
Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Phe			
			210						215					220				
Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys			
			225						230					235				240
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly			
				245					250					255				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile			
			260						265					270				
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu			
			275						280					285				
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His			
			290						295					300				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg			
			305						310					315				320
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys			
				325					330					335				
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu			
			340						345					350				

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 69

<211> 471

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 69

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Asp	Phe	20	25	30	
Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ala	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	100	105	110	
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	115	120	125	
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	130	135	140	
Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Asp	Phe	Trp	Met	145	150	155	160
Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	165	170	175	

Ile	Ser	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	180	185	190
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	195	200	205
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	210	215	220
Gly	Val	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	225	230	235
Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	245	250	255
Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	260	265	270
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	275	280	285
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	290	295	300
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	305	310	315
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	325	330	335
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	340	345	350

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
420 425 430

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470

<210> 70

<211> 5

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п е п т и д»

<400> 70

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 71

<211> 10

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п е п т и д»

<400> 71

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 72

<211> 327

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 72

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

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

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

Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	50	55	60	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	65	70	75	80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	85	90	95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	100	105	110	
Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	115	120	125	
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	130	135	140	
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	145	150	155	160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	165	170	175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	180	185	190	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	195	200	205	
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	210	215	220	

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 73

<211> 327

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 73

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

Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr			
			20					25					30					
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser			
		35					40					45						
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser			
		50				55					60							
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr			
65					70					75					80			
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys			
			85						90					95				
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro			
			100					105					110					
Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys			
		115					120					125						
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			
		130				135					140							
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp			
145					150					155					160			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe			
				165					170					175				
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp			
			180					185					190					

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75
<211> 449

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 75

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	145	150	155	160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	165	170	175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	180	185	190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	195	200	205	
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	210	215	220	
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	225	230	235	240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	245	250	255	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	260	265	270	
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	275	280	285	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	290	295	300	
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	305	310	315	320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 76

<211> 471

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 76

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Pro	Glu	Trp	Val	Ser	Gly	Ile	Arg	165	170	175	
Gly	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	180	185	190	
Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	195	200	205	
Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Lys	Gln	Gly	210	215	220	
Glu	Asn	Asp	Gly	Pro	Phe	Asp	His	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	225	230	235	240
Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	245	250	255	
Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	260	265	270	
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	275	280	285	
Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	290	295	300	
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	305	310	315	320
Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	325	330	335	

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
420 425 430

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470

<210> 77

<211> 476

<212> Бі л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 77

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp
165 170 175

Val Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470 475

<210> 78

<211> 344

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 78

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
340

<210> 79

<211> 465

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 79

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala
	130					135					140				
Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Asp	Phe	Trp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln
145					150					155					160
Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr	Ile	Ser	Gln	Ala	Gly
				165					170					175	
Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser
			180					185					190		
Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg
		195					200					205			
Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser	Gly	Val	Tyr	Ser	Phe
	210					215					220				
Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys
225					230					235					240
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly
				245					250					255	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
			260					265					270		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu
		275					280					285			

Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
290						295					300				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
305					310					315					320
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
				325					330					335	
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu
			340					345					350		
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
		355					360					365			
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
	370					375					380				
Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
385					390					395					400
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
				405					410					415	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp
			420					425					430		
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
		435					440					445			
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu
450						455					460				

Gly
465

<210> 80

<211> 470

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д »

<400> 80

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
 20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val			
		115						120					125					
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu			
		130						135					140					
Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Asp	Phe	Trp	Met			
		145				150				155					160			
Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Thr			
				165						170					175			
Ile	Ser	Gln	Ala	Gly	Ser	Glu	Lys	Asp	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys	Gly			
			180					185						190				
Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Lys	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln			
		195						200					205					
Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ser			
		210					215					220						
Gly	Val	Tyr	Ser	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val			
		225				230				235					240			
Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro			
				245					250						255			
Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys			
			260					265						270				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val			
		275					280					285						

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
340 345 350

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
420 425 430

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470

<210> 81

<211> 348

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 81

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

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

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	115	120	125	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	130	135	140	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	145	150	155	160
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	165	170	175	
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	180	185	190	
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	195	200	205	
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	210	215	220	
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	225	230	235	240
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	245	250	255	
Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	260	265	270	
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	275	280	285	

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 340 345

<210> 82

<211> 478

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
 и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 82

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

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

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	65	70	75	80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	85	90	95	
Cys	Ala	Arg	His	Lys	Ala	Ala	Thr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	115	120	125	
Gly	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	130	135	140	
Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	145	150	155	160
Ser	Ser	Asn	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	165	170	175	
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	180	185	190	
Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	195	200	205	
Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	210	215	220	
Tyr	Asn	Cys	Ala	Arg	His	Lys	Ala	Ala	Thr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	225	230	235	240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470 475

<210> 83

<211> 355

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 83

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	100	105	110	
Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	115	120	125	
Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	130	135	140	
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	145	150	155	160
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	165	170	175	
Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	180	185	190	
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	195	200	205	
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	210	215	220	
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	225	230	235	240

Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	245	250	255
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	260	265	270
Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	275	280	285
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	290	295	300
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Arg	Leu	Thr	305	310	315
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	325	330	335
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	340	345	350
Ser	Leu	Gly														355		

<210> 84

<211> 492

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 84

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln
165 170 175

Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Gly	Val	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	180	185	190	
Ser	Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	195	200	205	
Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	210	215	220	
Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	225	230	235	240
Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	245	250	255	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	260	265	270	
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	275	280	285	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	290	295	300	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	305	310	315	320
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	325	330	335	
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	340	345	350	

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
485 490

<210> 85

<211> 485

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 85

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

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

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
145 150 155 160

Arg	Tyr	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu			
				165					170					175				
Gly	Val	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp			
			180					185					190					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr			
		195					200					205						
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr			
	210					215					220							
Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly			
225					230					235					240			
Tyr	Tyr	Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser			
			245					250						255				
Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu			
			260					265					270					
Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp			
		275					280					285						
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp			
	290					295					300							
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly			
305					310					315					320			
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn			
				325					330					335				

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
340 345 350

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
355 360 365

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
370 375 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly
485

<210> 86

<211> 485

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 86

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

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Arg	Tyr
		20					25					30			

Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Gly	Val
	35					40					45				

Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70				75						80	

Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
		85						90					95		

Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr
		100					105						110		

Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
		115				120						125			

Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser
	130					135					140				

Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	145	150	155	160
Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Asn	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Ile	165	170	175	
Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Asp	Tyr	180	185	190	
Ser	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	195	200	205	
Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	210	215	220	
Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Asn	Cys	Ala	Arg	His	Lys	Ala	Ala	225	230	235	240
Thr	Ala	Asp	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	245	250	255	
Ser	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	260	265	270	
Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	275	280	285	
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	290	295	300	
Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	305	310	315	320

Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	
				325					330	335						
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	
				340					345	350						
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
				355					360	365						
Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
				370					375	380						
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	
385				390				395						400		
Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	
				405					410	415						
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	
				420					425	430						
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Arg	
				435					440	445						
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	
				450					455	460						
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	
465				470				475						480		
Ser	Leu	Ser	Leu	Gly												
					485											

<210> 87

<211> 119

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> джерело

<223> /примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 87

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Thr Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89

<211> 119

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 89

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Thr Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90

<211> 119

<212> Б і л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>

<221> д ж е р е л о

<223> /п р и м і т к а = «О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і: С
и н т е т и ч н и й
п о л і п е п т и д»

<400> 90

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 91
<211> 119
<212> Б і л о к
<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>
<221> д ж е р е л о
<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<400> 91
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 92

<211> 119

Бі л о к

<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

$\langle 220 \rangle$

<221> д ж е р е л о

<223> / примітка = «Опис штучної послідовності: Синтетичний поліпептид»

<400> 92

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys
85 90 95

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 50
<212> Б і л о к
<213> Ш т у ч н а п о с л і д о в н і с т ь

<220>
<221> д ж е р е л о
<223> / п р и м і т к а = « О п и с ш т у ч н о ї п о с л і д о в н о с т і : С
и н т е т и ч н и й
 п о л і п е п т и д »

<220>
<221> С А Й Т
<222> (1).. (50)
<223> / п р и м і т к а = « Ц я п о с л і д о в н і с т ь м о ж е о х о п л ю в
а т и 1 - 10 п о в т о р ю в а н и х
 о д и н и ц ь « Gly Gly Gly Gly Ser »

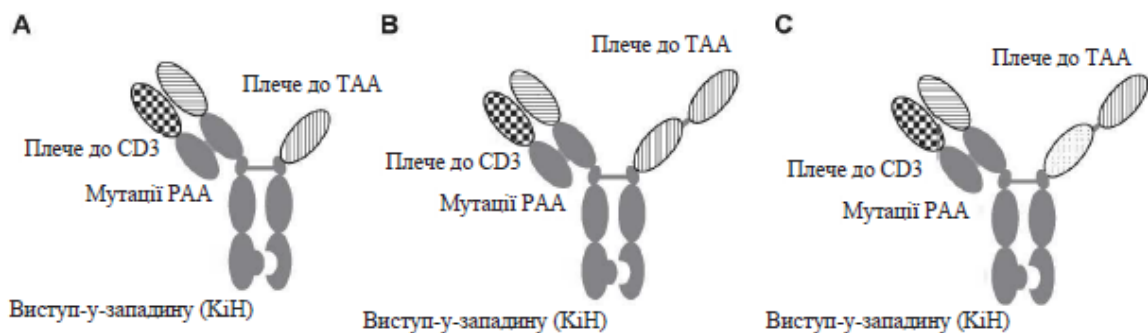
<220>
<221> д ж е р е л о
<223> / п р и м і т к а = « Д и в і т ь с я о п и с , п о д а н и й д л я д е
т а л ь н о о п и с у
 з а м і н і п е р е в а ж н и х в а р і а н т і в з д і й с н е н н я »

<400> 93
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

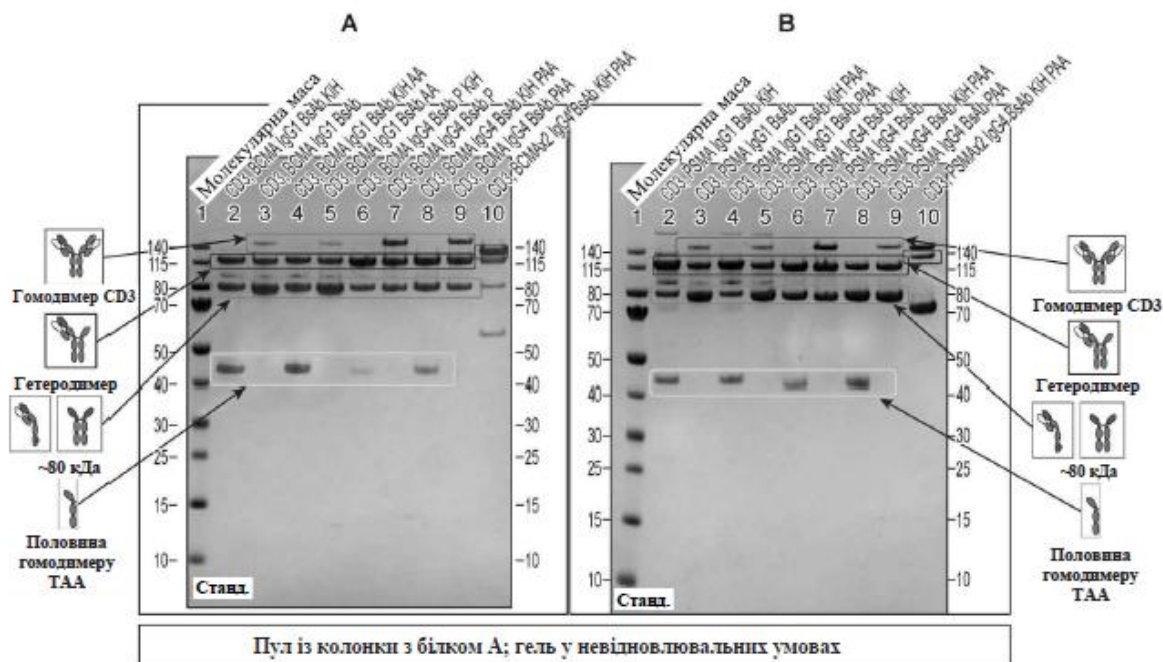
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

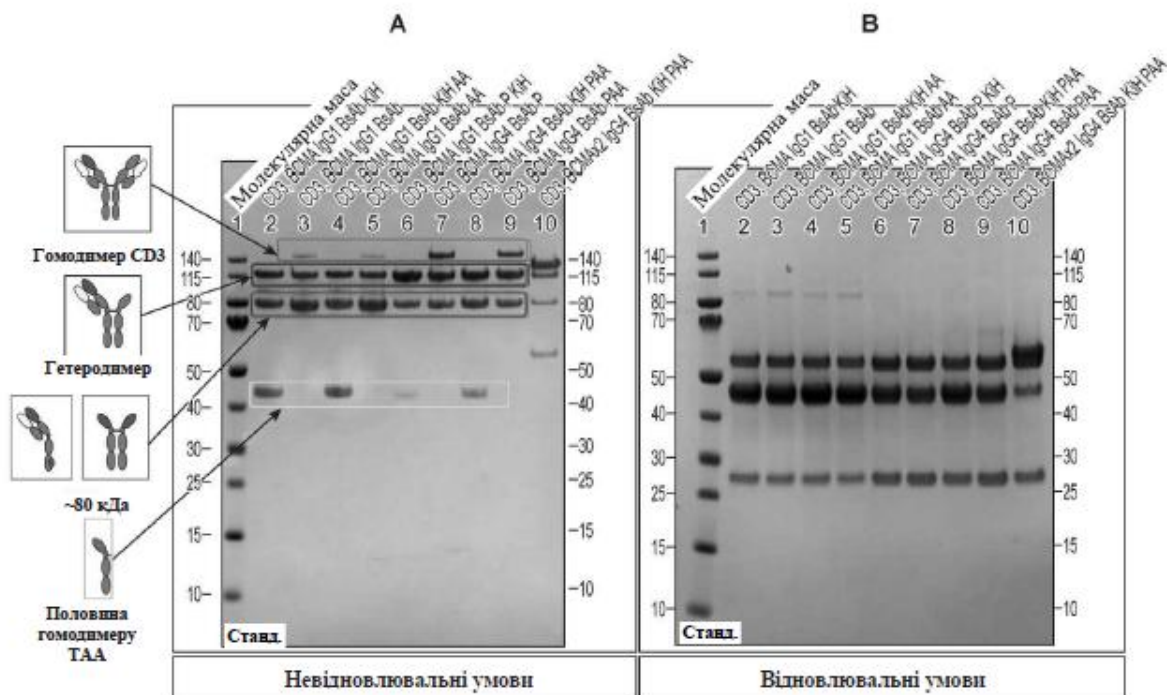
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Ser
 50

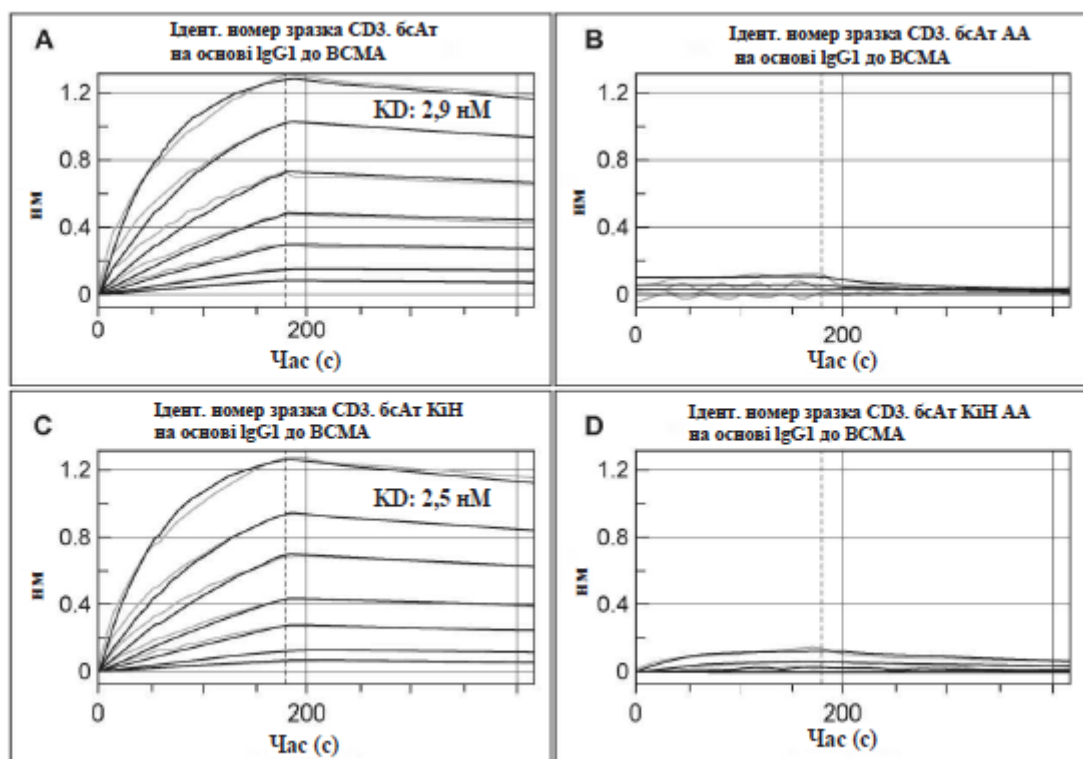


Фіг. 1





Фіг. 3



Фіг. 4

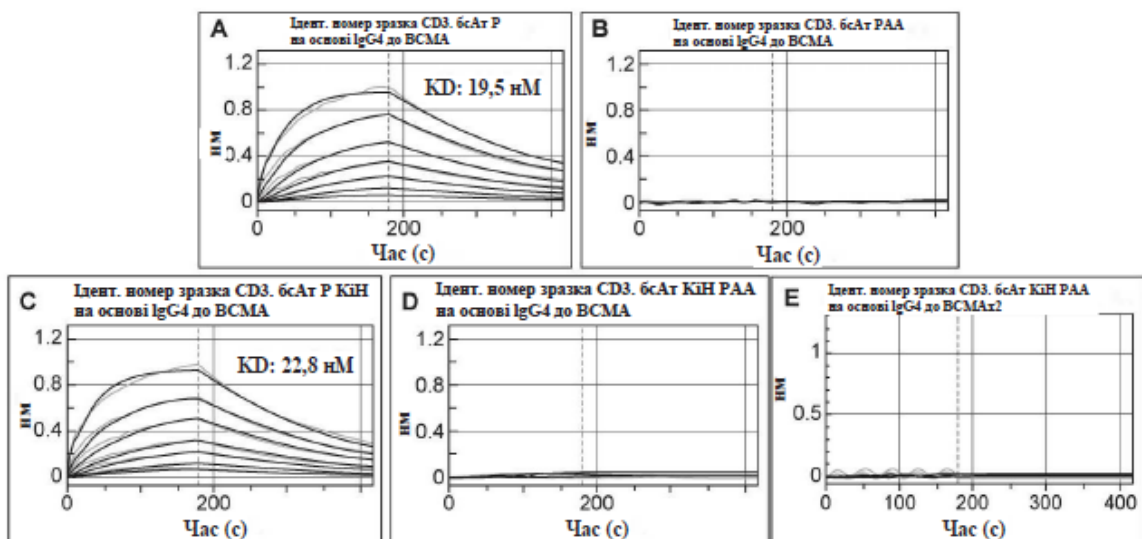


Fig. 5

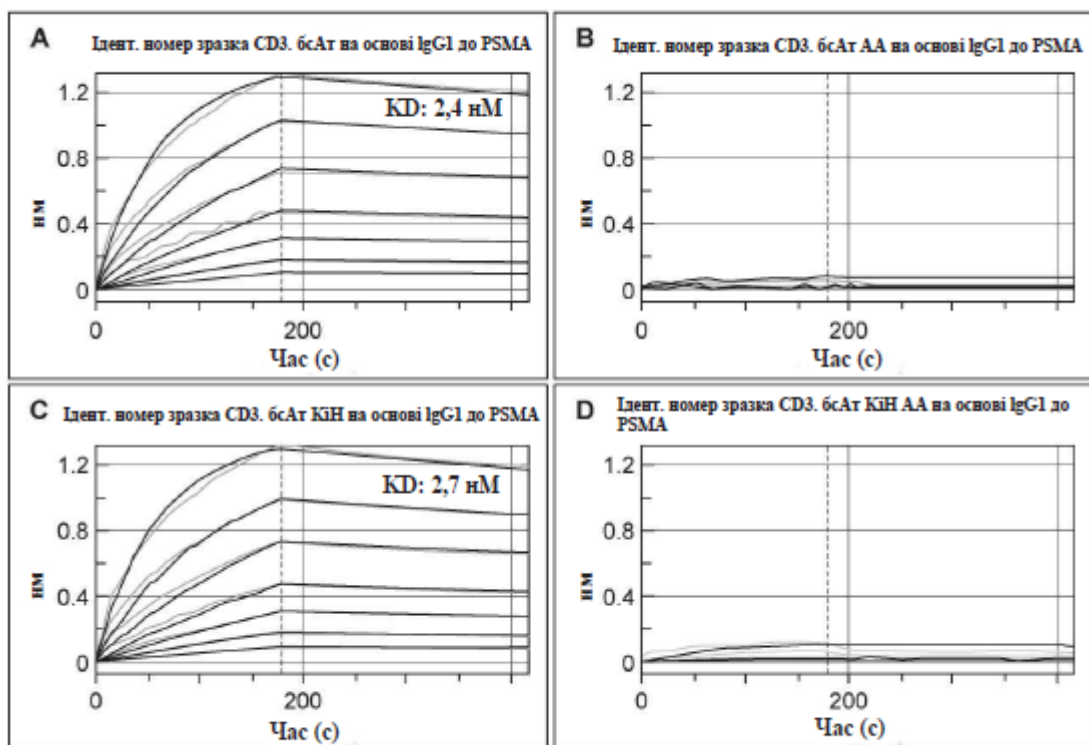
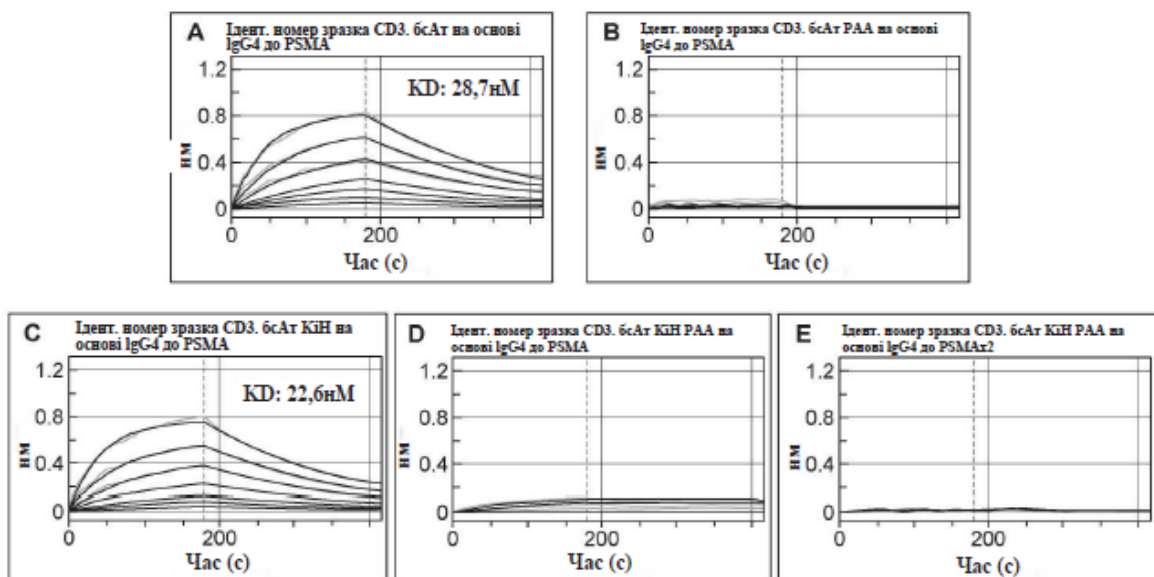
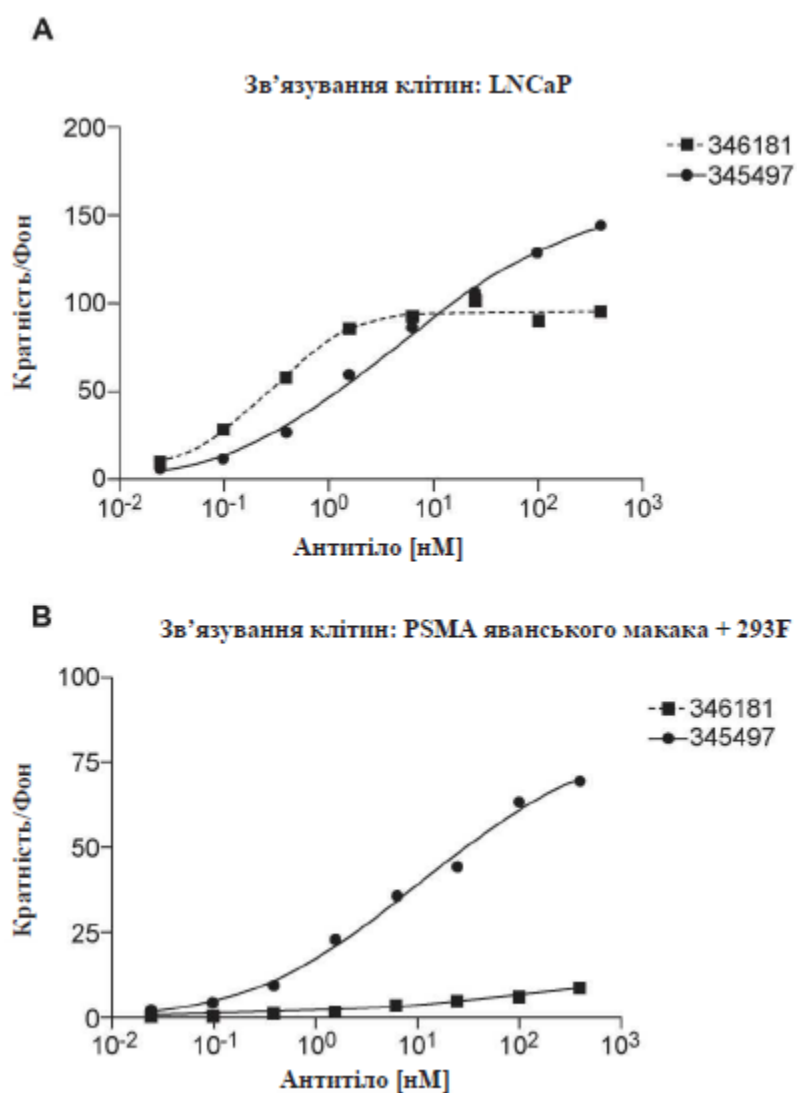


Fig. 6



Фіг. 7



Фіг. 8

**Опосередкований Т-клітинами лізис
PSMA-позитивних клітин
з використанням нестимульованих Т-
клітин**

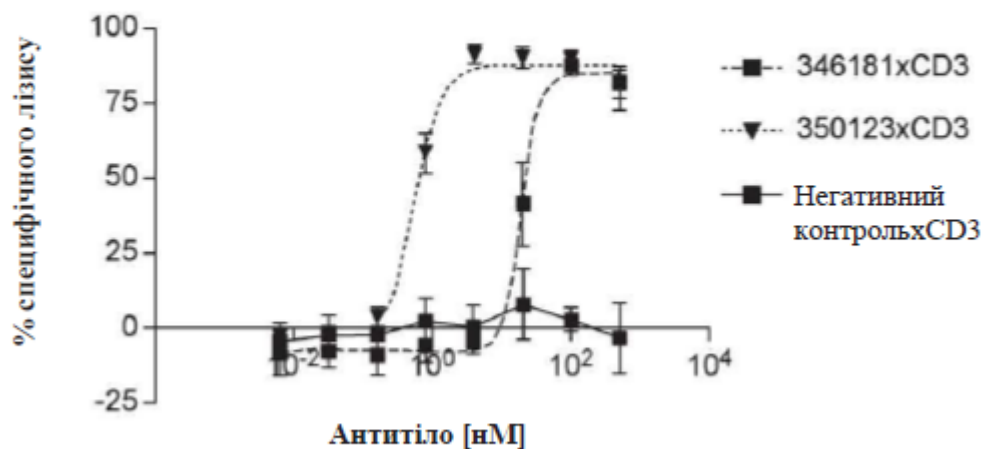


Fig. 9

**Опосередкований Т-клітинами лізис
PSMA-позитивних клітин
з використанням попередньо
активованих Т-клітин**

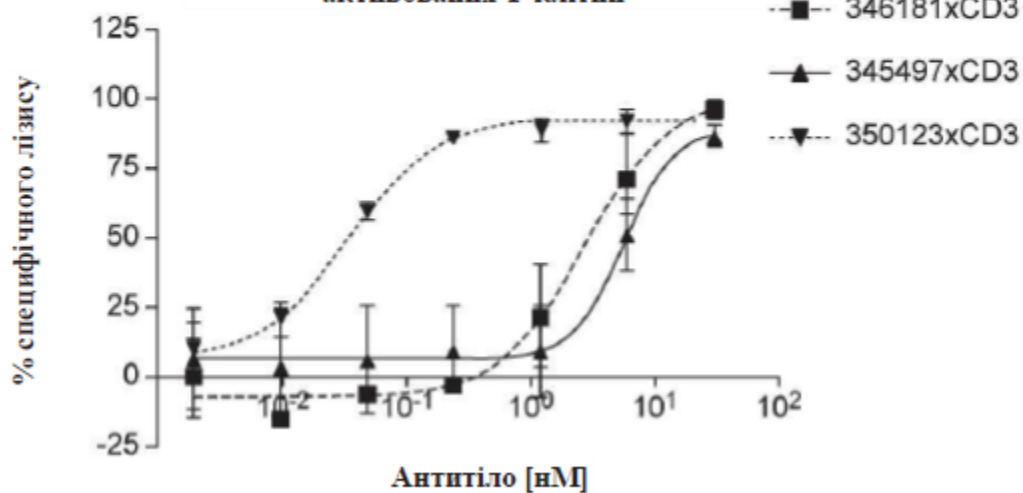
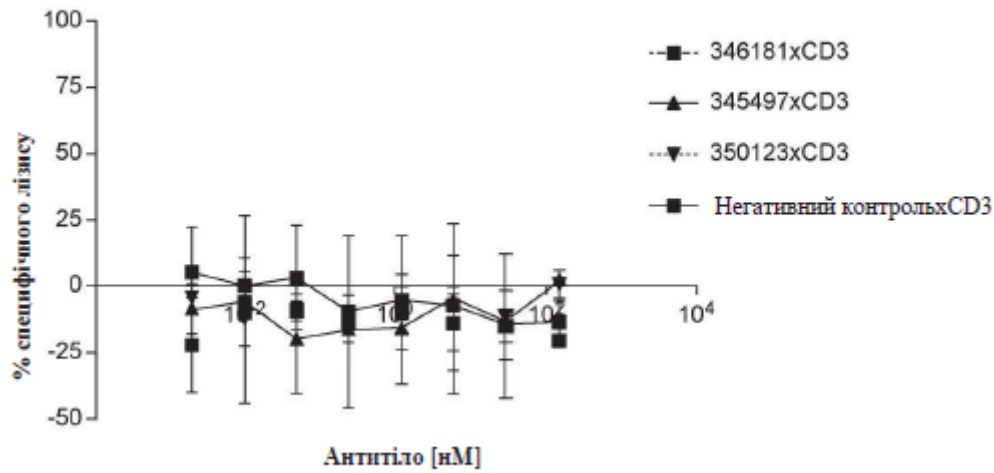


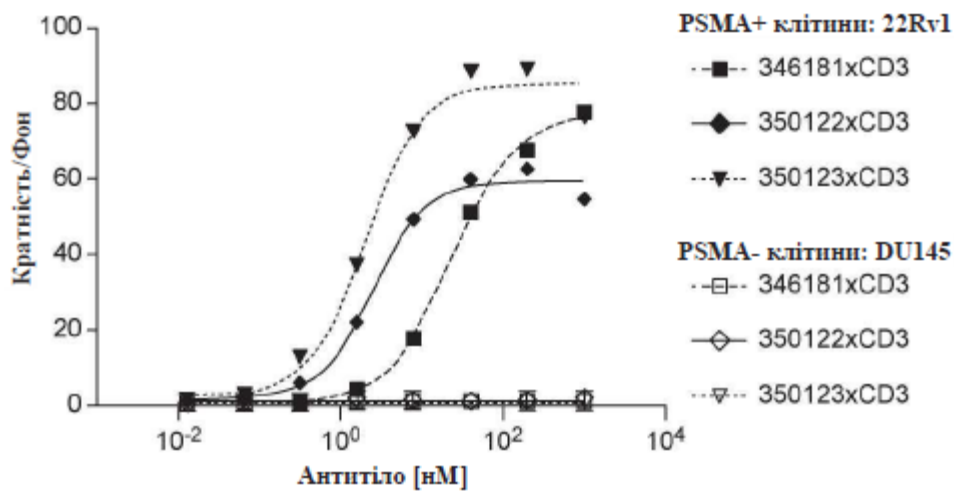
Fig. 10

Біспецифічні антитіла не
лізують
PSMA-від'ємні клітини



Фіг. 11

Зв'язування біспецифічних антитіл до PSMAxCD3 з
Позитивні і негативні за PSMA клітини



Фіг. 12

Опосередкований Т-клітинами лізис PSMA-позитивних клітин

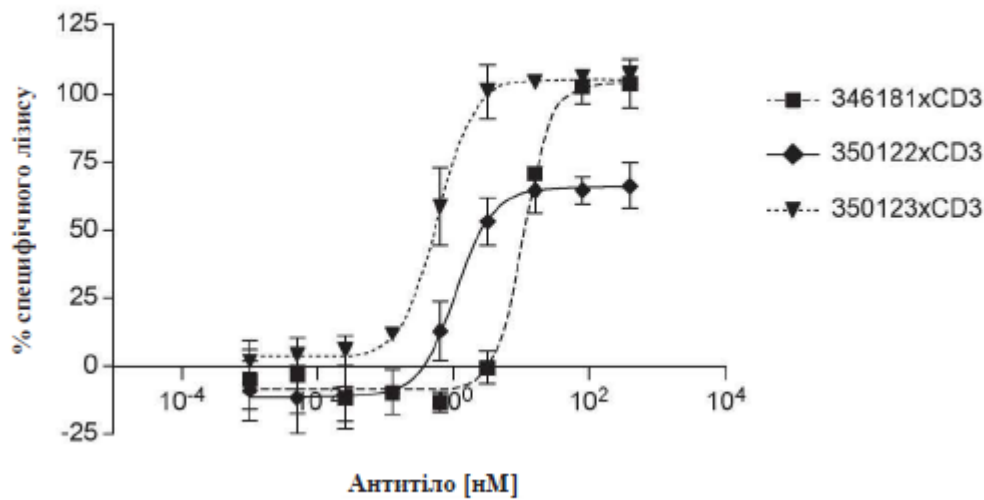


Fig. 13

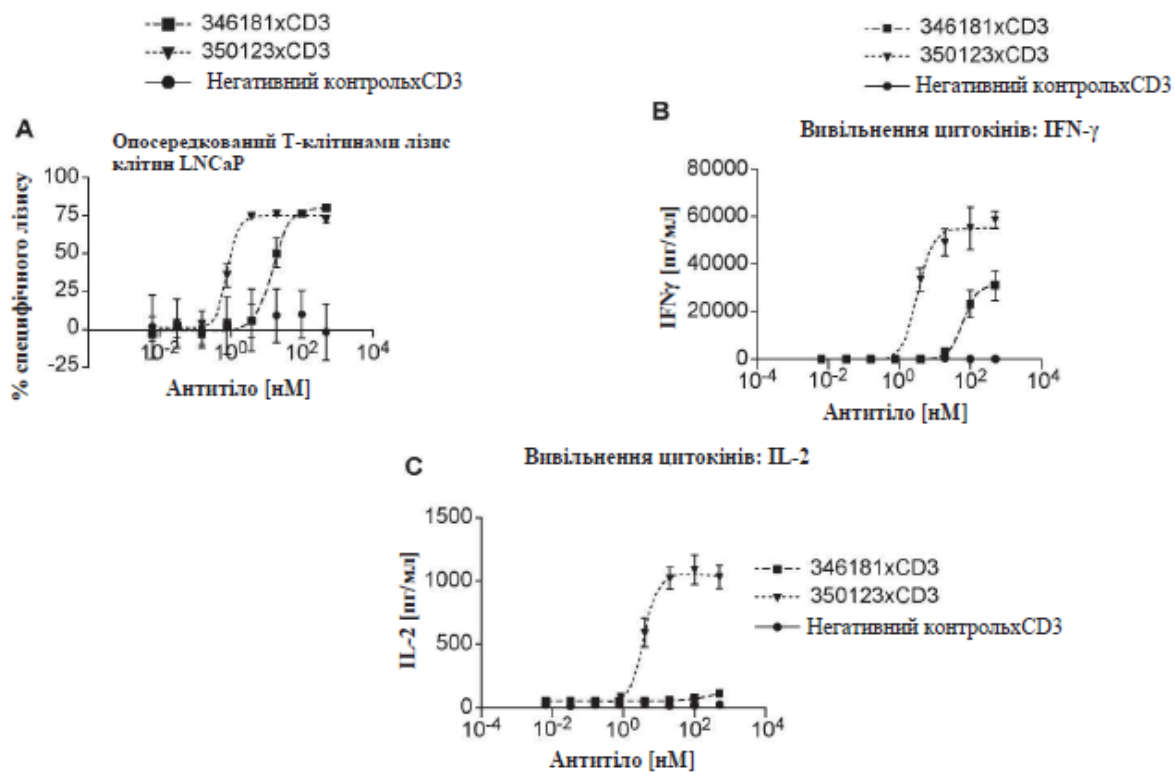


Fig. 14

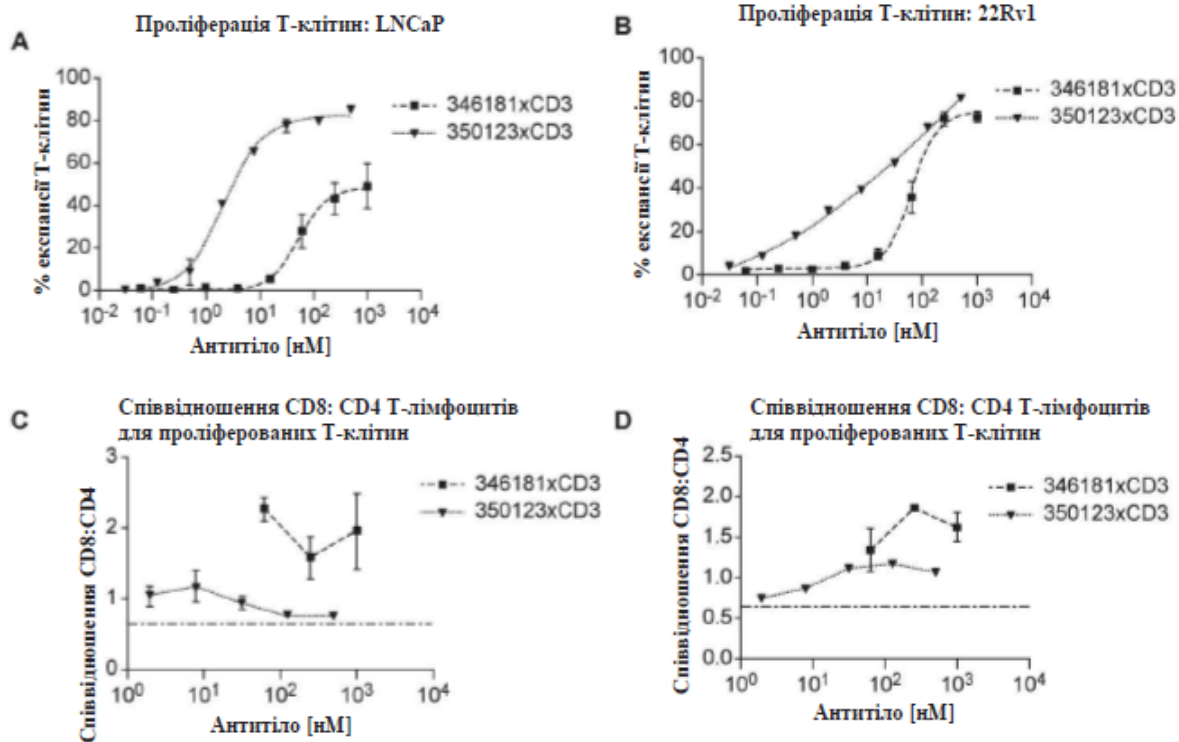


Fig. 15

Ксенотрансплантат 22Rv1

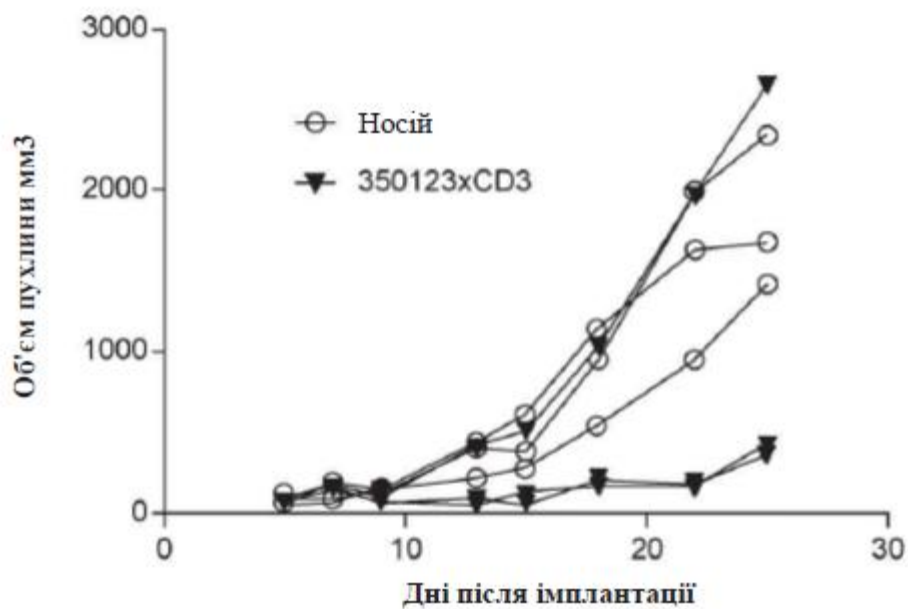
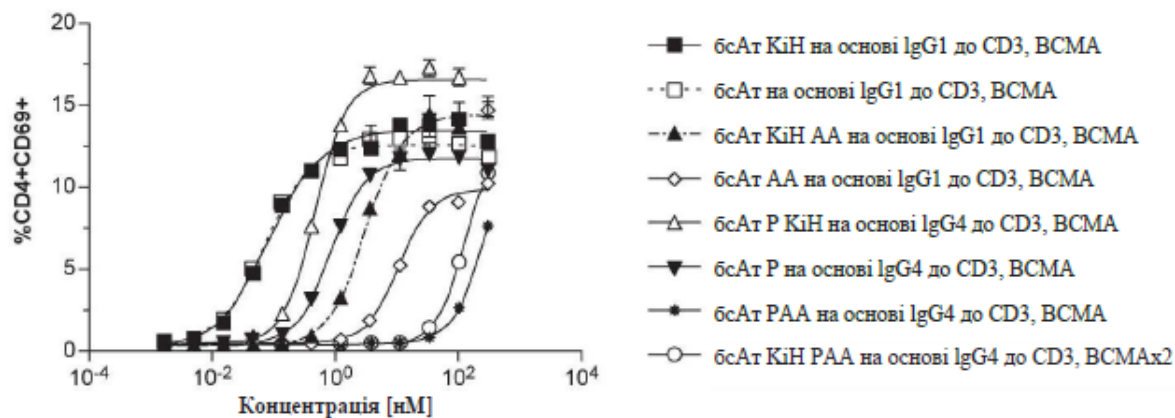
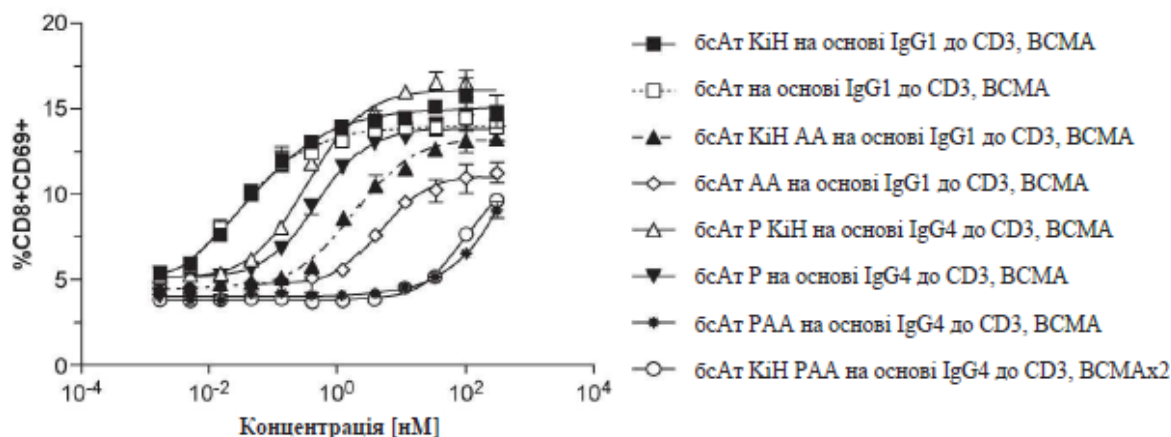


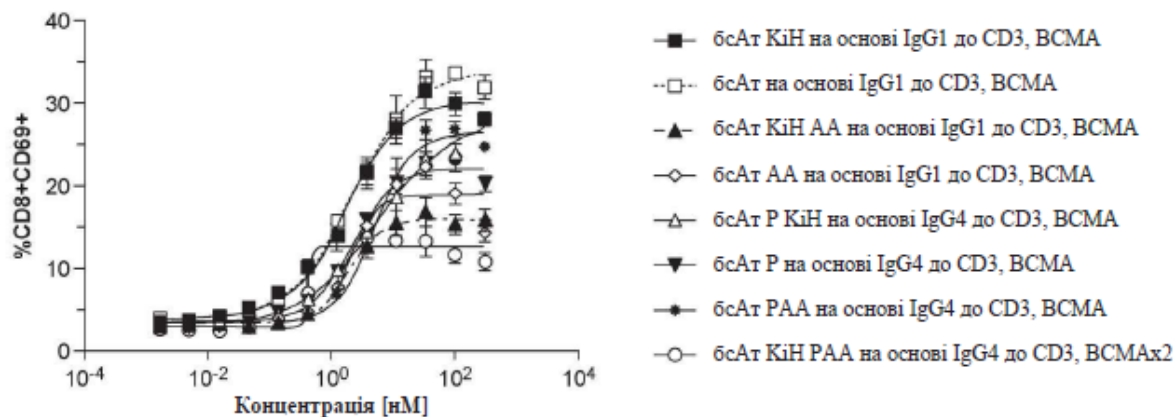
Fig. 16



Фиг. 17



Фиг. 18



Фиг. 19

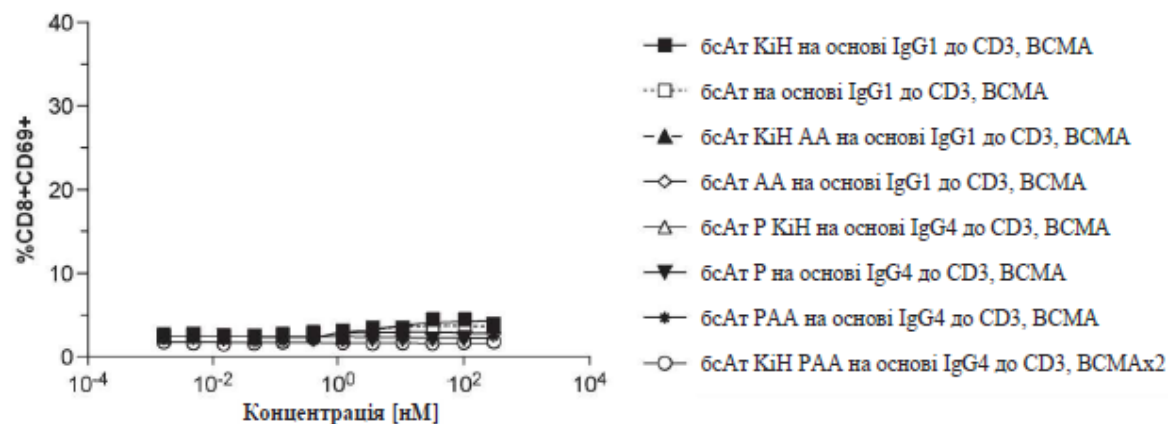


Fig. 20

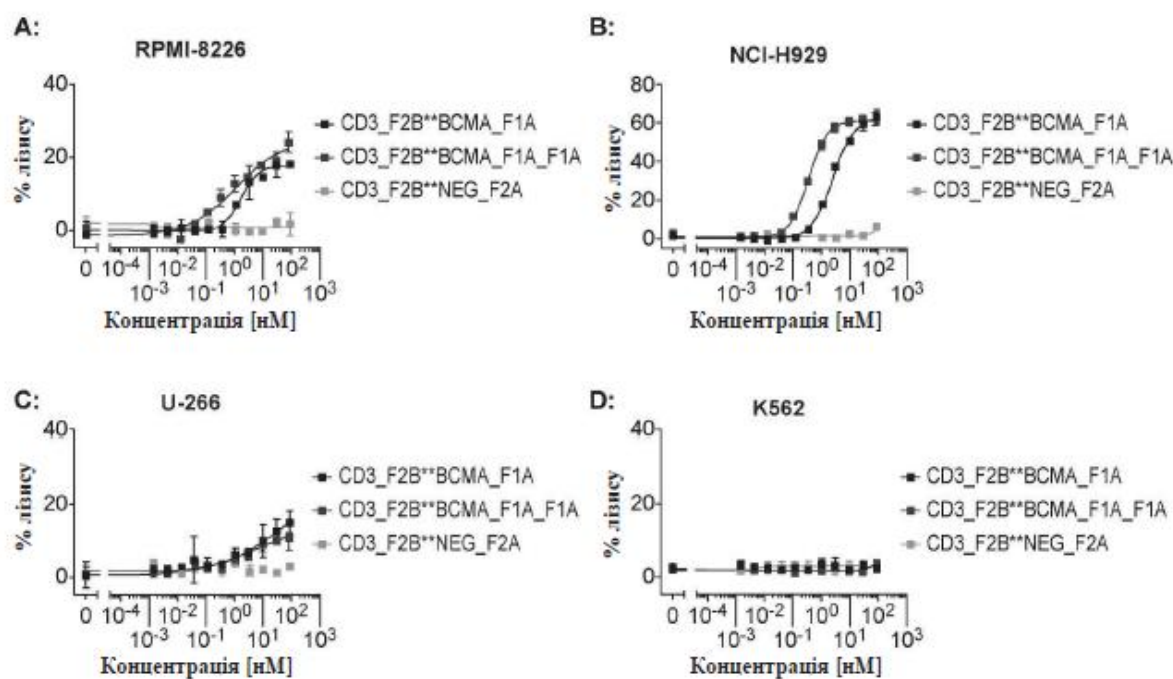


Fig. 21

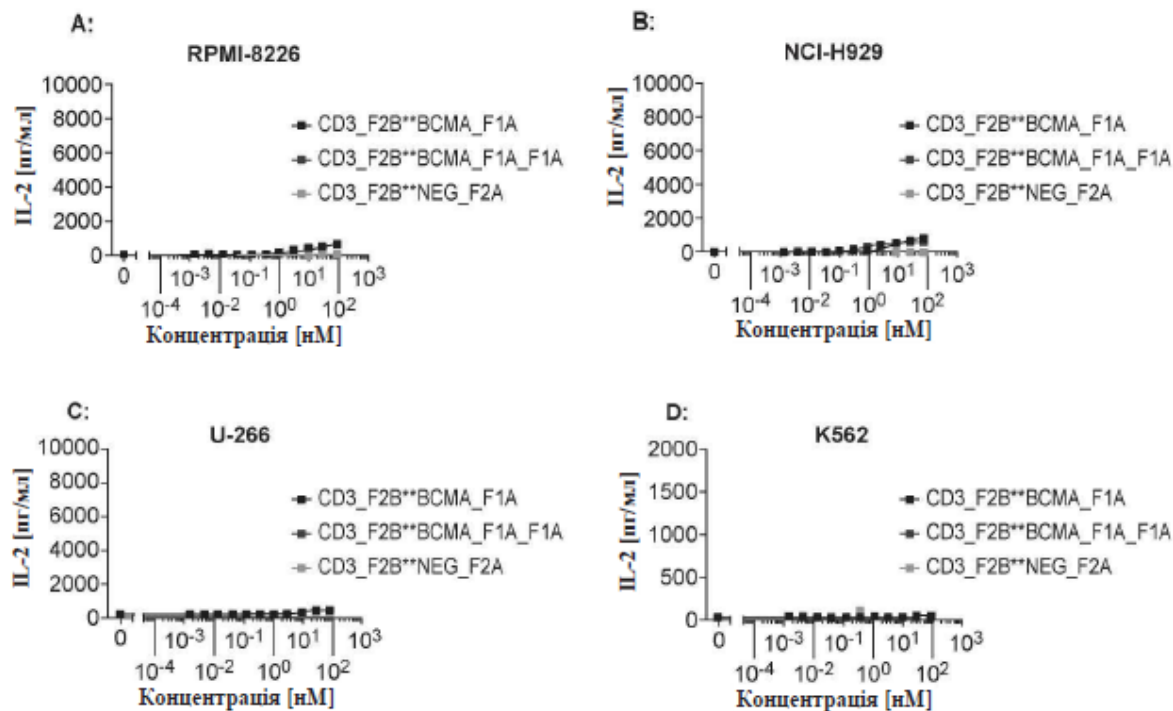


Fig. 22

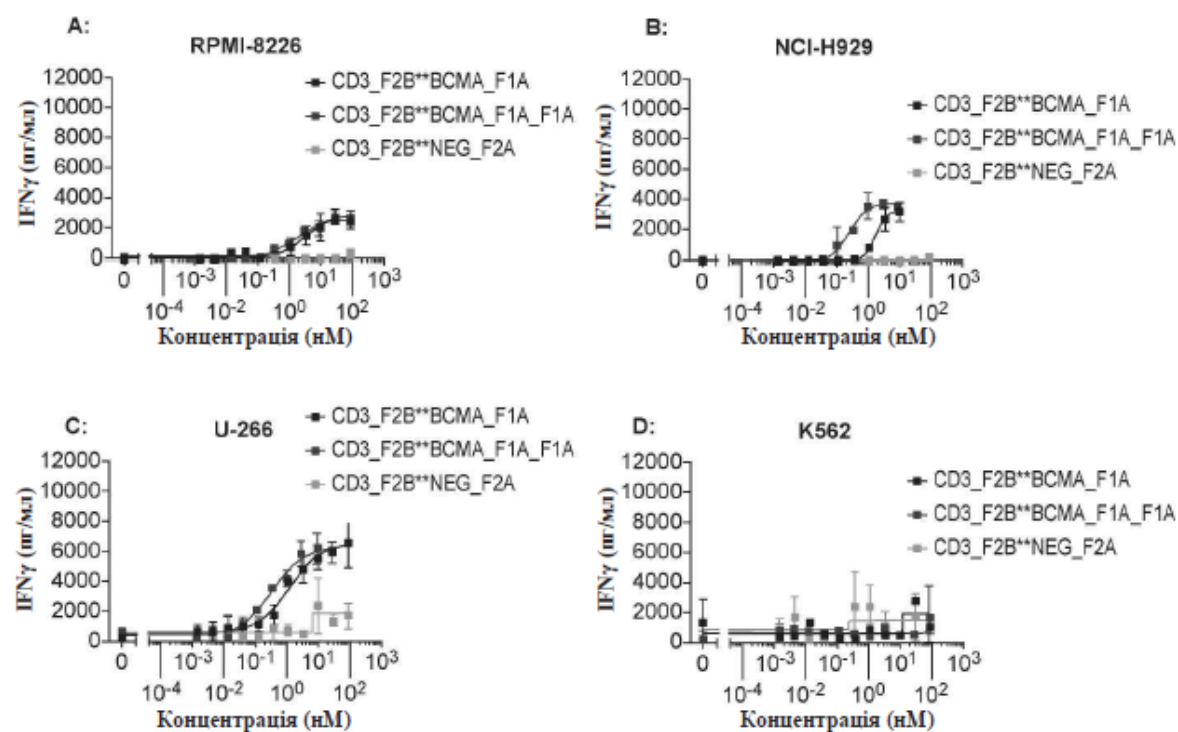
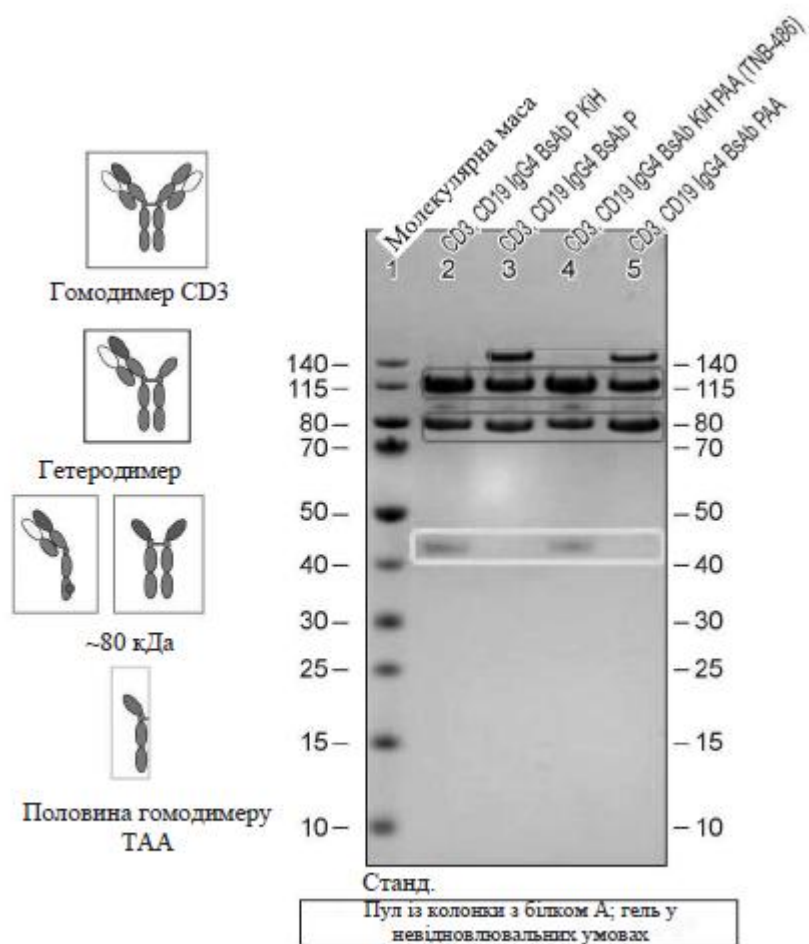


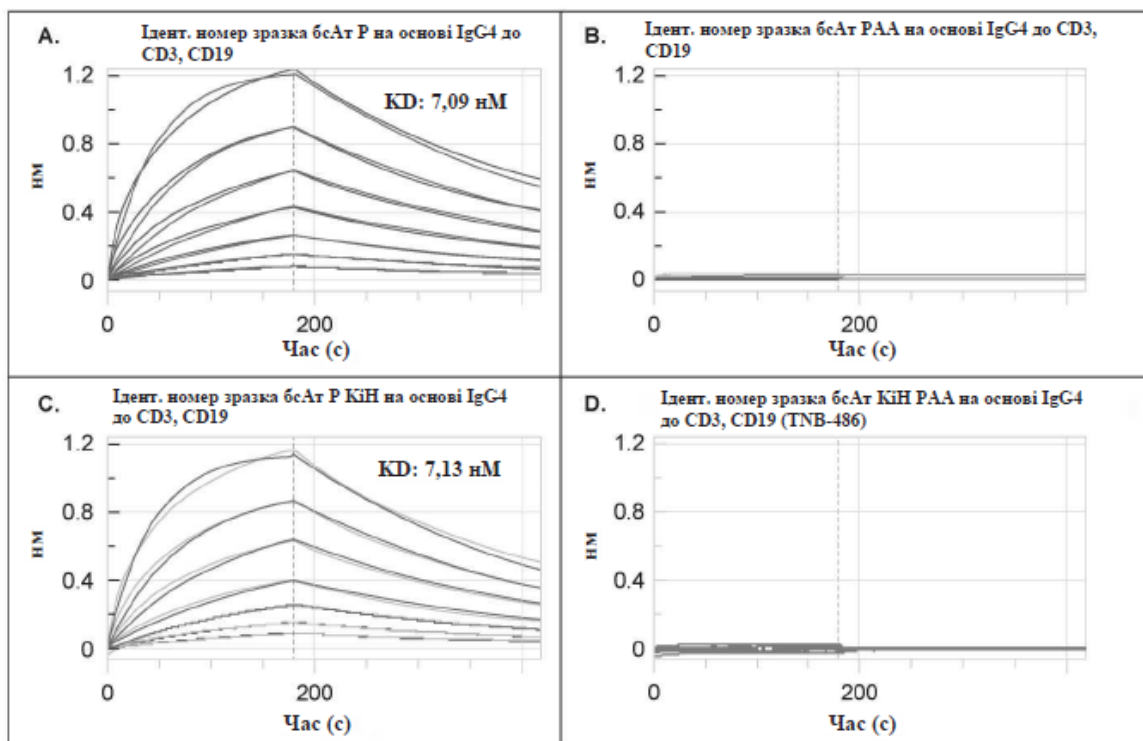
Fig. 23



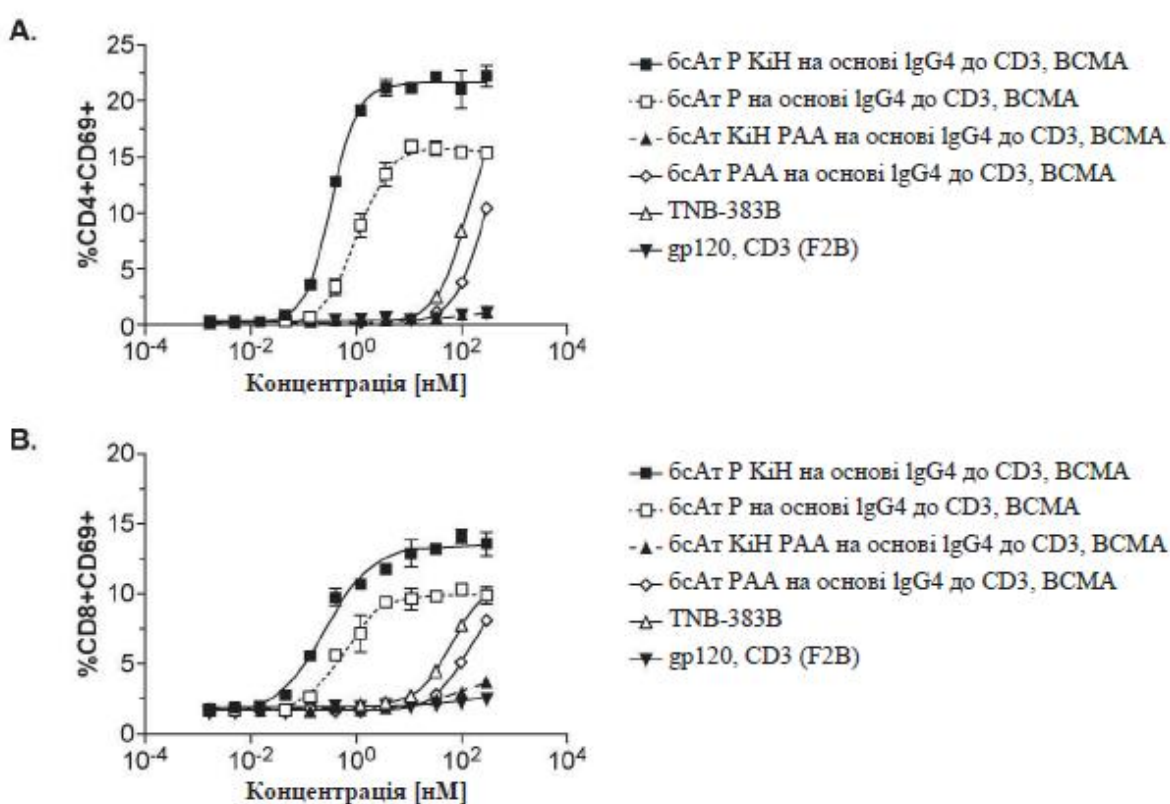
Фиг. 24

номер експресії	Формат	% ВМВ	% мономерів	% НМВ
385171_394399_312325	бсАт Р KiH на основі IgG4 до CD3, CD19	0,10	99,9	0,0
385173_394256_312325	бсАт Р на основі IgG4 до CD3, CD19	2,33	97,7	0,0
318390_338683_312325	бсАт KiH PAA на основі IgG4 до CD3, CD19 (TNB-486)	0,05	99,9	0,07
316220_394259_312325	бсАт PAA на основі IgG4 до CD3, CD19	2,09	97,9	0,0

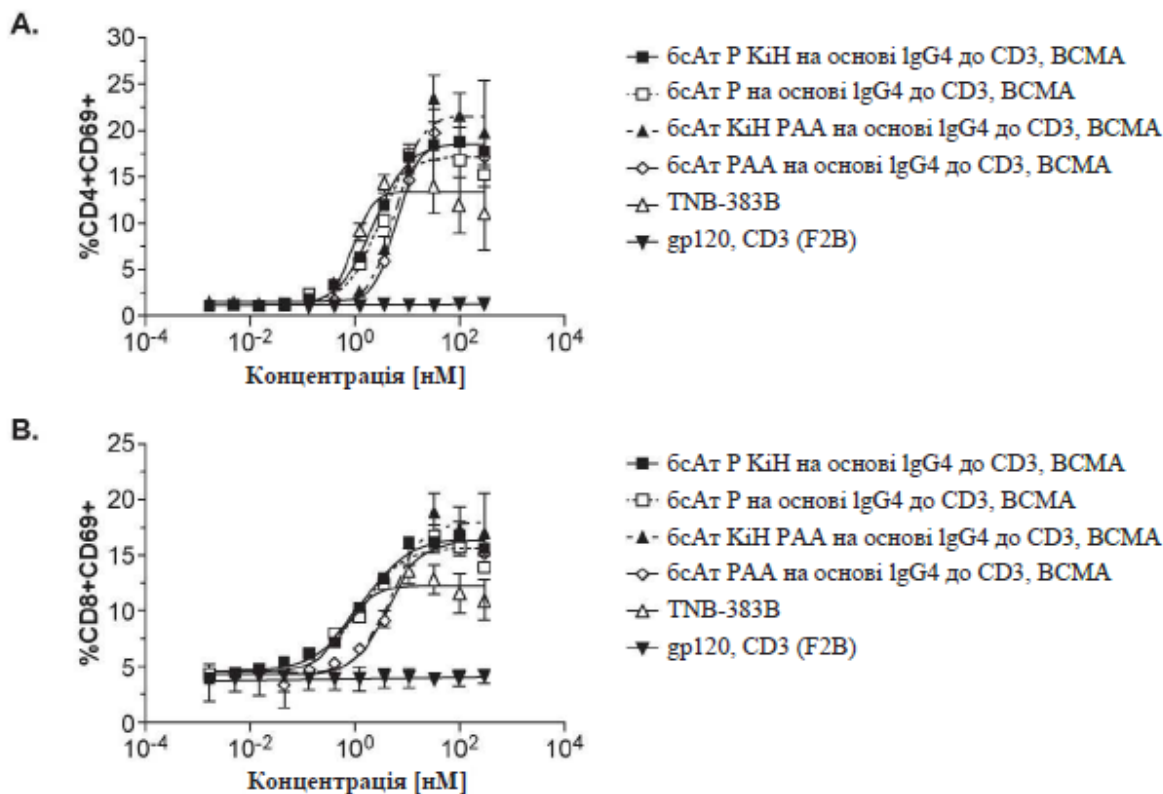
Фиг. 25



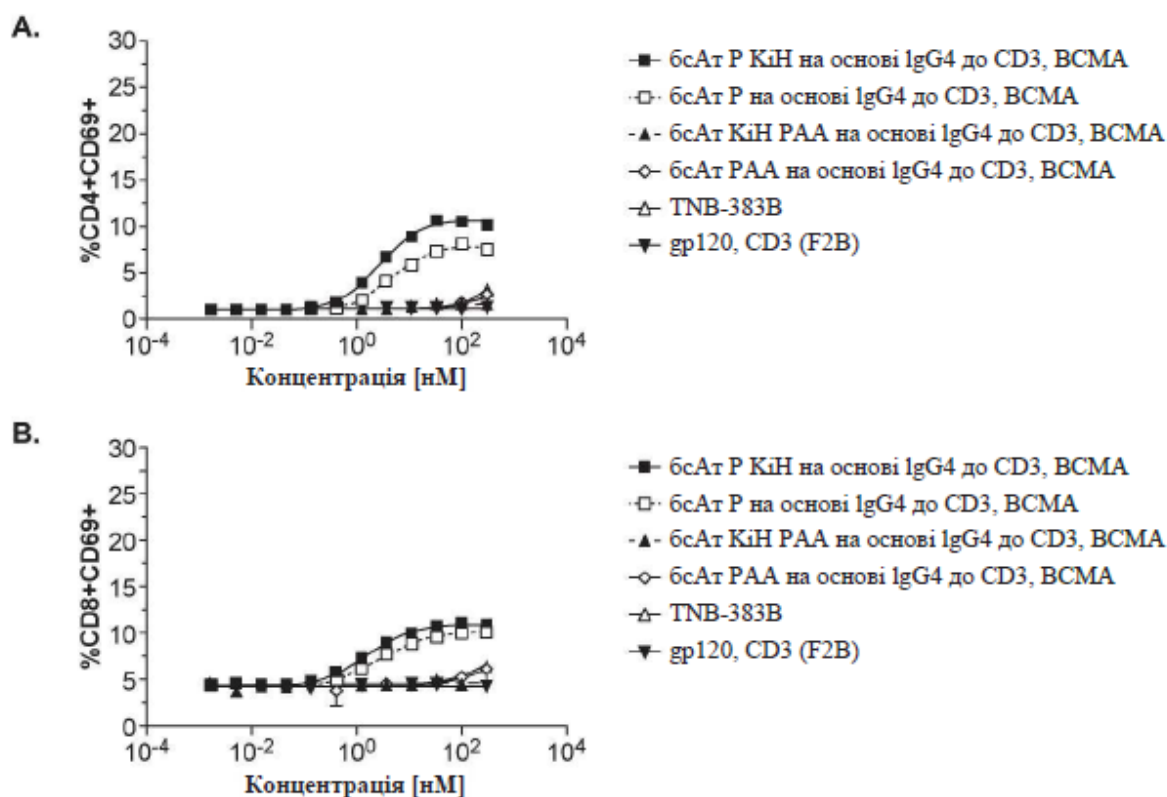
Фіг. 26



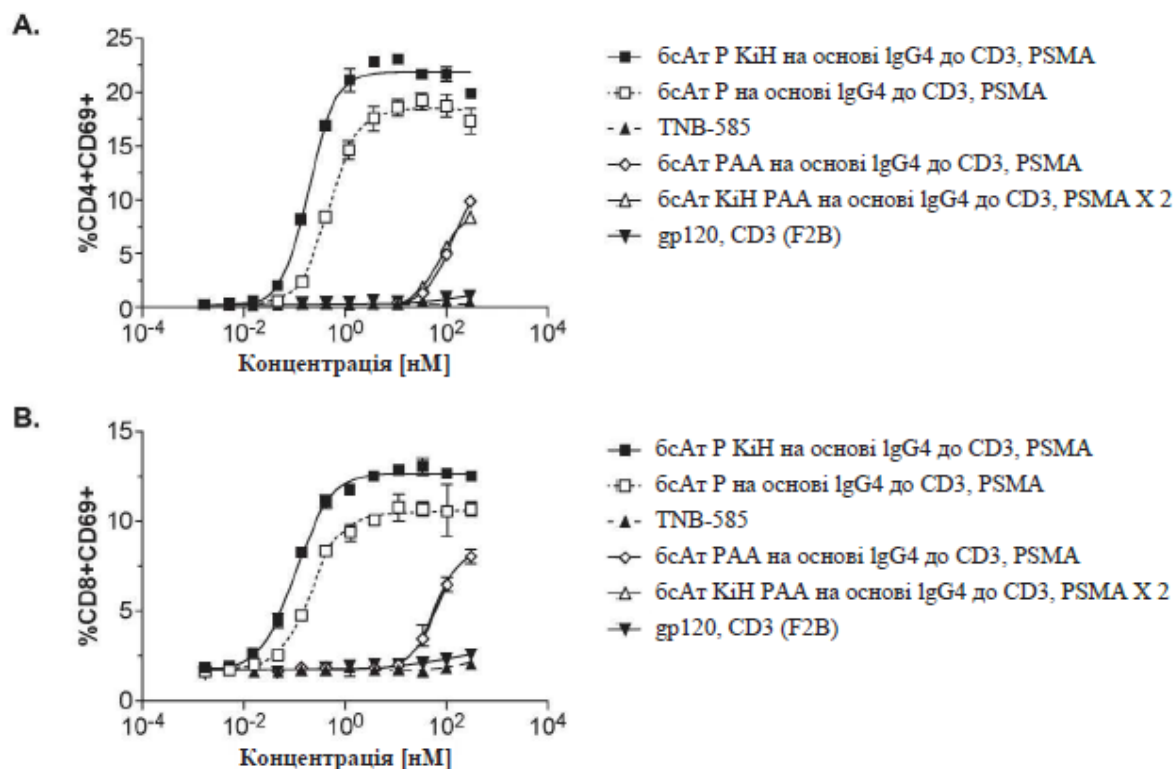
Фіг. 27



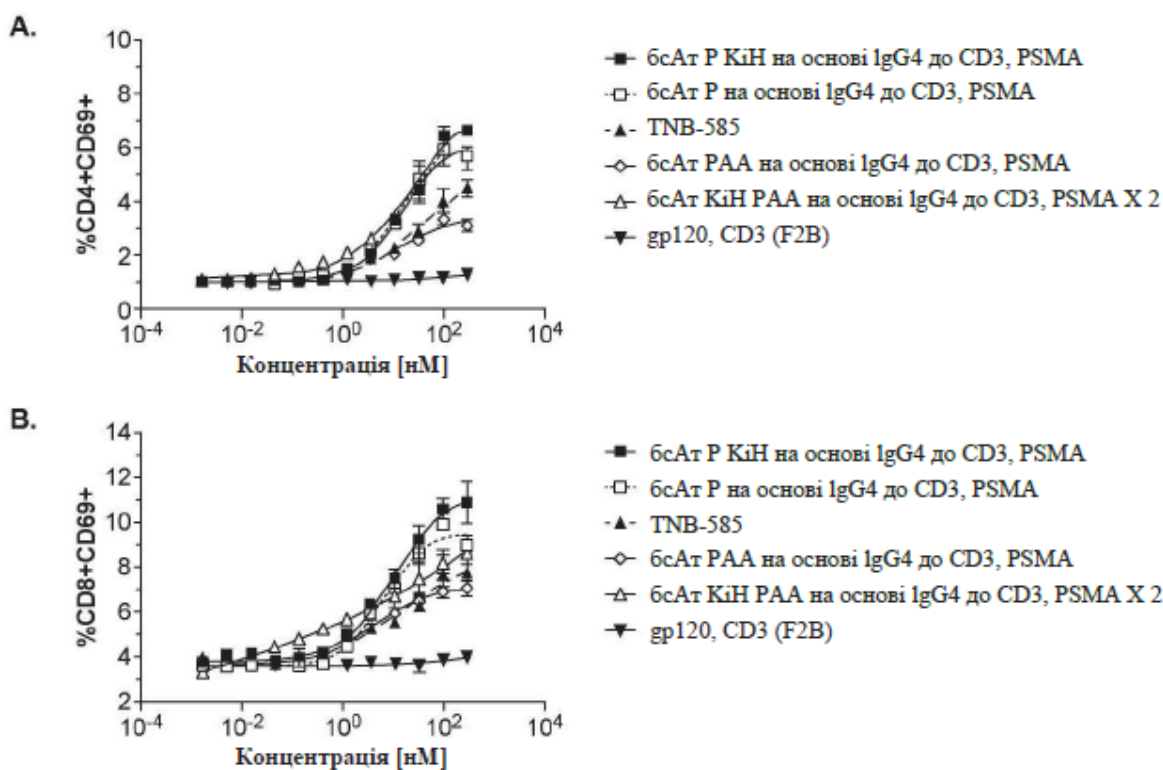
Фиг. 28



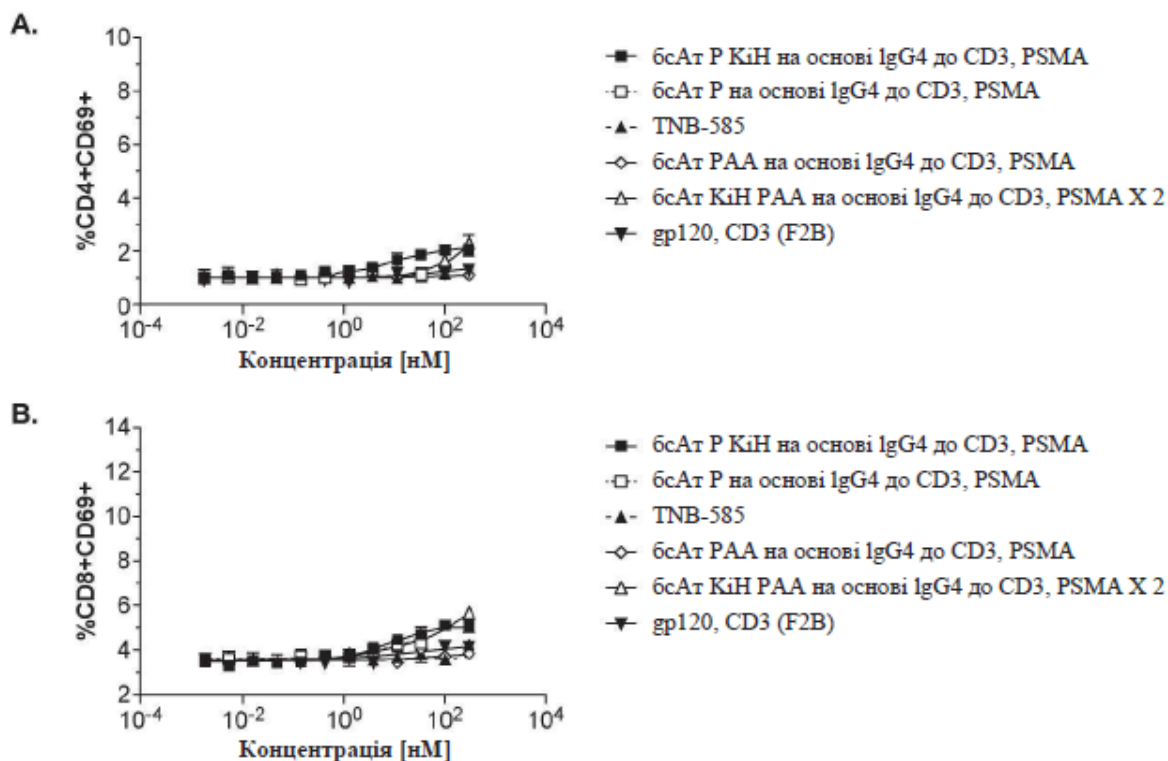
Фиг. 29



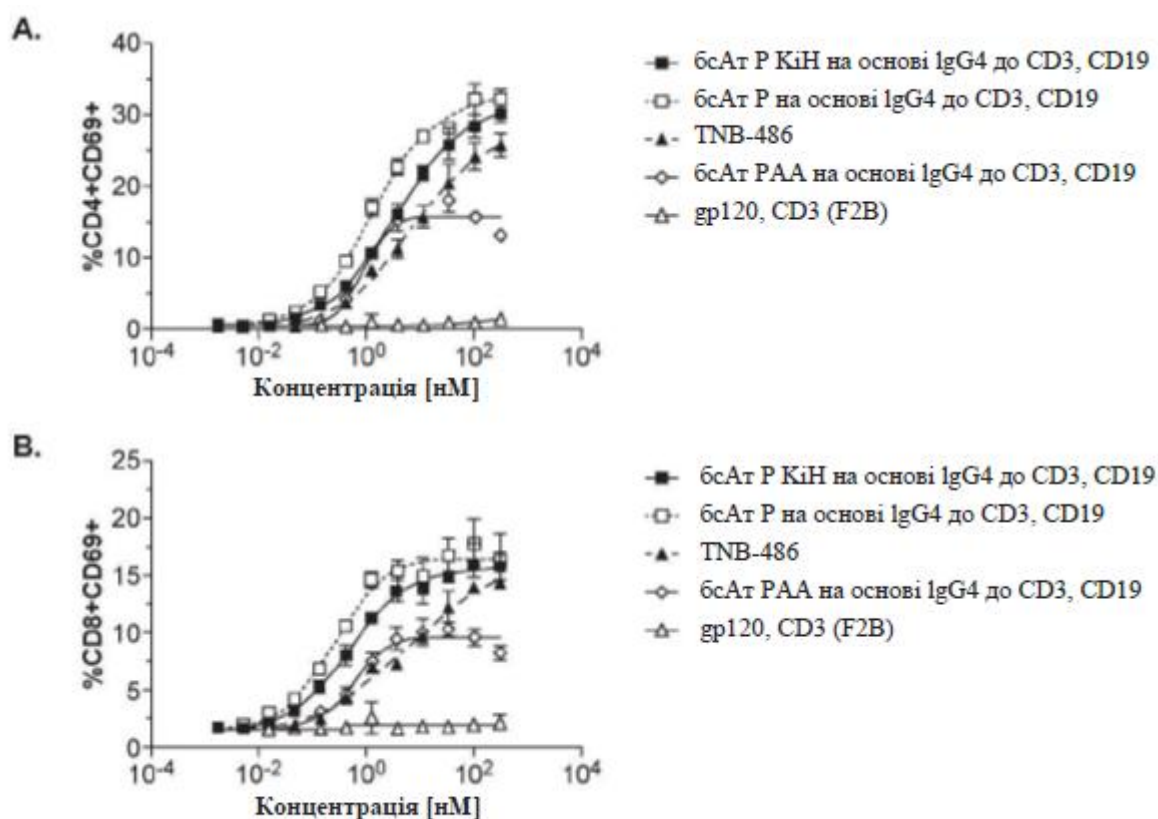
Фиг. 30



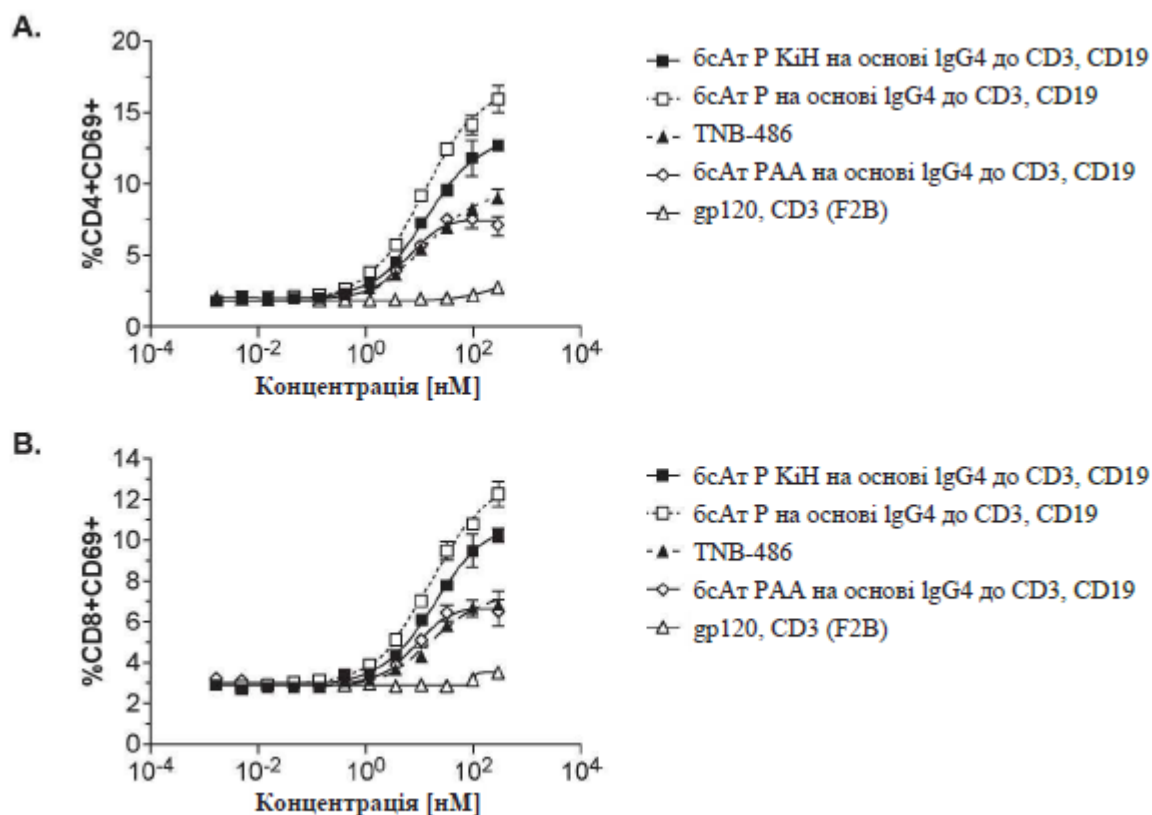
Фиг. 31



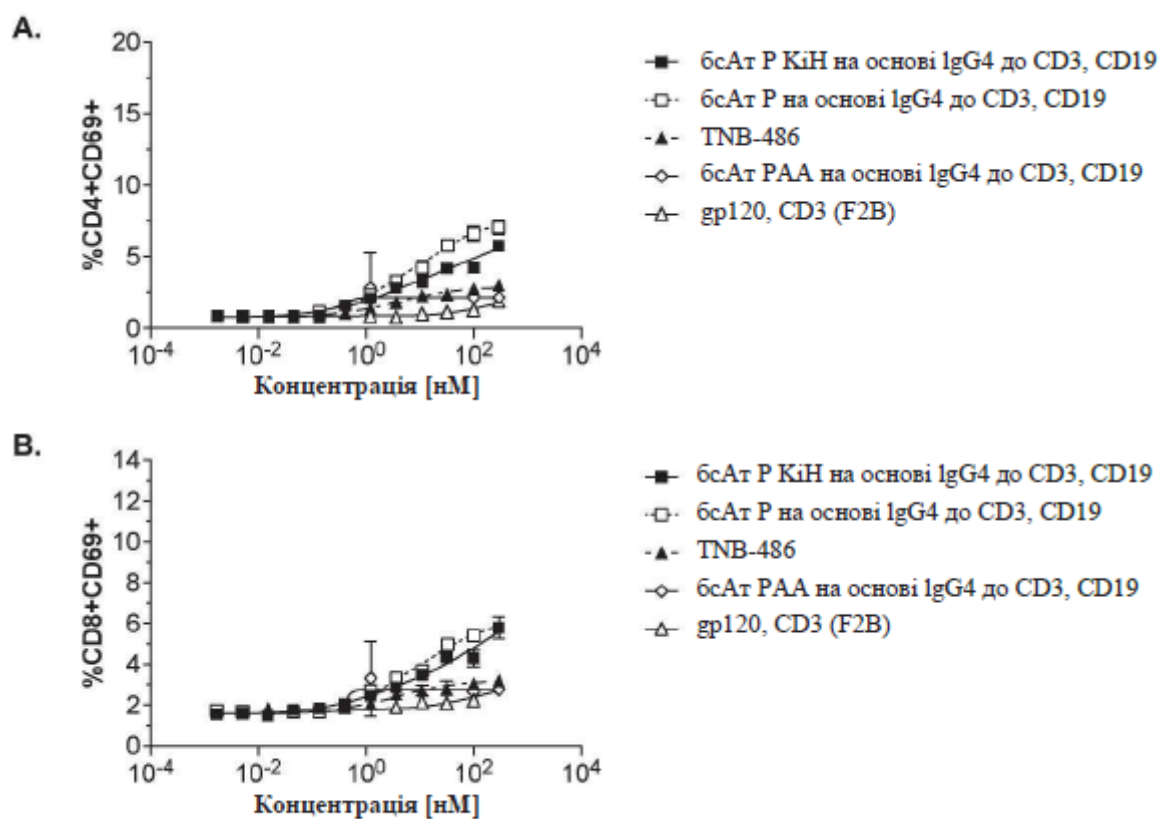
Фіг. 32



Фіг. 33



Фиг. 34



Фиг. 35